

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Retinale Gefäßanalyse bei endokriner Orbitopathie – erste Ergebnisse einer
Pilotstudie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Anna Reichel
aus Berlin

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

12. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	II
1. Einleitung.....	1
2. Literaturdiskussion	3
2.1. Endokrine Orbitopathie	3
2.1.1. Epidemiologie.....	3
2.1.2. Anatomie und Pathophysiologie	3
2.1.2.1. Aufbau und Struktur	3
2.1.2.2. Okulärer Blutfluss.....	4
2.1.2.3. Pathophysiologie.....	6
2.1.3. Risikofaktoren	7
2.1.4. Klinische Präsentation und Diagnostik	9
2.1.4.1. Symptome und Befunde	9
2.1.4.2. Biomarker	11
2.1.4.3. Bildgebende Verfahren	12
2.1.4.4. Intraorbitale Druckmessung.....	12
2.1.5. Therapie	14
2.2. Retinale Gefäßanalyse	16
2.2.1. Gefäßbetrachtung am Fundus Oculi	16
2.2.2. Statische und Dynamische Gefäßanalyse	16
2.2.3. Retinale Gefäßäquivalente	17
2.2.4. Aktueller Forschungsstand	17
3. Material und Methoden	19
3.1. Patientenkollektiv	19
3.2. Anamnese	19
3.3. Ophthalmologische Untersuchungen	20
3.4. Fundusfotografien	20
3.4.1. Fundusfotografie	20
3.4.2. Aufteilung und Bewertung der Fundusfotografien.....	21
3.4.3. Auswertung der Fundusfotografien mit Vesselmap2®.....	24
3.4.4. Bewertungsgrundlagen Vesselmap2® [106].....	28
3.5. Datenerfassung und Einordnung	28
3.6. Statistische Auswertung.....	29
4. Ergebnisse	30
4.1. Patientenkollektiv	30
4.2. Bewertung der Methodik	31
4.2.1. Intraobserver Reliabilität in Bezug auf das Zentralvenenäquivalent (CRVE).....	31
4.2.2. Bewertung der Fundusfotografien	32
4.2.3. Limitierende Faktoren der Fundusfotografie	32

4.3. Beschreibende Statistik Patienten mit dysthyreoter und ohne dysthyreote	
Optikusneuropathie (DON)	34
4.3.1. Alter und Geschlecht.....	34
4.3.2. Verteilung von vaskulären Risikofaktoren	35
4.3.2.1. Arterielle Hypertonie	35
4.3.2.2. Diabetes mellitus.....	36
4.3.2.3. Nikotinkonsum.....	37
4.3.3. Therapieansätze bei Patienten mit dysthyreoter und ohne dysthyreote	
Optikusneuropathie (DON)	38
4.3.4. Prä- und postoperativer Vergleich klinischer Befunde bei Patienten mit	
dysthyreoter Optikusneuropathie (DON)	39
4.3.5. Dysthyreote Optikusneuropathie (DON) Diagnostikparameter	39
4.4. Retinale Gefäßparameter	40
4.4.1. Zentralvenenäquivalent (CRVE) bei Patienten mit dysthyreoter und ohne	
dysthyreote Optikusneuropathie (DON)	40
4.4.2. Zentralvenenäquivalent (CRVE) Cut-Off-Wert bei Patienten mit dysthyreoter	
Optikusneuropathie (DON)	41
4.4.3. Zentralvenenäquivalent (CRVE) prä- und postoperativ bei Patienten mit	
dysthyreoter und ohne dysthyreote Optikusneuropathie (DON).....	42
4.4.4. Lineare Regression für das Zentralvenenäquivalent (CRVE).....	43
4.4.5. Zentralarterienäquivalent (CRAE) bei Patienten mit dysthyreoter und ohne	
dysthyreote Optikusneuropathie (DON)	43
5. Diskussion	45
5.1. Methodik.....	45
5.1.1. Intraobservervariabilität.....	45
5.1.2. Limitierende Faktoren der Netzhautaufnahme	46
5.1.3. Refraktion	46
5.1.4. Statische retinale Gefäßanalyse.....	47
5.1.5. Fundusfotografie	47
5.2. Ergebnisse	48
5.2.1. Demographische Daten	48
5.2.2. Vaskuläre Risikofaktoren	48
5.2.3. Dysthyreote Optikusneuropathie (DON) Patientenkollektiv	49
5.2.4. Dysthyreote Optikusneuropathie (DON) Diagnostik.....	50
5.2.5. Zentralvenenäquivalent (CRVE) bei Patienten mit dysthyreoter und ohne	
dysthyreote Optikusneuropathie (DON)	51
5.2.6. Zentralarterienäquivalent (CRAE) bei Patienten mit dysthyreoter und ohne	
dysthyreote Optikusneuropathie (DON)	53
5.2.7. Zentralvenenäquivalent (CRVE) und klinische Befunde prä- und postoperativ bei	
Patienten mit dysthyreoter Optikusneuropathie (DON).....	53
6. Zusammenfassung.....	55
7. Literaturverzeichnis	57

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
AVR	Arterien-Venen-Ratio
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CAS	Clinical Activity Score
CRAE	Central retinal artery equivalent - Zentralarterienäquivalent
CRVE	Central retinal vein equivalent - Zentralvenenäquivalent
CT	Computertomographie
DON	Dysthyreote Optikusneuropathie
EKG	Elektrokardiogramm
EO	Endokrine Orbitopathie
EUGOGO	European Group on Graves Orbitopathy
ID	Identifikationsnummer
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin Typ C
IGF-1R	Insulin-like growth factor 1-Rezeptor
MHC	Major Histocompatibility Complex
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
PAS	Polyendokrines Autoimmunsyndrom
RAPD	Relativer afferenter Pupillendefekt
ROC-Kurve	Receiver Operating Characteristic - Kurve
SD	Standard Deviation
TBII	TSH-Rezeptor bindende inhibitorische Immunglobuline
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
TSI	Thyreoidea stimulierende Immunglobuline
VEP	Visuell evozierte Potenziale
VOS	Vena ophthalmica superior

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Arterieller Blutfluss Orbita	5
Abbildung 2: Venöser Blutfluss Orbita	6
Abbildung 3: Screenshot Fundusaufnahme eines rechten Auges, bewertet mit der Note 1..	22
Abbildung 4: Screenshot Fundusaufnahme eines rechten Auges, bewertet mit der Note 3..	22
Abbildung 5: Screenshot Fundusaufnahme eines linken Auges, bewertet mit der Note 5	23
Abbildung 6: Screenshot Fundusaufnahme eines rechten Auges, bewertet mit der Note 7..	23
Abbildung 7: Screenshot Fundusaufnahme eines rechten Auges	24
Abbildung 8: Screenshot Fundusaufnahme eines rechten Auges mit kreisrunder Markierung	25
Abbildung 9: Screenshot Fundusaufnahme eines rechten Auges mit mehreren kreisrunden Markierungen	25
Abbildung 10: Screenshot Fundusaufnahme eines rechten Auges mit venösen Gefäßmarkierungen	26
Abbildung 11: Screenshot Fundusaufnahme eines rechten Auges mit venösen und arteriellen Gefäßmarkierungen	27
Abbildung 12: Screenshot Fundusaufnahme eines rechten Auges mit berechneten Gefäßparametern	27
Abbildung 13: Bland-Altman Plot zur Darstellung der Intraobserver Reliabilität der Zentralvenenäquivalente (CRVE) Werte	31
Abbildung 14: Arterielle Hypertonie im Patientenkollektiv, Abbildung zu Tabelle 10	35
Abbildung 15: Diabetes mellitus im Patientenkollektiv, Abbildung zu Tabelle 11.....	36
Abbildung 16: Nikotinkonsum im Patientenkollektiv, Abbildung zu Tabelle 12.....	37
Abbildung 17: CRVE-Werte bei DON- und nicht-DON-Patienten, Abbildung zu Tabelle 16..	40
Abbildung 18: ROC-Kurve für die Bestimmung des Zentralvenenäquivalent (CRVE) Cut-Off- Werts	41
Abbildung 19: Prä- und postoperative CRVE-Werte bei DON- und nicht-DON-Patienten, Abbildung zu Tabelle 18.....	42
Abbildung 20: CRAE-Werte bei DON- und nicht-DON-Patienten, Abbildung zu Tabelle 20..	44
Tabelle 1: Clinical Activity Score (CAS)	9
Tabelle 2: Befunde bei DON-Patienten	11
Tabelle 3: Retinale Gefäßparameter; Zentralvenenäquivalent (CRVE), Zentralarterienäquivalent (CRAE) und Arterien-Venen Ratio (AVR) Normdaten Gutenberg Gesundheitsstudie	18
Tabelle 4: Patientenkollektiv mit Geschlecht, Schilddrüsenerkrankung, Stoffwechsellage, Schweregrad der EO (EUGOGO) sowie Vorliegen einer DON	30
Tabelle 5: Intrakorrelationskoeffizient mit 95% Konfidenzintervall.....	32
Tabelle 6: Notenverteilung der präoperativen Fundusaufnahmen.....	32
Tabelle 7: Mittelwerte der Qualität präoperativer Fundusaufnahmen	33
Tabelle 8: Notenverteilung präoperativer Fundusaufnahmen bei Patienten mit Cornea Pathologien.....	34
Tabelle 9: Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv bei DON und nicht-DON-Patienten	34
Tabelle 10: Arterielle Hypertonie im Patientenkollektiv bei DON- und nicht-DON-Patienten.	35
Tabelle 11: Diabetes mellitus im Patientenkollektiv bei DON- und nicht-DON-Patienten	36
Tabelle 12: Nikotinkonsum im Patientenkollektiv bei DON- und nicht-DON-Patienten	37
Tabelle 13: Clinical Activity Score (CAS), Erkrankungsdauer sowie Therapieansätze bei DON- und nicht-DON-Patienten.....	38

Tabelle 14: Prä- und postoperative klinische Befunde bei Patienten mit dysthyreoter Optikusneuropathie (DON)	39
Tabelle 15: Sensitivität und Spezifität von dysthyreoter Optikusneuropathie (DON) Diagnostikparametern	39
Tabelle 16: CRVE-Werte bei DON- und nicht-DON-Patienten	40
Tabelle 17: CRVE Cut-Off-Wert mit entsprechenden Messwerten, Tabelle zu Abbildung 18	41
Tabelle 18: Prä- und postoperative CRVE-Werte bei DON- und nicht-DON-Patienten	42
Tabelle 19: Lineare Regressionsanalyse für CRVE-Werte	43
Tabelle 20: CRAE-Werte bei DON- und nicht-DON-Patienten	44

1. Einleitung

Die endokrine Orbitopathie (EO) stellt die häufigste extrathyreoidale Manifestation autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen, hauptsächlich des Morbus Basedow, dar. [1-4] Die Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 16 Frauen beziehungsweise 3 Männern pro 1000000 jährlich. [4, 5] Während Frauen 3-4 Mal häufiger betroffen sind, verläuft die Erkrankung bei Männern in der Regel schwerwiegender. [1, 4] Der orbitale Immunprozess, mit einhergehender Proliferation von retrobulbären Strukturen, bewirkt eine intraorbitale Druckerhöhung. [6-8] Die Veränderungen der extraokulären Augenmuskeln führen bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten zu Motilitätsstörungen und Doppelbildern, die eine funktionelle Beeinträchtigung nach sich ziehen. [9] Mit der EO einhergehend sind die Kompression umliegender Strukturen, sowie Veränderungen der Hämodynamik. [7, 8, 10] Wird der Sehnerv durch Druck oder Überdehnung geschädigt, liegt eine dysthyreote Optikusneuropathie (DON) vor. Dies bezeichnet eine vorübergehende, oder dauerhafte Schädigung des Sehnervs, die schlimmstenfalls mit einem Visusverlust einhergehen kann. [6, 11]

Patienten mit EO sind gekennzeichnet durch sichtbare Veränderungen im Augenbereich, die von den Betroffenen oftmals als kosmetisch entstellend empfunden werden. Dieses Empfinden, Doppelbilder und gegebenenfalls der zusätzliche Verlust der Sehkraft können bei einem erheblichen Anteil der Patienten zu einem Rückzug aus dem beruflichen und sozialen Leben, sowie einer beträchtlichen Einschränkung der Lebensqualität führen. [1, 12] Auch gesamtgesellschaftliche Auswirkungen, durch Arbeitsunfähigkeit und Erwerbsminderung und der damit verbundene Produktivitätsausfall, stellen für den Patienten schwerwiegende Konsequenzen dar. [9] Entsprechend bedeutsam ist die rechtzeitige Diagnostik und Therapieeinleitung bei Patienten mit drohender oder bereits bestehender Sehnervschädigung.

Gewisse Parameter, die zwar auf eine Schädigung des Sehnervs hindeuten, können durch andere ophthalmologische Pathologien mit beeinflusst sein, was in einigen Fällen die Diagnose erschwert. Noch schwieriger ist es, anhand klinischer Untersuchungen die Akuität der Sehnervenkompression sicher nachzuweisen. [13, 14] Man geht davon aus, dass neben der direkten Kompression des Sehnervs in seinem Kanal die Erhöhung des intraorbitalen Drucks und die damit verbundene indirekte Kompression im Nervenverlauf, von entscheidender Bedeutung für die

Entwicklung der DON ist. [11] Bislang sind intraorbitale Druckmessungen jedoch nur invasiv möglich, was den Einsatz im klinischen Alltag kompliziert. [15] Entsprechend hilfreich wären diagnostische Verfahren, die eine nicht invasive Abschätzung des intraorbitalen Drucks ermöglichen. Es existieren vereinzelt Studien, die sich mit alternativen Vorgehen befassen, die eine indirekte Einschätzung des intraorbitalen Drucks, beispielsweise anhand von Gefäßparametern, ermöglichen. Dazu gehört unter anderem die Studie von Jonas und Harder, die bei EO-Patienten einen erhöhten Zentralvenendruck aufzeigte. [16, 17]

Eine weitere Möglichkeit der Messung retinaler Gefäßäquivalente bietet die semi-automatische statische retinale Gefäßanalyse. Zu unserem besten Wissen liegen bislang keine Studien vor, die sich mit der retinalen Gefäßanalyse bei EO-Patienten als möglichem diagnostischen Tool befassen. Insbesondere hinsichtlich der Frage, ob sich anhand dieser diagnostischen Vorgehensweise Patienten mit erhöhten intraorbitalen Druckwerten und möglicher DON identifizieren lassen. Die vorliegende Dissertation soll diesen Fragen nachgehen.

2. Literaturdiskussion

2.1. Endokrine Orbitopathie

2.1.1. Epidemiologie

Die endokrine Orbitopathie (EO) stellt die häufigste extrathyreoidale Manifestation autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen dar. [1-3] In 90% der Fälle geht die Erkrankung mit einem Morbus Basedow einher, 5% aller Patienten leiden an einer Hashimoto Thyreoiditis, während eine geringe Anzahl an Patienten (3%) keine autoimmune Schilddrüsenerkrankung aufweist. [1, 4] Der Anteil derer mit Morbus Basedow, die eine EO entwickeln liegt bei 25-50%. [2, 5] Zwischen dem Auftreten der Orbitopathie und der Autoimmunthyreopathie besteht in der Regel eine enge zeitliche Beziehung (\pm 6 Monate). [4, 18] Ein zeitgleiches Auftreten zeigt sich in 40% aller Fälle, weitere 40% der Patienten weisen eine gering zeitversetzte okuläre Manifestation auf. Zeitspannen von mehr als 18 Monaten zeigen sich bei 10% der Betroffenen. [4] Die Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 16 Frauen beziehungsweise 3 Männern pro 1000000 im Jahr. [4, 5] Frauen sind in der Regel 3-4 Mal häufiger betroffen, Männer dagegen schwerer, sie entwickeln bis zu drei Mal häufiger eine Optikusneuropathie. [1, 4] Ein schwerer klinischer Verlauf mit einhergehender Optikusneuropathie findet sich bei 3-7% der Betroffenen mit EO, 40% weisen dagegen lediglich milde klinische Symptome auf. [13, 19] Das durchschnittliche Patientenalter beträgt geschlechtsunabhängig 49 Jahre. [20] Im Vergleich zu Betroffenen mit milder klinischer Symptomatik, zeigt sich bei Patienten mit Optikusneuropathie ein höheres Durchschnittsalter sowie eine spätere Manifestation der Krankheit. [21]

2.1.2. Anatomie und Pathophysiologie

2.1.2.1. Aufbau und Struktur

Der Aufbau der Orbita ist nahezu kegelförmig. Sämtliche Begrenzungen, mit Ausnahme nach anterior, werden von knöchernen Wänden gebildet. Zusätzlich zum Bulbus oculi enthält die Orbita extraokuläre Muskeln, die Glandula lacrimalis (Tränendrüse), orbitales Fettgewebe sowie zahlreiche Leitungsbahnen. Auf Grund der knöchernen Begrenzungen sowie der Festigkeit von orbitalem Septum und Tarsi

(Lidknorpel) ist die Ausdehnung intraorbitaler Strukturen kaum möglich. Das durchschnittliche orbitale Volumen eines Erwachsenen umfasst 30ml, der physiologische intraorbitale Druck beträgt 3-6mmHg. [22]

2.1.2.2. Okulärer Blutfluss

Die arterielle Versorgung der Orbita erfolgt über Gefäßabzweigungen der Arteria ophthalmica, die ihrerseits der Arteria Carotis Interna entspringt und gemeinsam mit dem Nervus opticus durch den Canalis opticus in die Orbita gelangt. [23, 24] Der Arteria ophthalmica entspringen:

1. Arteria centralis retinae - tritt hinter dem Bulbus von unten in den Nervus opticus, durchbricht die Lamina cribrosa sclerae und zieht, gemeinsam mit dem Sehnerv, zur Retina. [25] Auf der Innenseite der Netzhaut verzweigt sich die Zentralarterie und versorgt die lichtempfindliche Pars optica retinae, mit den dort vorhandenen Photorezeptoren. [24]
2. Arteriae ciliares - versorgen über die Choroidea, durch Diffusion, die äußeren Retinaschichten. [24]

Der Nervus opticus wird von Ästen der Arteria centralis retinae, sowie der Arteriae ciliares arteriell versorgt.[25]

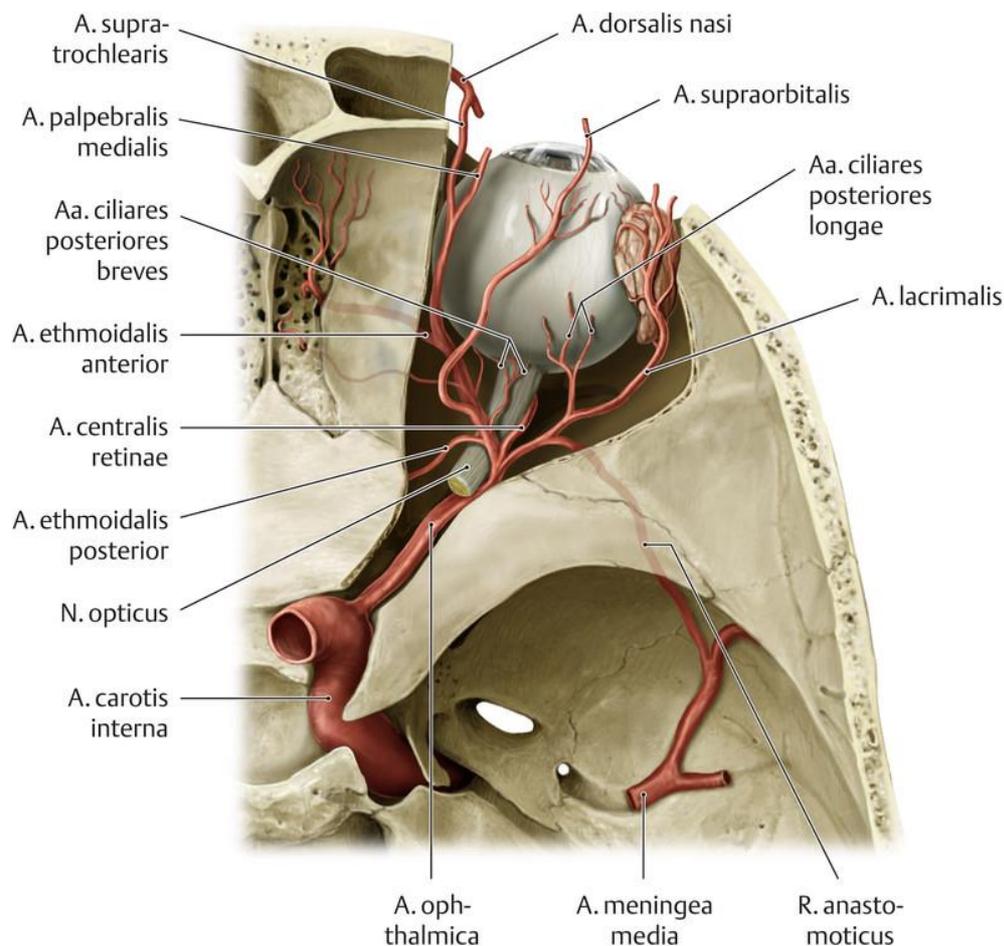


Abbildung 1: Arterieller Blutfluss Orbita [25]

Der venöse Abfluss erfolgt vornehmlich über zwei Venen in den Sinus cavernosus. [26]

1. Vena ophthalmica superior (VOS) - drainiert den größeren Anteil vom Blut, insbesondere aus dem oberen Teil der Orbita. In die VOS mündet die Vena centralis retinae, die das Blut aus dem Versorgungsgebiet der Arteria centralis retinae sammelt. Diese verläuft mit der Arteria centralis retinae im Nervus opticus und verlässt den Bulbus bevor sie in die VOS drainiert. Diese verlässt die Orbita über die Fissura orbitalis superior.[26]
2. Vena ophthalmica inferior - drainiert den geringeren Anteil des Bluts und verläuft am Boden der Orbita. Sie verlässt die Orbita über die Fissura orbitalis inferior und mündet entweder zunächst in die VOS oder direkt in den Sinus cavernosus. [26]

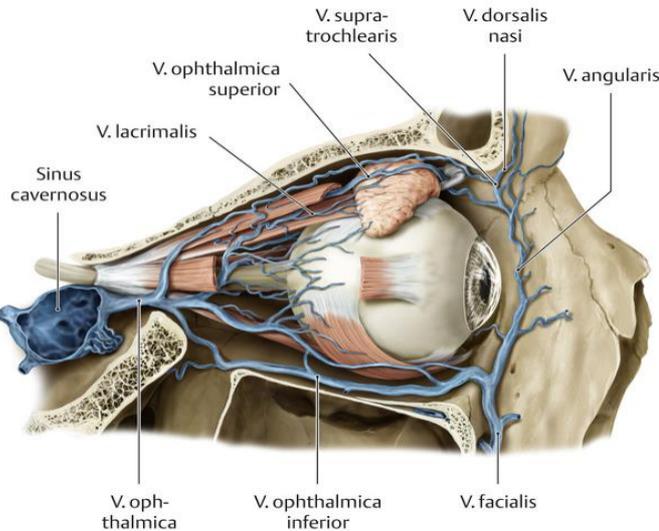


Abbildung 2 : Venöser Blutfluss Orbita [25]

2.1.2.3. Pathophysiologie

Der orbitale Immunprozess umfasst eine entzündliche, mechanische sowie vaskuläre Komponente. [2, 10] Zirkulierende Antikörper richten sich gegen Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH) Rezeptoren und führen somit auf Schilddrüsenebene zu einer Hyperthyreose. [27] Da TSH Rezeptoren ebenfalls auf orbitalen Fibroblasten exprimiert werden, erfolgt eine Antikörper vermittelte Stimulation mit Zellproliferation, Adipogenese sowie der Produktion von Glykosaminoglykanen und Hyaluronsäure. [7, 28, 29] Li et al. konnten in vitro zeigen, dass Fibroblasten, sowohl von EO-Patienten als auch Gesunden unter mechanischem Druck zu Adipozyten differenzieren. Ein erhöhter intraorbitaler Druck ist somit entscheidender Faktor einer voranschreitenden Adipogenese. [30] Unterschieden werden sogenannte Thyreoidea stimulierende Immunglobuline (TSI) sowie TSH-Rezeptor bindende inhibitorische Immunglobuline (TBII). [31] Diese binden an den Rezeptor und aktivieren eine zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) abhängige Signaltransduktionskaskade oder blockieren wiederum die TSH-Bindungsstelle am Rezeptor. [32] Einzelne Studien weisen jedoch darauf hin, dass Schilddrüsenspezifische Immunglobuline nicht bei allen Patienten mit endokriner Orbitopathie nachweisbar sind. Stattdessen konnte im Rahmen einiger Studien der Insulin-like growth factor 1-Rezeptor (IGF-1R) als zusätzliches Autoantigen identifiziert werden. [33-35] Die beschriebenen Vorgänge führen zu einer intraorbitalen Vermehrung des Binde- und Fettgewebes, sowie der extraokulären Muskeln. Deren Volumen kann um das zwei bis drei fache

zunehmen. [10] Innerhalb der knöchern begrenzten Orbita kann eine solche Volumenzunahme zu einer Erhöhung des intraorbitalen Drucks sowie Kompression umliegender Strukturen führen. [7, 8] Damit einhergehend ist in den meisten Fällen die Verlagerung des Bulbus nach anterior - es entsteht ein Exophthalmus. [6] In einigen Fällen kommt es trotz ausgeprägtem retrobulbären Druck zu keinem oder nur wenig ausgeprägtem Exophthalmus, beispielsweise bei einem sehr straffen orbitalen Septum. Da in diesen Fällen die „natürliche Dekompression“ durch den Exophthalmus fehlt, besteht ein besonders großes Risiko für die Entstehung einer dysthyreoten Optikusneuropathie (DON) durch Druck auf den Sehnerv. [6, 11, 14] Saeed et al. beschreiben die Entwicklung der DON als ein multifaktorielles Geschehen mit mechanischer, inflammatorischer sowie vaskulärer Komponente. [36] Die Bedeutung der vaskulären Komponente unterstreichen Krimmer et al. und postulieren, insbesondere die verminderte Blutversorgung, mit daraus resultierender Ischämie und Axonämie, könne den Sehnerv vorübergehend oder dauerhaft schädigen und so mit Visusverlusten einhergehen. [20, 37]

Im Rahmen der intraorbitalen Volumenzunahme sind hämodynamische Veränderungen möglich. Dies betonen auch Hartmann und Meyer und weisen darauf hin, dass der venöse Ausstrom nur möglich ist, solange der intraorbitale Druck den Druck im Gefäß nicht übersteigt. [38] Vergleichbare Thesen liefert die Studie von Szemplińska et al. Sie sind der Meinung, die schwache Wandstruktur, sowie fehlende Venenklappen tragen dazu bei, dass der venöse Blutfluss hauptsächlich durch die intraorbitalen Bedingungen bestimmt wird. [39] Dies erklärt die venöse Stase, die sich im Rahmen des erhöhten intraorbitalen Drucks entwickeln kann. Da die Vena ophthalmica superior den Hauptanteil des Bluts transportiert, (s. Abschnitt 2.1.2.2.) manifestiert sich die Stase insbesondere in diesem Gefäß. [40] Einige Autoren suggerieren, die venöse Abflussstauung trage zum einem zu der Muskelverdickung sowie der Vermehrung intraorbitalen Fettgewebes bei und sei zusätzlich die Ursache einiger klinischer Symptome wie der Chemosis, des Exophthalmus sowie der periorbitalen Schwellung. [40, 41]

2.1.3. Risikofaktoren

Zahlreiche Risikofaktoren die bei Patienten mit Morbus Basedow mit einem erhöhten Aufkommen von EO beziehungsweise DON vergesellschaftet sind, konnten bislang identifiziert werden. Dazu gehören insbesondere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie

Nikotinkonsum [42-45] und Diabetes mellitus [46-48] aber auch höheres Alter [21] und männliches Geschlecht [1, 4] wie bereits beschrieben in Abschnitt 2.1.1. Auf weitere Risikofaktoren wie hohe TSH-Rezeptor-Antikörperspiegel, [11] sowie eine Schilddrüsendysfunktion [49] soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden. Nikotinkonsum stellt einen zentralen Risikofaktor dar für die Entwicklung sowie einen schweren Verlauf der endokrinen Orbitopathie (EO). [42] Laut Cawood et al. entwickeln Betroffene mit Morbus Basedow die rauchen, bis zu fünf Mal häufiger eine EO, als solche die keinen Nikotin konsumieren. In vitro konnte nachgewiesen werden, dass orbitale Fibroblasten mit einer Dosis-abhängigen Erhöhung der Adipogenese, sowie Glykosaminoglykanproduktion reagieren, wenn sie Zigaretteninhaltsstoffen ausgesetzt sind. [43] Diese These unterstützen Lee et al. die im Rahmen einer retrospektiven Studie darauf hinwies, dass Nikotinkonsum einen prädikativen Risikofaktor für die Schwere des EO-Verlaufs darstellt und zusätzlich die Entwicklung einer DON mit einer Odds-Ratio von 10,00 begünstigt. [44, 45] Verschiedene Autoimmunerkrankungen können gehäuft innerhalb einer Familie vorkommen beziehungsweise bei einer Person gleichzeitig vorliegen. [50] Dies wird verdeutlicht in der Studie von Kahaly et al. die auf die Bedeutung des Polyendokrinen Autoimmunsyndroms (PAS) in diesem Kontext eingehen. Hierbei handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch das gemeinsame Vorliegen von mindestens zwei autoimmun vermittelten Endokrinopathien gekennzeichnet sind. [51] Unterschieden werden Typen I-V, wobei Typ III am häufigsten vorkommt. Sie umfasst einen Typ 1 Diabetes und autoimmune Schilddrüsenerkrankungen unter anderem Morbus Basedow. [51] Dies erklärt die erhöhte Prävalenz von Typ 1 Diabetes bei Patienten mit EO, verglichen mit der Normalbevölkerung, beziehungsweise das vermehrte Auftreten von Krankheiten des autoimmunologischen Formenkreises bei Typ 1 Diabetikern. [46, 52, 53] Kalmann et al. und Moli et al. stellten im Rahmen ihrer Studien fest, dass Patienten mit EO und Diabetes mellitus häufiger eine DON entwickelten, verglichen mit denen die keinen zusätzlichen Diabetes mellitus aufwiesen. [46, 47] Vermutlich ist dies auf die diabetische Vaskulopathie zurückzuführen, die zur Folge hat, dass der Sehnerv empfindlicher auf die intraorbitale Druckzunahme reagiert. Alternativ kommen Veränderungen autoimmun-entzündlicher Genese bei Diabetikern infrage. [46, 48] Innerhalb der Gruppe der DON Patienten scheint sich ein Diabetes mellitus außerdem negativ auf die posttherapeutische Visusprognose auszuwirken. [46] Vereinzelt Studienergebnisse, beispielsweise von Ponto et al. beschreiben dagegen

eine negative Assoziation zwischen dem zusätzlich zum Morbus Basedow bestehenden Diabetes Typ 1 und einer orbitalen Mitbeteiligung. [52] Einen weiteren Zusammenhang zwischen Autoimmunerkrankungen und Schilddrüsenautoimmunität unterstreichen Ponto et al.: Anhand eines großen Kollektivs konnte gezeigt werden, dass gastrointestinale Autoimmunerkrankungen, beispielsweise Zöliakie, häufiger bei Schilddrüsenpatienten mit EO auftreten als bei denen ohne orbitale Erkrankungen. Insbesondere gemeinsame Autoantigene, sowie genetische Verbindungen in Form von Haupthistokompatibilitätskomplexen (Major Histocompatibility Complex, MHC) scheinen eine bedeutsame Rolle zu spielen. [52]

2.1.4. Klinische Präsentation und Diagnostik

2.1.4.1. Symptome und Befunde

Die Einteilung des klinischen Aktivität- und Schweregrads der EO erfolgt gemäß den Empfehlungen der European Group on Graves Orbitopathy (EUGOGO). [20, 54] Der von Mourits entwickelte Clinical Activity Score (CAS) dient als klinisches Maß zur Beurteilung des Aktivitätsgrades. [20, 55] Er umfasst folgende Kriterien:

Symptome/Befunde	Clinical Activity Score (CAS) - Einzelscore
Subjektive Entzündungszeichen	
Spontaner Retrobulbärschmerz	1
Bulbusbewegungsschmerz	1
Objektive Entzündungszeichen	
Rötung der Lidhaut	1
Rötung der Bindehaut	1
Lidödeme	1
Bindehautödem (Chemosis)	1
Ödem von Karunkel und/oder Plica semilunaris	1
Zeichen der Progredienz (bei Verlaufsuntersuchungen)	
Zunahme des Exophthalmus um > 2mm innerhalb 1-3 Monate	1
Abnahme der Augenbeweglichkeit um > 8° innerhalb 1-3 Monate	1
Abnahme des Visus > 1 Visusstufe innerhalb 1-3 Monate	1
Gesamtscore	10

Tabelle 1: Clinical Activity Score (CAS) [20, 55]

Bei der Erstvorstellung ist ein Gesamtscore von 7 möglich, bei Folgeuntersuchungen kommt ein Score von 10 Parametern infrage. [20] Eine aktive EO liegt vor ab einem

Wert von ≥ 3 bei Erstuntersuchung, beziehungsweise ≥ 4 bei Folgeuntersuchungen mit einem 10-item Score. [49, 54]

Insbesondere Patienten mit DON profitieren auf Grund des drohenden Visusverlusts von einer präzisen und rechtzeitigen Diagnostik. Einheitliche sowie eindeutige Diagnosekriterien sind bislang nicht beschrieben, sodass Patienten oft erst dann diagnostiziert werden, wenn eine irreversible Schädigung des Sehnervs bereits eingetreten ist. [56] Einigkeit unter den Autoren besteht darin, dass der Funktionstestung des Sehnervs eine zentrale Bedeutung zukommt. Als auffällig gelten; [13, 57]

- Visusminderung
- Farbentsättigung, insbesondere Rotentsättigung
- Relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD)
- Pathologische VEP's (Visuell evozierte Potentiale)
- Gesichtsfeldausfälle

Die unterschiedlich starke Ausprägung sowie die Variabilität der DON Symptomatik und die damit einhergehende Komplexität der Diagnosestellung, thematisierten McKeag et al. Sie zeigten, dass die Parameter (Tabelle 2), bei Patienten ohne DON, unauffällig waren. Entsprechend hoch ist die Spezifität (70-100%). Bei Patienten mit DON, waren dagegen drei der fünf Parameter, bei weniger als 50% aller Patienten nachweisbar, entsprechend niedriger ist die Sensitivität. Ausnahmen bildeten Visusminderung und Farbentsättigung die bei 75% beziehungsweise 70% der DON Patienten vorlagen. [13, 14]

Befund	Anzahl der Patienten mit dysthyreoter Optikusneuropathie (DON) bei denen Befund vorliegt
Visusminderung	75%
Farbentsättigung	70%
Relativer afferenter Pupillendefekt	48%
Pathologische visuell evozierte Potenziale	42%
Gesichtsfeldausfälle	42%

Tabelle 2: Befunde bei DON-Patienten [13, 14]

Dayan et al. weisen darauf hin, dass Visusminderung kein eindeutiges Diagnosekriterium darstellt, da es oftmals auf andere ophthalmologische Pathologien zurückzuführen ist, die nicht zwangsläufig mit DON in Verbindung stehen müssen. Dazu gehören EO bedingte Pathologien wie Keratopathien, jedoch auch EO unabhängiges Kataraktleiden. Dies birgt das Potenzial für Fehldiagnosen, falls alternative Ursachen nicht identifiziert werden und Patienten falsch positiv mit DON diagnostiziert werden. Andererseits kann die Visusminderung fälschlicherweise anderen Pathologien zugeschrieben werden und DON somit übersehen werden. [13] Eine sichere Differenzierung der DON Diagnose scheint schwierig.

2.1.4.2. Biomarker

Ein wesentliches Antigen stellt der Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH) Rezeptor dar. Iker et al. weisen darauf hin, dass orbitale Fibroblasten von EO-Patienten eine deutlich höhere Rezeptordichte exprimieren als solche von gesunden Probanden. [7] Zugleich konnte ein Zusammenhang zwischen der klinischen Aktivität der EO und der Höhe an TSH-Rezeptor Ribonukleinsäure (mRNA) im orbitalen Gewebe nachgewiesen werden. [58] Die bindenden Immunglobuline werden unterteilt in Thyreoidea stimulierende Immunglobuline (TSI) und TSH-Rezeptor bindende inhibitorische Immunglobuline (TBII). [31] Eine Querschnittsstudie von Ponto et al. wertete TSI-Werte von 108 Patienten mit verschiedenen Schwere- und Aktivitätsgraden der EO aus und verglich diese mit vorliegenden Werten des TBII-Assays. Hier zeigte sich eine hohe Assoziation zwischen dem entzündlichen Erkrankungsstadium und Schweregrad mit TSI-Werten, jedoch nur schwache Assoziationen mit TBII-Werten. [59] Eine weitere Studie von

Ponto et al. wies auf eine deutliche Korrelation von TSI-Werten mit einer kürzlich aufgetretenen DON hin und unterstrich zugleich die Bedeutung von TSI hinsichtlich einer Bewertung der Akuität der Optikusneuropathie. [11] Somit können TSI als nützliches diagnostisches Tool gewertet werden, sowohl für den prognostischen Krankheitsverlauf als auch für die optimale Therapieauswahl. [60] Es existieren jedoch auch Hinweise auf weitere pathophysiologisch bedeutende Antigene wie beispielsweise den Insulin-like growth factor 1- Rezeptor (IGF-1R). Diese Erkenntnis scheint insbesondere hinsichtlich möglicher Therapieoptionen an Bedeutung gewonnen zu haben mit Teprotumumab als IGF-1 Rezeptor-Antikörper (s. Abschnitt 2.1.5). [33]

2.1.4.3. Bildgebende Verfahren

Radiologische Verfahren eignen sich um die räumlichen Gegebenheiten in der Orbita darzustellen. Mittels CT und MRT lässt sich die intraorbitale Volumenzunahme im Bereich der Orbitaspitze erkennen und quantifizieren. [45]

Auf eine direkte Korrelation zwischen vergrößerter intraokulärer Muskulatur und der Entwicklung einer Optikusneuropathie weisen Barrett und Feldon et al. hin. [61, 62] Nigel et al. beschreiben weitere CT Befunde die möglicherweise mit der Entwicklung einer Optikusneuropathie in Verbindung stehen. Sie beobachteten bei 30% der DON Patienten eine Stauung der Vena ophthalmica superior, 83% wiesen eine Dislokation der Tränendrüse auf und 79,2% eine vergrößerte extraokuläre Muskulatur. Einige Autoren beschreiben außerdem prolabierendes Fettgewebe. [21, 61, 63, 64]

2.1.4.4. Intraorbitale Druckmessung

Der intraorbitale Druck gilt als entscheidender Faktor für die Entwicklung der Optikusneuropathie. Dieser beträgt bei Patienten mit EO zwischen 9 - 15 mmHg, im Vergleich zu physiologischen Werten zwischen 3 - 6mmHg. [65] Ein Messverfahren, welches die Anforderungen bezüglich Sensitivität und Spezifität erfüllt ist essentiell für die Diagnostik und somit bedeutend für ein rechtzeitiges Einleiten der Therapie. Bislang sind jedoch nur invasive Messungen möglich, sodass ein Einsatz im klinischen Alltag nicht stattfindet. [15] Die Arbeit von Kratky et al. befasst sich mit der intraorbitalen Druckmessung bei Patienten mit EO-bedingten orbitalen Kompartmentsyndrom. Mittels eines Verfahrens, bei welchem eine Art Katheter, der als Druckmesssonde fungiert, in die Orbita eingebracht wird, kann der in der

Augenhöhle herrschende Druck gemessen werden. [65] Als problematisch erwiesen sich bei diesem Vorgehen die Invasivität und die damit verbundenen Risiken.

Vergleichbare Erkenntnisse lieferte die Studie von Riemann et al.: Mittels direkter orbitaler Manometrie und den damit verbundenen retrobulbären Injektionen, konnte die Spannung im orbitalen Weichteilgewebe gemessen werden. Patienten mit DON wiesen höhere Werte als solche ohne DON auf. [66] Czyz et al. beschreiben die direkte Manometrie als technisch machbar, jedoch als ungeeignet für den akuten klinischen Gebrauch, auf Grund des komplexen Aufbaus und der Invasivität. Im Rahmen eines klinischen Falls beschreiben sie eine weitere Möglichkeit des Messens bei einem Patienten mit orbitalem Kompartmentsyndrom. Dafür nutzen sie ein Messgerät für Gewebedruck, das unter anderem bei Patienten mit Kompartmentsyndrom der Extremitäten zum Einsatz kommt. [56] Obwohl es die Autoren als minimal invasiv beschreiben, ist auch diese Form der Messung mit entsprechenden Risiken verbunden. Zum einen besteht das Risiko einer Verletzung umliegender Strukturen, außerdem stellt das Einführen des Messgeräts in die Orbitahöhle ein Infektionsrisiko dar. [15]

Einige Autoren befassen sich mit alternativen Vorgehen, die eine Einschätzung des intraorbitalen Drucks ermöglichen. Dazu gehören Zoumalan et al. die sich im Rahmen ihrer Arbeit mit der Frage beschäftigen, inwiefern intraokuläre und intraorbitale Drücke miteinander korrelieren, um so intraorbitale Druckwerte von intraokulären ableiten zu können. Sie zeigten, dass die durchschnittlichen intraorbitalen Druckwerte um 11mmHg niedriger sind als die intraokulären. [67] Wie bereits beschrieben (s. Abschnitt 2.1.2.3.) ist der intraorbitale Druck maßgeblich an den hämodynamischen Veränderungen in der Augenhöhle beteiligt. Verschiedene diagnostische Verfahren, deren Hauptaugenmerk darauf liegt, diese Veränderungen zu erfassen, sollen im Folgenden besprochen werden. Ophthalmodynamometrisch ist eine Schätzung des retinalen Zentralvenendrucks möglich. [68] Jonas und Harder konnten bei EO-Patienten ophthalmodynamometrisch einen signifikant höheren retinalen Zentralvenendruck von 22,7 nachweisen, verglichen mit 4,7 bei nicht-EO-Patienten. Ein spontaner Venenpuls fand sich bei 8% der EO-Patienten, verglichen mit 78% in der Kontrollgruppe. Nach Einleiten einer systemischen Steroidtherapie zeigte sich zum einen, dass der Zentralvenenkollapsdruck statistisch signifikant abfiel, zudem konnte bei vereinzelt EO-Patienten erstmalig ein spontaner Venenpuls festgestellt werden. Entsprechend eignet sich der zentrale Venendruck als indirektes Maß für den intraorbitalen Druck. [16, 17]

Dopplersonographisch ist eine Beurteilung der orbitalen Hämodynamik möglich. [69] Es handelt sich um ein günstiges, einfaches sowie nicht-invasives Verfahren. [40] Zahlreiche Studien zeigen, dass sich eine EO negativ auf die Flussgeschwindigkeit in der Vena ophthalmica superior auswirken kann. Bei einigen Patienten ist mittels Doppler eine Stase, bis hin zu einer Flussumkehr des Bluts nachweisbar. [69-71] In einer Studie von Nakase et al. lag der Anteil der EO-Patienten mit DON, bei denen sich eine Flussumkehr nachweisen ließ bei 44%, verglichen mit 7% bei denen ohne zusätzliche DON. [72]

In den arteriellen Gefäßen dagegen zeigt sich bei EO-Patienten eine erhöhte Flussgeschwindigkeit und ein verminderter Flusswiderstand, insbesondere in der Arteria ophthalmica. Laut den Autoren ist die Begründung hierfür multifaktoriell. Unter anderem besteht eine Korrelation zwischen dem intraorbitalen Muskelvolumen und den Flussgeschwindigkeiten in den arteriellen Gefäßen; die Blutflussgeschwindigkeit in den Gefäßen scheint zu steigen umso höher das Muskelvolumen ist. [71] Darüber hinaus sollen auch inflammatorische Prozesse eine Rolle spielen. [40, 69, 71]

Die Untersuchung mittels Doppler gilt als fehleranfällig, da der orbitale Blutfluss, zusätzlich zum intraorbitalen Druck, von weiteren Faktoren beeinflusst wird. Hierzu gehören unter anderem eine vorliegende arterielle Hypertonie sowie eine hyperthyreote Stoffwechsellage. Beide Faktoren können das kardiale Output steigern und somit die Untersuchungsbefunde verfälschen. Als weiterer limitierender Faktor soll erwähnt werden, dass sich die Lokalisation und Identifizierung der jeweiligen Gefäße als schwierig gestalten kann. [71, 73]

2.1.5. Therapie

Die Therapie orientiert sich an dem Schweregrad der Symptome, sowie dem Stadium der Erkrankung. [28] Unabhängig von dem Krankheitsstadium scheinen sich Nikotinabstinenz und eine euthyreote Stoffwechsellage bei allen Patienten positiv auf den Krankheitsverlauf auszuwirken. [54]

Bei einer milden EO ist, aufgrund der selbstlimitierenden Natur der Erkrankung, eine abwartende Handlung gerechtfertigt. [20] Zusätzlich scheinen Patienten von einer supplementären Selentherapie zu profitieren, da sich diese, auf Grund der antioxidativen Eigenschaften, positiv auf Lebensqualität und Krankheitsverlauf auszuwirken scheint. [20, 74, 75]

Der Goldstandard bei moderater bis schwerer EO ist im aktiven Stadium zunächst eine antientzündliche Therapie mittels intravenöser Steroidgabe. [20, 76] Des

Weiteren existieren vielversprechende Daten zum Beispiel zu Ciclosporin in Kombination mit Steroiden [77], Mycophenolatmofetil [78] und Teprotumumab. [33] Li et al. zeigen im Rahmen ihrer Studie jedoch Fälle von Patienten mit stark erhöhtem intraorbitalen Druck, bei denen trotz aktiver EO eine operative Dekompression indiziert ist, da ein rein medikamentöser Ansatz keinen Erfolg zeigt. [30] Befindet sich die Erkrankung im inaktiven Stadium, besteht eine steroidrefraktäre DON oder kann durch die immunsuppressive Therapie keine ausreichende Entlastung erreicht werden, ist ein operatives Vorgehen indiziert.

Auch kosmetische Gründe, die oftmals mit einer Einschränkung der Lebensqualität einhergehen, können Indikation für ein invasives Vorgehen sein. [79] Im Rahmen der knöchernen Dekompression werden ausgewählte Orbitawände verdünnt oder vollständig entfernt sowie Fettgewebe reseziert. [80] Hierfür stehen unterschiedliche Zugänge zur Verfügung, unter anderem transnasale oder transkonjunktivale. [49] Insbesondere bei Patienten mit DON ist eine zügige Entlastung des Sehnervs für den Therapieerfolg essentiell. Studien zeigen jedoch keine Überlegenheit eines primär operativen Vorgehens, sodass in der Regel zunächst ein medikamentöser Ansatz gewählt wird, der bei ausbleibender klinischer Besserung durch eine operative Dekompression ergänzt wird. [20, 49] Diese ermöglicht eine Volumenvergrößerung der Orbita und ist somit geeignet den intraorbitalen Druck und den Exophthalmus zu reduzieren. [81] Gerry et al. beschreiben außerdem eine Inaktivierung der Entzündung durch eine Besserung der venösen Stase und des Lymphabflusses. [82] Eine postoperative Normalisierung der venösen Stauung beziehungsweise des venösen Ausstroms zeigte sich auch in einer Studie von Monteiro et al. Postoperativ konnten sie mittels Doppler einen erhöhten Blutfluss in der Vena ophthalmica superior nachweisen. Außerdem reduzierte sich die Anzahl derer, bei denen sich eine Flussumkehr des Bluts nachweisen ließ. [83] Der postoperative Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit, bei Patienten mit DON, entsprach dem bei Patienten ohne DON. Nachwievor niedriger bei DON Patienten war, laut Onaran et al., die postoperative Blutflussgeschwindigkeit in der Vena ophthalmica superior. [84]

2.2. Retinale Gefäßanalyse

2.2.1. Gefäßbetrachtung am Fundus Oculi

Die retinale Gefäßanalyse ist ein nicht-invasives bildgebendes diagnostisches Verfahren, welches zur Betrachtung und Beurteilung retinaler Blutgefäße eingesetzt werden kann. [85]

Das Auge bietet wie kein zweiter Bereich des menschlichen Körpers die einzigartige Möglichkeit Gefäße nicht-invasiv und in vivo direkt betrachten zu können. Cornea (Hornhaut), Kammerwasser, Linse und Glaskörper fungieren als durchsichtige Medien und ermöglichen, durch die Öffnung der Iris (Regenbogenhaut), den Blick auf den Fundus Oculi (Augenhintergrund). [86-88] Gewisse Strukturen des Auges, unter anderem die Retina sind embryologisch gesehen Ausstülpungen des Diencephalons. [89] Dies erklärt die Parallelen zwischen retinalen und zerebralen Blutgefäßen, hinsichtlich physiologischer und anatomischer Charakteristika. Solche Parallelen konnten inzwischen auch für Koronarien nachgewiesen werden. In Folge dessen fungiert die Mikrozirkulation der Retina als eine Art Spiegelbild sämtlicher Blutgefäße des menschlichen Körpers. [90-92]

2.2.2. Statische und dynamische Gefäßanalyse

Die retinale Gefäßanalyse wird unterteilt in die dynamische und die statische Gefäßanalyse. Bei der statischen Gefäßanalyse werden die Gefäßlumina, beziehungsweise die Erythrozytensäulen innerhalb des Gefäßlumens, anhand von Fundusaufnahmen vermessen. Es handelt sich um eine Momentaufnahme. Eine zeitkontinuierliche Messung, die gleichzeitig örtlich flexibel ist, findet dagegen bei der dynamischen Gefäßanalyse statt. Mittels eines Reizes, in der Regel Flickerlicht, wird die Netzhautmikrozirkulation stimuliert und die Änderung des Gefäßdurchmessers quantifiziert. [85, 92, 93] Ein Nachteil der dynamischen Gefäßanalyse hingegen ist, dass sie eine medikamentöse Pupillenerweiterung erfordert und dadurch invasiver und zeitaufwändiger ist als die statische Gefäßanalyse.

Der Gefäßdurchmesser der retinalen Venen und Arterien kann sich zeitlich ändern, beispielsweise im Rahmen eines Herzzyklus mit dem Durchlaufen von Systole und Diastole. Da es sich bei der statischen Gefäßanalyse um eine Momentaufnahme handelt, ist dieser Aspekt bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. [92]

2.2.3. Retinale Gefäßäquivalente

Die pathologischen Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation und deren potenzielle Bedeutung für Systemerkrankungen thematisierte bereits 1898 Robert Gunn. Mit der Einführung der retinalen Fotografie in den 1960er Jahren nahm die Entwicklung der retinalen Gefäßanalyse ihren Lauf. [94] Standardisierte Kriterien für die Berechnung arterieller retinaler Gefäße entwickelten erstmalig Parr und Spears 1974. Diese Berechnungen wurden von Hubbard et al. weiterentwickelt für die Vermessung venöser Gefäße. Es entstanden Formeln für die Vermessung des CRAE (central retinal artery equivalent = zentrales retinales Arterien Äquivalent) und CRVE (central retinal vein equivalent = zentrales retinales Venen Äquivalent). [94, 95] Der Quotient beider Parameter bildet das dimensionslose AVR (Arterien-Venen-Ratio). [96]

$$\text{AVR} = \text{CRAE} / \text{CRVE}$$

Ein AVR Wert von 1 impliziert, dass die arteriellen und venösen retinalen Gefäße den gleichen Durchmesser aufweisen. Physiologisch gesehen sind die venösen Gefäße kaliberstärker als die arteriellen, sodass das AVR Werte unter 1 annimmt.

Die retinale Gefäßanalyse geht davon aus das Auge sei emmetrop. [90]

Dementsprechend können Refraktionsfehler des Patienten, das CRVE und CRAE verfälschen. Beispielsweise zeigen myope Patienten tendenziell niedrigere CRVE- und CRAE-Werte als hyperope. [97] Im Gegensatz dazu, da sich das AVR aus dem Quotienten bildet, ist der Abbildungsmaßstab der jeweiligen Funduskamera bzw. die Refraktion des Patienten bei diesem Parameter zu vernachlässigen. [98]

Auch gewisse Untersucher-abhängige Variablen können das Ergebnis beeinflussen. Auf Grund dessen befassten sich Sherry et al. mit der intraobserver Reliabilität. Sie berechneten Werte von 0.8 (AVR), 0.90 (CRAE) und 0.93 (CRVE). [99] Weitere groß angelegte, populationsbasierte epidemiologische Studien beschreiben eine Varianz der Intrakorrelationskoeffizienten von 0.67-0.97. [100]

2.2.4. Aktueller Forschungsstand

Bisherige Studien zur retinalen Gefäßanalyse thematisieren hauptsächlich bestehende Zusammenhänge zwischen verschiedenen vaskulären Risikofaktoren beziehungsweise Systemerkrankungen und Pathologien der retinalen

Mikrozirkulation. Dazu gehören unter anderem Korrelationen hinsichtlich Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Alter, Geschlecht und Nikotinkonsum. An dieser Stelle soll eine Auswahl an Studienergebnissen erwähnt werden, deren Fokus sich auf Risikofaktoren richtet, die in dieser Studie ebenfalls von Bedeutung sind.

Die Blue Mountain Eyes Studie, eine populationsbasierte Kohortenstudie, konnte 2003 nachweisen, dass mit steigenden Blutdruckwerten eine Reduktion des CRVE, CRAE sowie des AVR einhergeht. Pro 10mmHg Anstieg des mittleren Blutdrucks, zeigte sich ein Abfall des CRAE von 3,5µm und des CRVE von 0.9µm. [101]

Eine Korrelation zwischen dem Therapiestatus der arteriellen Hypertonie und retinalen Gefäßparametern konnte die Gutenberg-Gesundheitsstudie aufzeigen; je unzureichender die arterielle Hypertonie therapiert beziehungsweise kontrolliert war, umso niedriger waren das AVR und CRAE. [102]

Die Beaver Dam Eye Studie untersuchte unter anderem den Effekt von Diabetes mellitus. Patienten mit erhöhten HbA1c Werten, wiesen erhöhte CRVE-Werte auf. [103, 104] Ähnliche Auswirkungen auf das CRVE beobachteten sie bei Patienten die Nikotin konsumierten. Dazu gehörte auch eine Normalisierung, beziehungsweise ein Absinken der CRVE-Werte, nach einer Phase der Nikotinabstinenz. [104] Im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie, wurden alters- und geschlechtsspezifische Normdaten für das CRVE, CRAE und AVR erhoben. Frauen hatten grundsätzlich höhere Werte als Männer, mit zunehmendem Alter sanken die Werte. [105]

	Alter	
	≤ 55	> 55
AVR MW	0,85	0,83
CRAE MW (µm)	181,25	175,25
CRVE MW (µm)	212,79	211,75
	Weiblich	Männlich
AVR MW	0,85	0,83
CRAE MW (µm)	180,59	176,16
CRVE MW (µm)	212,94	211,64

Tabelle 3: Retinale Gefäßparameter; Zentralvenenäquivalent (CRVE), Zentralarterienäquivalent (CRAE) und Arterien-Venen Ratio (AVR) Normdaten Gutenberg Gesundheitsstudie [105]

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Kohortenstudie. Ausgewertet wurden die Daten von Patienten mit endokriner Orbitopathie (EO) die im Rahmen ihrer Vorstellung in der interdisziplinären Orbitasprechstunde der Universitätsmedizin Mainz ein Fundusfoto erhielten. Dabei handelte es sich sowohl um prä- als auch postoperative Aufnahmen nach erfolgter Orbitadekompression. Mögliche Gründe für eine präoperative Fundusaufnahme waren bessere Dokumentationsmöglichkeiten, schlechte Untersuchbarkeit an der Spaltlampe sowie der Verdacht auf Auffälligkeiten der Papille. Postoperative Fundusaufnahmen erfolgten mit dem Ziel Veränderungen nach knöcherner Orbitadekompression objektiv festhalten zu können.

Eingeschlossen wurden Probanden beider Geschlechter, unterschiedlicher ethnischer Gruppen.

3.2. Anamnese

In einem persönlichen Gespräch innerhalb der Sprechstunde wurden folgende Parameter erhoben:

- Alter und Geschlecht
- Vorliegende Schilddrüsenerkrankung (Morbus Basedow/Hashimoto-Thyreoiditis)
- Beginn der endokrinen Orbitopathie
- Subjektive Beschwerden zum Beispiel; Motilitätsschmerzen, retrobulbäres Druckgefühl, Epiphora, Photophobie, Sandkorngefühl, verschwommenes Sehen
- Bisherige Therapieansätze
- Weitere Augenerkrankungen
- Weitere Autoimmunerkrankungen
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Nikotinkonsum, Diabetes mellitus Typ1/2, Arterielle Hypertonie

Diese definierten wir als binäre Variablen (0 = aktuell nicht vorliegend, 1 = aktuell vorliegend)

3.3. Ophthalmologische Untersuchungen

Sämtliche Untersuchungen wurden anhand eines standardisierten Untersuchungsbogens der Mainzer Orbitasprechstunde durch Assistenz/Fachärzte durchgeführt und erfolgten an beiden Augen. Die Untersuchungen umfassten:

- Spaltlampenmikroskopie des vorderen, mittleren und hinteren Augenabschnitts
- Bestimmung des bestkorrigierten Visus
- Prüfung auf Farbentsättigung (Rotentsättigung)
- Messung des Augeninnendrucks mittels Applanationstonometrie
- Bestimmung des Exophthalmus mit dem Hertel Exophthalmometer
- Prüfung der Pupillomotorik: Relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD)
- Refraktionsbestimmung
- Fundusfotografie (s. Abschnitt 3.4)

Bei Patienten mit auffälligem Visus, Farbentsättigung, Gesichtsfelddefekten sowie RAPD bestand der Verdacht auf eine Optikusneuropathie. Dementsprechend wurden gegebenenfalls weitere Untersuchungen, wie zum Beispiel visuell evozierte Potenziale bestimmt.

Bildgebende Verfahren in Form eines CT's/MRT's, erfolgten zur präoperativen Planung bei anstehender knöcherner Dekompression, zur besseren Beurteilung des Weichteilgewebes, sowie bei uneindeutiger Diagnose. Ein postoperativer Kontrolltermin erfolgte in der Regel drei Monate nach dem jeweiligen Eingriff. Die postoperativen ophthalmologischen Untersuchungsinhalte stimmten mit den präoperativen überein.

3.4. Fundusfotografien

Die Grundlage für die retinale Gefäßanalyse bildeten Fundusfotografien. Diese bildeten die Papille, sowie die umgebenden 45-50° des Augenhintergrunds ab.

3.4.1. Fundusfotografie

Die Fundusfotos wurden im Rahmen der klinischen Routine durchgeführt, sofern bei den Patienten keine Kontraindikationen bestanden (zum Beispiel enger Kammerwinkel) oder die Patienten dies ablehnten, da sie beispielsweise mit dem

Auto fahren mussten. Da im betrachteten Zeitraum an der Mainzer Augenklinik leider keine nicht-mydriatische Funduskamera zur Verfügung stand, war für die Durchführung der Fundusfotografie eine Erweiterung der Pupille mittels mydriatischer Augentropfen erforderlich.

Der Patient wurde gebeten eine bestimmte Marke zu fixieren, daraufhin zentrierte und fokussierte der Untersucher das Gerät um ein maximal scharfes Bild zu erzeugen. Dies konnte über den Monitor verfolgt werden. Bei Bedarf, insbesondere bei schlechter Bildqualität, konnte die Aufnahme wiederholt werden. Faktoren die den Einblick in das Auge erschwerten zum Beispiel Pathologien der Hornhaut, Linsentrübungen, oder Fixationsprobleme des Probanden, stellten mögliche Gründe für eine schlechte Bildqualität dar oder machten die Fundusaufnahme gar unmöglich.

3.4.2. Aufteilung und Bewertung der Fundusfotografien

Für die Auswertung wurde den Bildern eine Patienten-, sowie eine Orbita-Identifikationsnummer (ID) zugeordnet, um Auswertungen in Bezug auf den Patienten, als auch in Bezug auf die einzelnen Augen bzw. Orbitae zu ermöglichen.

Beispiel: Patienten-ID: 2 , Rechtes Auge: Orbita-ID: 3 Linkes Auge: Orbita-ID: 4

Die nasale Lage der Papille, beziehungsweise temporale Lage der Macula, half bei der Differenzierung zwischen rechten und linken Auge.

Bei einem Teil der Patienten lagen Bilder beider Augen vor, bei einigen jedoch nur Bilder eines Auges. Zusätzlich waren bei 10 Patienten postoperative Bilder vorhanden. Es erfolgte eine Bewertung der Fundusfotografien. Diesbezüglich wurden unterschiedliche Kriterien berücksichtigt, zum Beispiel: Helligkeit (mean brightness), Bildschärfe, Markierbarkeit sowie Darstellung der venösen und arteriellen Gefäße. Vorhandene Randreflexe und Randabschattungen waren zusätzliche Faktoren die die Bildqualität herabsetzten. [106] Die Ermittlung des Gefäßdurchmessers basiert auf dem Kontrastunterschied zwischen den Gefäßen und dem Augenhintergrund. Umso wichtiger waren qualitativ hochwertige und kontrastreiche Fundusaufnahmen für die Auswertung. [94]

Nach folgendem Bewertungsschema wurde vorgegangen:

- 1: Sehr gute Aufnahme
- 2: Gute Aufnahme
- 3: Befriedigende Aufnahme

- 4: Ausreichende Aufnahme
- 5: Mangelhafte Aufnahme
- 6: Ungenügende Aufnahme
- 7: Nicht auswertbar
- 8: Keine Fundusfotografie vorliegend

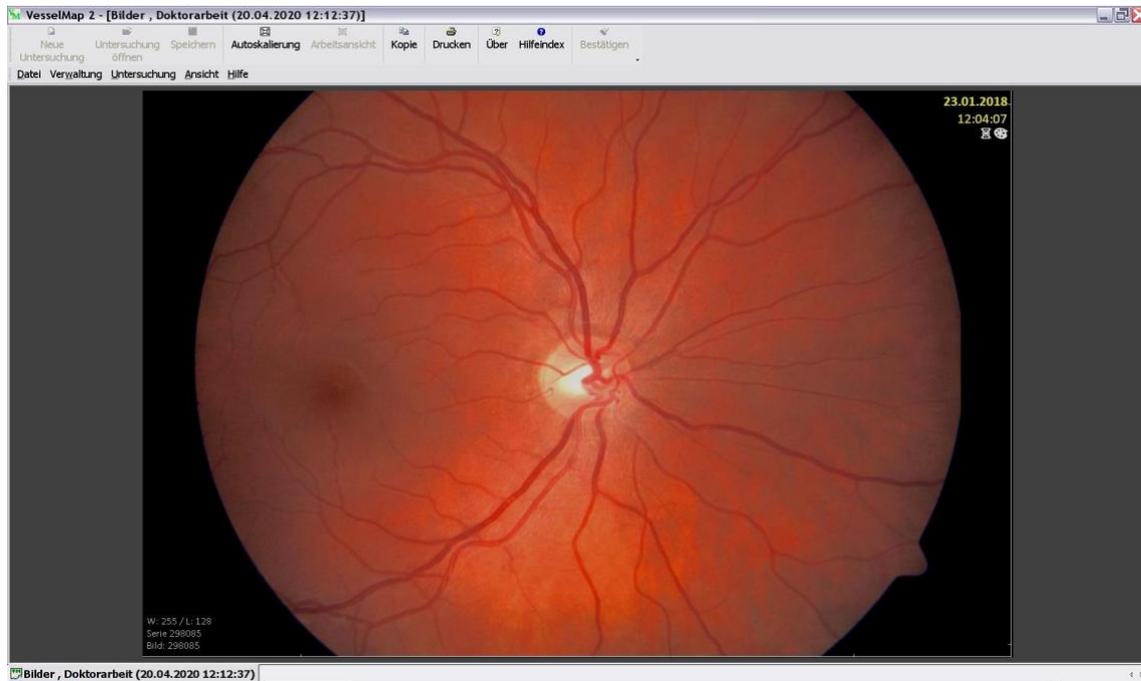


Abbildung 3 Screenshot Fundusaufnahme eines rechten Auges, bewertet mit der Note 1



Abbildung 4: Screenshot Fundusaufnahme eines rechten Auges, bewertet mit der Note 3



Abbildung 5: Screenshot Fundusaufnahme eines linken Auges, bewertet mit der Note 5



Abbildung 6: Screenshot Fundusaufnahme eines rechten Auges, bewertet mit der Note 7

3.4.3. Auswertung der Fundusfotografien mit Vesselmap2®

Die Auswertung der Fundusfotos erfolgte als statische retinale Gefäßanalyse, mittels den Programmen Vesselmap2® und Visualis der Firma Imedos Systems (Version 3.02, Jena). Dies ermöglichte die Bestimmung der retinalen Gefäßäquivalente; CRVE, CRAE sowie AVR. Die Berechnungen der Zentraläquivalente entsprechen dem Vorgehen von Hubbards und Parr. (s. Abschnitt 2.2.3) Die Bilder wurden nacheinander, von derselben Person, ein zweites Mal ausgewertet, um einen zweiten Satz von CRVE-, CRAE- sowie AVR-Werten zu erhalten.

Der Ablauf der einzelnen Schritte war wie folgt: [106]

1. Aufruf der Fundusaufnahme der jeweiligen Orbita-ID.

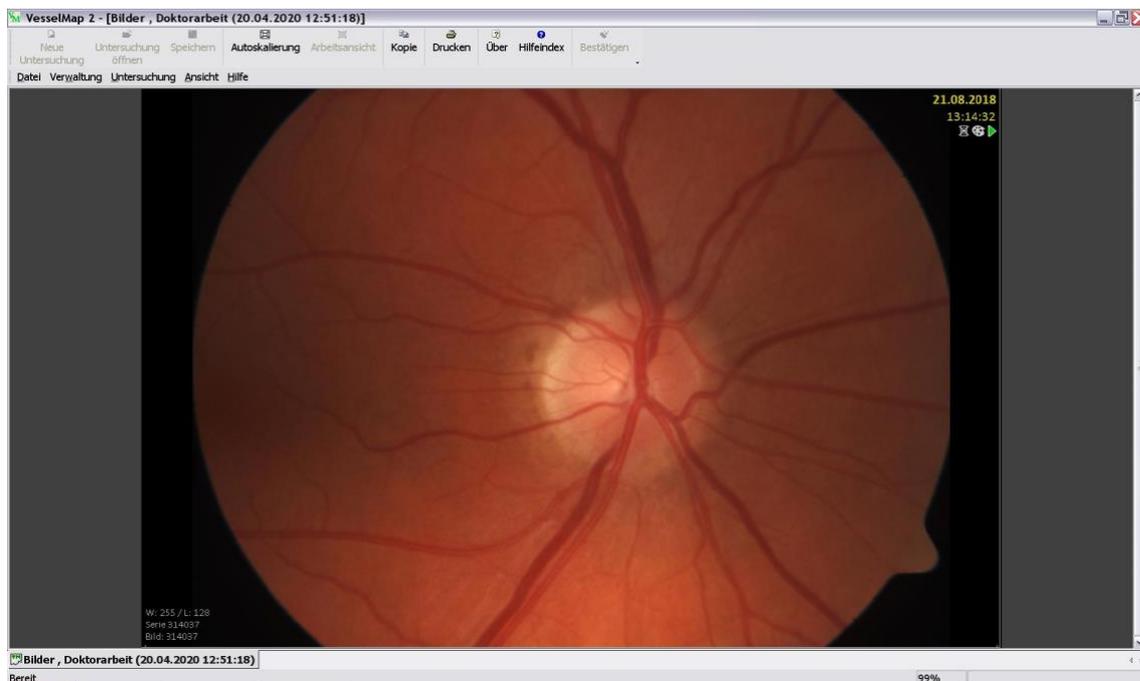


Abbildung 7: Screenshot Fundusaufnahme eines rechten Auges

2. Papille markieren - die vorgegebene kreisrunde Markierung sollte der Größe der Papille im Bild entsprechen. Die Papille sollte randscharf und symmetrisch sein.

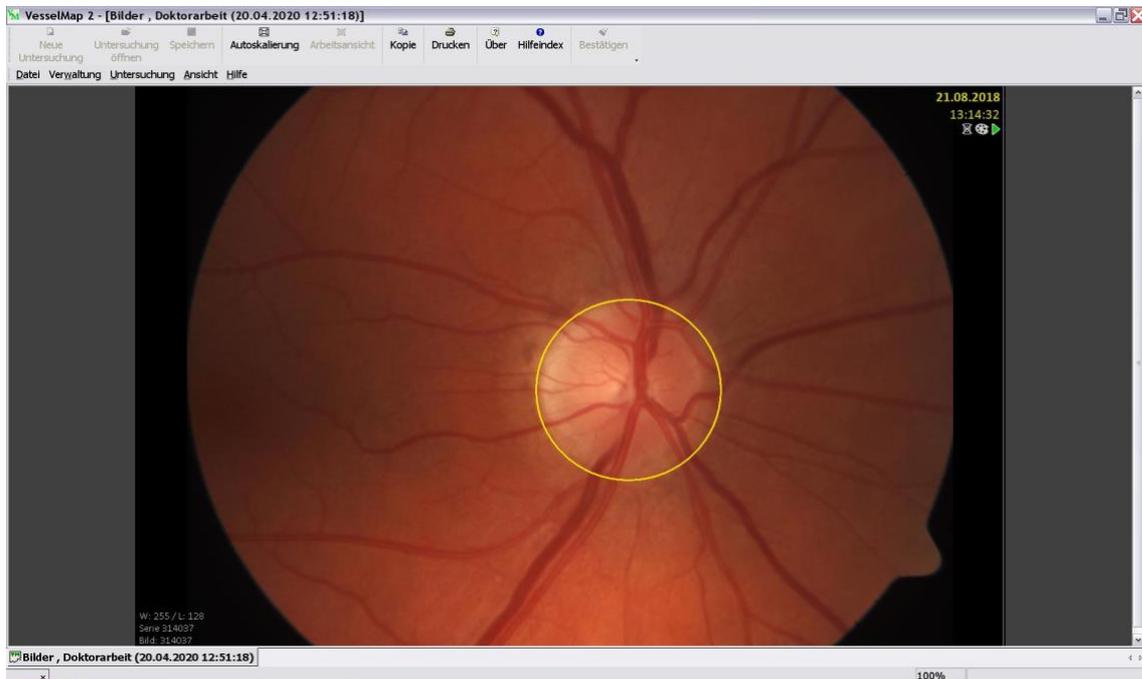


Abbildung 8: Screenshot Fundusaufnahme eines rechten Auges mit kreisrunder Markierung

3. Gefäßquelle markieren - Das Fadenkreuz sollte mit seinem Mittelpunkt im Zentrum des Gefäßursprungs auf der Papille liegen. Daraufhin wird das Bild in drei konzentrische Ringe aufgeteilt. Die Gefäßanalyse erfolgt im äußersten Ring.

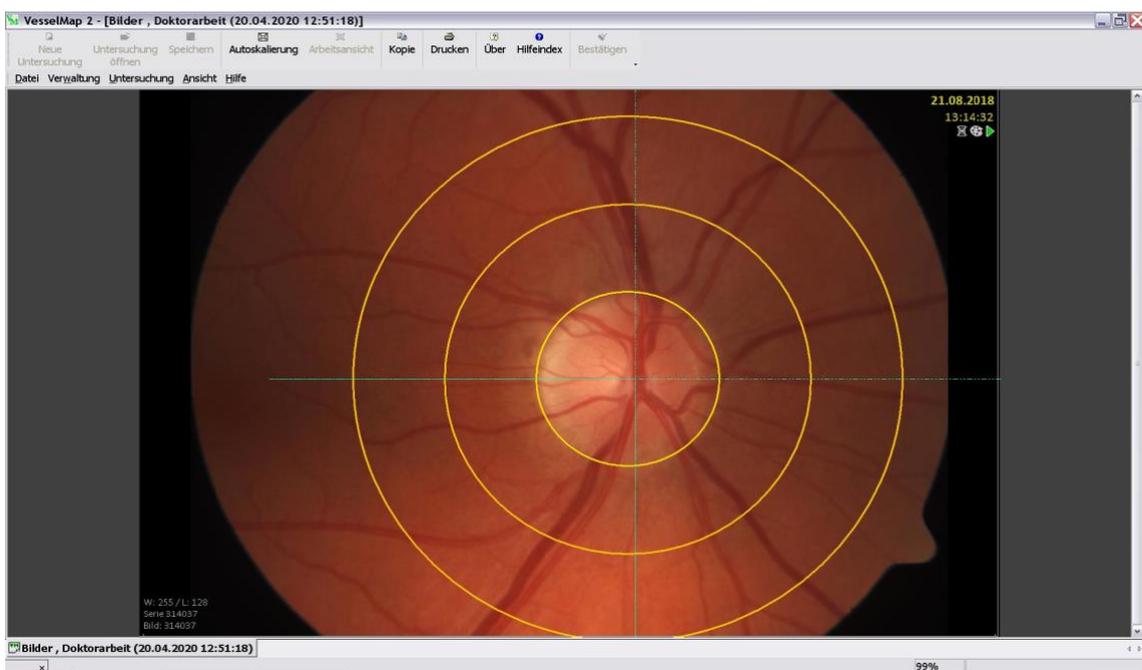


Abbildung 9: Screenshot Fundusaufnahme eines rechten Auges mit mehreren kreisrunden Markierungen

4. Venen markieren - Venen im äußersten Bereich markieren. Vorgehensweise s. 3.4.4. Venöse Durchmesser <45ME können vernachlässigt werden. Diese werden grau hinterlegt, und in den Berechnungen nicht berücksichtigt.

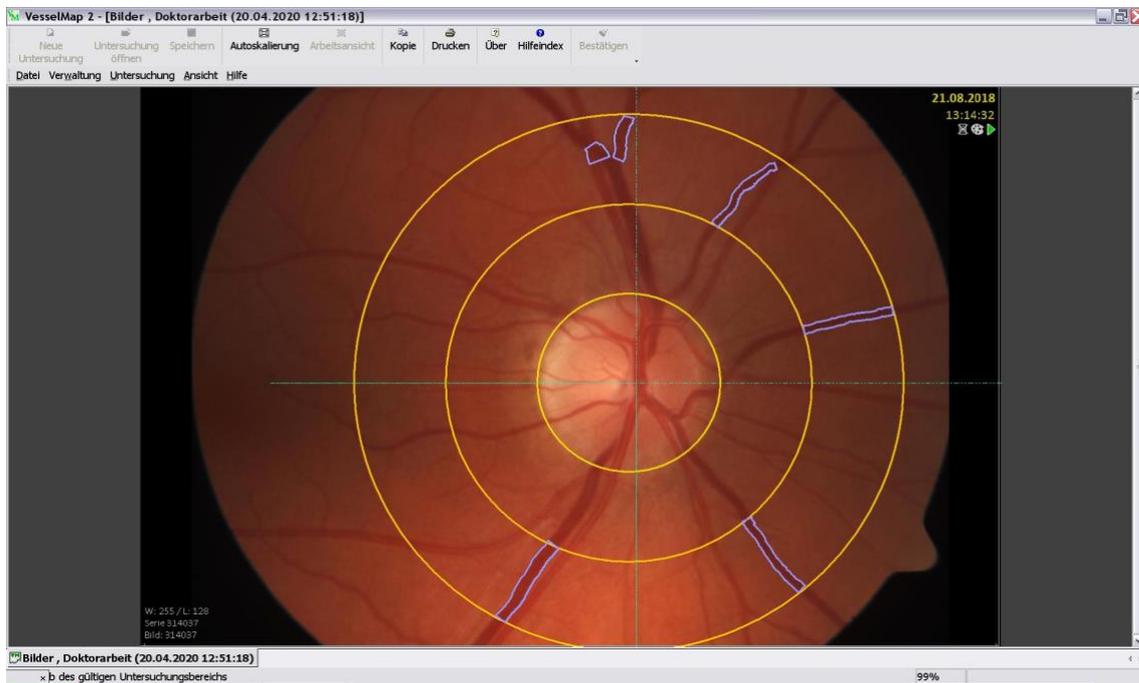


Abbildung 10: Screenshot Fundusaufnahme eines rechten Auges mit venösen Gefäßmarkierungen

5. Arterien markieren - Arterien im äußersten Bereich markieren. Vorgehensweise s. 3.4.4. Arterielle Durchmesser <45ME können vernachlässigt werden. Diese werden grau hinterlegt, und in den Berechnungen nicht berücksichtigt.

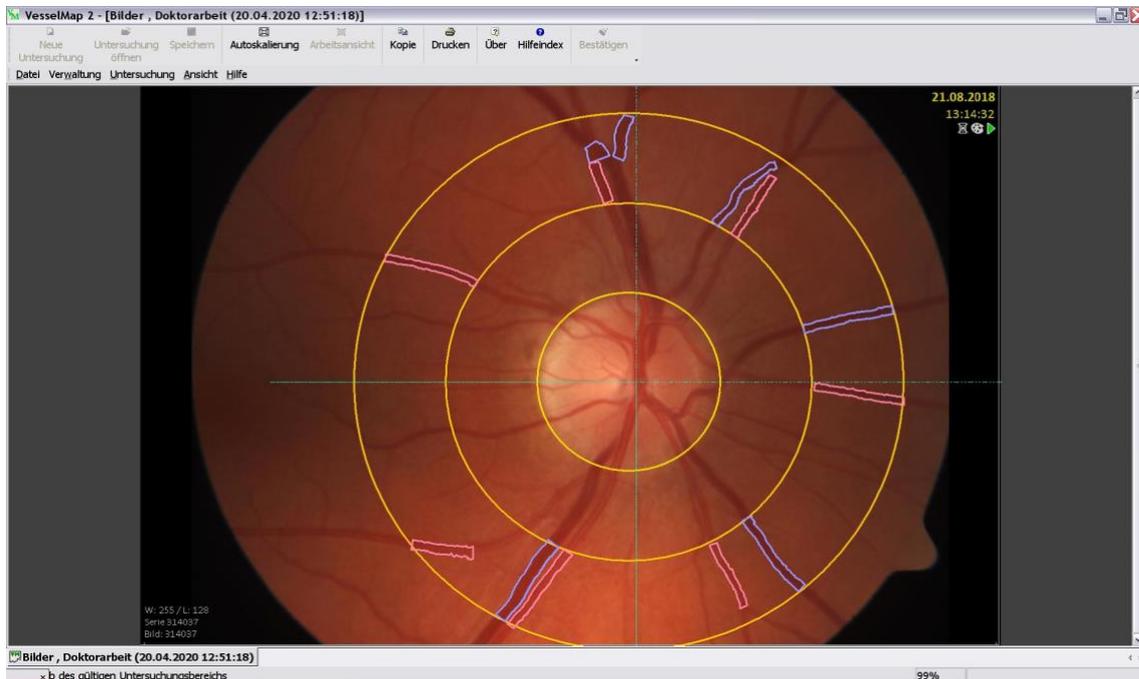


Abbildung 11: Screenshot Fundusaufnahme eines rechten Auges mit venösen und arteriellen Gefäßmarkierungen

6. Werte Berechnen - CRVE, CRAE, AVR berechnen

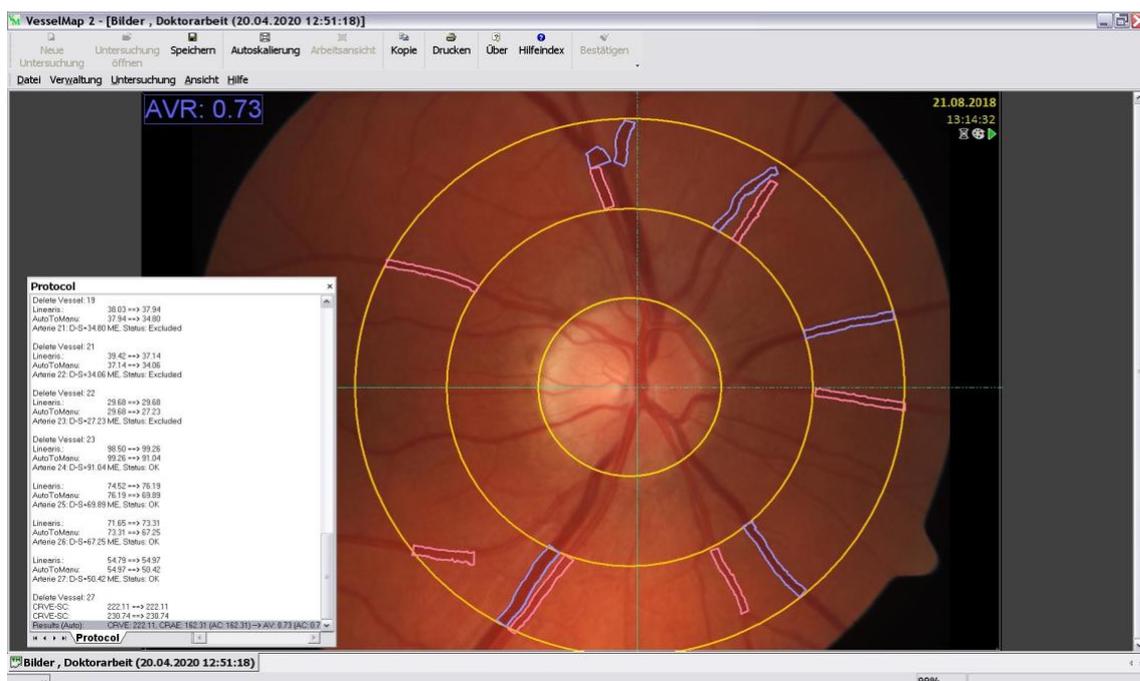


Abbildung 12: Screenshot Fundusaufnahme eines rechten Auges mit berechneten Gefäßparametern

3.4.4. Bewertungsgrundlagen Vesselmap2® [106]

Kriterien zur Differenzierung zwischen Arterie und Vene:

1. Ursprung: Gefäßursprung beachten und verfolgen
2. Farbe: Venen erscheinen meist dunkler als Arterien
3. Kaliber: Venen sind im Durchmesser größer als Arterien
4. Kreuzungen: Gleichartige Gefäße kreuzen sich nie, es überkreuzen sich nur Arterien und Venen
5. Verteilung: In der Peripherie alternieren Arterie und Vene häufig
6. Verlauf: Arterien verlaufen eher geradlinig, Venen im Vergleich eher geschlängelt

Güte dieser Kriterien von 1. nach 6. abnehmend.

Kriterien zur Gefäßmarkierung:

1. Das zu vermessende Gefäß muss in seinem kompletten Durchmesser erfasst werden
2. Gefäße dürfen nicht doppelt oder mehrfach markiert werden
3. Das Analysegefäß soll so langstreckig wie möglich vermessen werden
4. Des Weiteren soll das Gefäß so peripher wie möglich markiert werden, aber ein möglichst langstreckiger Abschnitt ist exakter als eine kurze periphere Markierung
5. Es darf nicht über eine Aufgabelung der Gefäße hinweg gemessen werden, die Abgänge zu erfassen ist exakter als den Stamm zu vermessen
6. Falls die Abgänge nicht komplett erfasst werden, darf der Stamm vermessen werden
7. Soweit eine sichere Zuordnung möglich ist, sollen alle abgebildeten Gefäße markiert werden
8. Falls keine genaue Unterscheidung zwischen Vene und Arterie zu treffen ist, soll das Gefäß nicht zur Analyse herangezogen werden

3.5. Datenerfassung und Einordnung

Sämtliche gewonnenen Daten wurden zusammengetragen und tabellarisch in einer Excel Datei erfasst. Für den Fall, dass bei einem Patienten Fundusfotos beider Augen vorlagen, wurde für die statistische Datenauswertung das von der EO schwerer betroffene Auge gewählt. Dies wurde anhand folgender Parameter identifiziert: Bestand nur einseitig eine Optikusneuropathie, so wurde das davon betroffene Auge als das schwerer betroffene klassifiziert. Bestand keine oder eine

beidseitig gleich stark ausgeprägte Optikusneuropathie so erfolgte die Einteilung basierend auf der Exophthalmometrie, Untersuchung der extraokulären Motilität und Beurteilung des klinischen Aktivitätsgrades.

3.6. Statistische Auswertung

Die statistische Beratung erfolgte durch Dr. Jochem König, Abteilung Pädiatrische Epidemiologie und des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS (IBM Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Statistics Version 23).

Die erhobenen Messwerte wurden als explorative Datenanalyse ausgewertet, p-Werte $\leq 0,05$ galten als statistisch signifikant. Für die retinalen Gefäßparameter der Gruppen konnte der Mann-Whitney-U Test angewandt werden. Zudem wurde eine Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurve erstellt um einen Cut-Off-Wert für das Zentralvenenäquivalent (CRVE) zu definieren. Zur Identifikation möglicher Faktoren die mit dem CRVE Wert korrelieren, wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

In dem Zeitraum von August 2017 - Oktober 2019 wurden Fundusaufnahmen von 32 Patienten der Orbitasprechstunde aufgenommen, die für die vorliegende Arbeit ausgewertet werden konnten. Insgesamt lag eine Gesamtzahl von 56 Fundusfotografien vor, 40 präoperative und 16 postoperative. Bei 9 von 32 Patienten (28%) ließ sich eine dysthyreote Optikusneuropathie (DON) nachweisen, dies entspricht 14 von 40 Orbitae (35%). Bei insgesamt 23 dekomprimierten Orbitae, wurden 13 (56,5%) auf Grund einer vorliegenden DON und 10 (43,5%) aus kosmetisch ästhetischen Gründen operiert.

Die Gruppe der Patienten setzte sich aus 24 Frauen (75%) und 8 Männern (25%) zusammen. Das mittlere Alter lag bei 57 Jahren, der jüngste Patient war 24, der älteste 83 Jahre alt.

		Häufigkeit	Prozent
Geschlecht	Weiblich	24	75,0%
	Männlich	8	25,0%
Schilddrüsenerkrankung	Morbus Basedow	32	100,0%
	Hashimoto Thyreoiditis	0	0%
Stoffwechsellage	Euthyreose	23	71,9%
	Latente Hyperthyreose	7	21,9%
	Manifeste Hyperthyreose	2	6,3%
Endokrine Orbitopathie Schweregrad	Mild	21	65,6%
	Moderat	9	28,1%
	Schwer	2	6,3%
Dysthyreote Optikusneuropathie (DON)	DON	9	28,1%
	Keine DON	23	71,9%

Tabelle 4: Patientenkollektiv mit Geschlecht, Schilddrüsenerkrankung, Stoffwechsellage, Schweregrad der EO (EUGOGO) sowie Vorliegen einer DON

4.2. Bewertung der Methodik

Hauptziel der Untersuchung war es den Datenerhebungsprozess auf Machbarkeit und Zuverlässigkeit zu prüfen. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob es Hinweise für einzelne Gruppenunterschiede gibt zwischen EO-Patienten mit und ohne DON, vor sowie nach knöcherner Dekompressionsoperation.

4.2.1. Intraobserver Reliabilität in Bezug auf das Zentralvenenäquivalent (CRVE)

Wie bereits beschrieben, s. Abschnitt 3.4.3. wurden sämtliche präoperative Fundusaufnahmen, von dem selben Untersucher erneut ausgewertet. Dies ergab zwei separate Datensätze, die miteinander verglichen wurden um somit die Reproduzierbarkeit sowie Konsistenz der erhobenen CRVE-Werte zu prüfen.

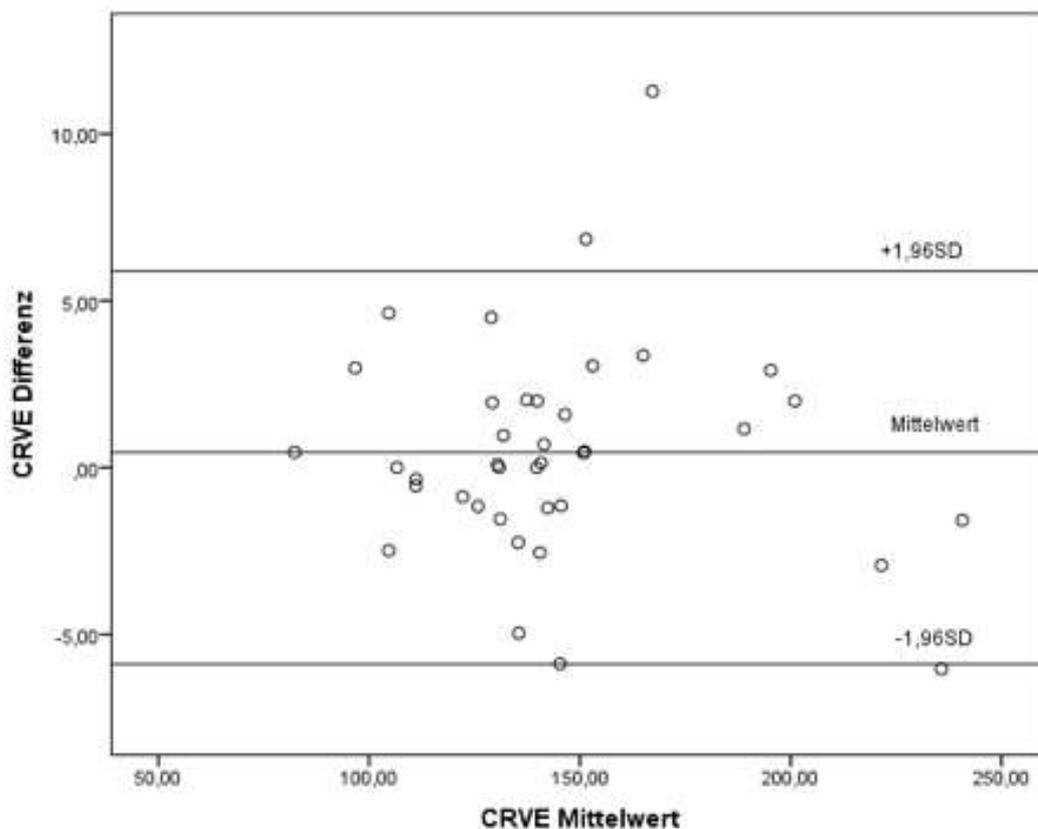


Abbildung 13: Bland-Altman Plot zur Darstellung der Intraobserver Reliabilität der Zentralvenenäquivalente (CRVE) Werte

Die Übereinstimmung der Messwertreihen lässt sich mittels des Bland-Altman Plot darstellen. [107] Bei 39 ausgewerteten Fundusaufnahmen, beträgt der Mittelwert der Abweichung zwischen den Messungen 0,46. Die Standardabweichung der Abweichung zwischen beiden Messungen liegt bei 3,24.

	Korrelationskoeffizient	95% Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Einzelne Maße	0,996	0,992	0,998

Tabelle 5: Intrakorrelationskoeffizient mit 95% Konfidenzintervall

Der Intrakorrelationskoeffizient dient als Maß für die Übereinstimmung der Messungen, die durch denselben Untersucher durchgeführt wurden. Der Intraklassenkorrelationskoeffizient beträgt 0,996, $p < 0,05$.

4.2.2. Bewertung der Fundusfotografien

Anhand unterschiedlicher Kriterien (s. Abschnitt 3.4.2.) wurde die Qualität der präoperativen Fundusfotografien mittels eines Schemas ausgewertet.

Noten	Häufigkeit	Prozent
Sehr gut	3	7,5%
Gut	10	25,0%
Befriedigend	18	45,0%
Ausreichend	5	12,5%
Mangelhaft	3	7,5%
Ungenügend	0	0%
Nicht auswertbar	1	2,5%
Gesamt	40	100,0%

Tabelle 6: Notenverteilung der präoperativen Fundusaufnahmen

Jede Fundusaufnahme ist einer Orbita zuzuordnen. 18 Bilder (45%) wurden mit einer 3 bewertet, 10 (25%) mit einer 2. Eine Aufnahme (2,5%) war auf Grund nicht ausreichender Qualität nicht auswertbar.

4.2.3. Limitierende Faktoren der Fundusfotografie

Die Machbarkeit der Fundusaufnahme, sowie die Qualität sind abhängig von zahlreichen Faktoren. Sowohl EO-bedingte als auch andere Pathologien des Auges, können den Einblick in das Auge und somit die Netzhautaufnahme erschweren. An dieser Stelle sollen die folgenden Faktoren erwähnt werden; Katarakt, Hornhauttrübungen, Blepharospasmus durch Symptome des Sicca-Syndroms

(Fremdkörper Gefühl, Photophobie, Epiphora, verschwommenes Sehen) und ausgeprägte Fehlstellungen des Auges, die den Blick in die Kamera erschweren oder unmöglich machen. Für die jeweiligen Befunde wurde die Qualität der präoperativen Fundusaufnahmen anhand der Mittelwerte verglichen. Lediglich bei Patienten mit Cornea Pathologien, bestand ein signifikanter Qualitätsunterschied der Aufnahmen. Hier zeigte sich, dass die Fundusaufnahmen der Patienten, bei denen eine Cornea Pathologie vorliegt, mit den Noten „ausreichend“ bis „nicht auswertbar“ bewertet wurden.

Befund		Befund vorliegend	Befund nicht vorliegend	T Test
				P - Wert
Katarakt	Mittelwert	2,83	3,00	0,673
	Standardabweichung	1,03	1,30	
Cornea Pathologie	Mittelwert	5,20	2,64	0,005
	Standardabweichung	1,10	0,82	
Fremdkörper Gefühl	Mittelwert	2,80	3,21	0,307
	Standardabweichung	0,94	1,36	
Photophobie	Mittelwert	3,00	3,10	0,848
	Standardabweichung	1,10	1,45	
Epiphora	Mittelwert	3,27	2,58	0,066
	Standardabweichung	1,32	0,79	
Verschwommenes Sehen	Mittelwert	3,17	2,95	0,628
	Standardabweichung	1,47	1,05	
Doppelbilder	Mittelwert	2,89	3,13	0,613
	Standardabweichung	1,25	1,17	

Tabelle 7: Mittelwerte der Qualität präoperativer Fundusaufnahmen

Noten	Cornea	
	ohne Befund	Pathologie
Sehr gut	3	0
Gut	10	0
Befriedigend	16	0
Ausreichend	4	1
Mangelhaft	0	3
Ungenügend	0	0
Nicht auswertbar	0	1
Gesamt	33	5

Tabelle 8: Notenverteilung präoperativer Fundusaufnahmen bei Patienten mit Cornea Pathologien

4.3. Beschreibende Statistik Patienten mit dysthyreoter und ohne dysthyreote Optikusneuropathie (DON)

4.3.1. Alter und Geschlecht

			Keine dysthyreote Optikusneuropathie (DON)	Dysthyreote Optikusneuropathie (DON)
Geschlecht	Männer	Anzahl	5	3
		Prozent innerhalb des Geschlechts	62,5 %	37,5 %
	Frauen	Anzahl	18	6
		Prozent innerhalb des Geschlechts	75,0 %	25,0 %

Tabelle 9: Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv bei DON und nicht-DON-Patienten

37,5% der Männer und 25% der Frauen waren von einer DON betroffen ($p=0,496$). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug bei DON-Patienten 57 (43-69) Jahre, verglichen mit 55 (24-83) Jahren bei nicht-DON-Patienten.

4.3.2. Verteilung von vaskulären Risikofaktoren

4.3.2.1 Arterielle Hypertonie

			Keine arterielle Hypertonie	Arterielle Hypertonie
Dysthyreote Optikusneuropathie (DON)	Nicht-DON	Anzahl	17	6
		% innerhalb von DON	73,9 %	26,1 %
	DON	Anzahl	5	4
		% innerhalb von DON	55,6 %	44,4 %

Tabelle 10: Arterielle Hypertonie im Patientenkollektiv bei DON- und nicht-DON-Patienten

10 von 32 Patienten (31,3%) wiesen anamnestisch eine arterielle Hypertonie auf. Innerhalb der Gruppe der DON-Patienten lag der Anteil bei 44,4%. Bei den Patienten ohne DON betrug dieser Wert 26,1%, $p=0,314$.

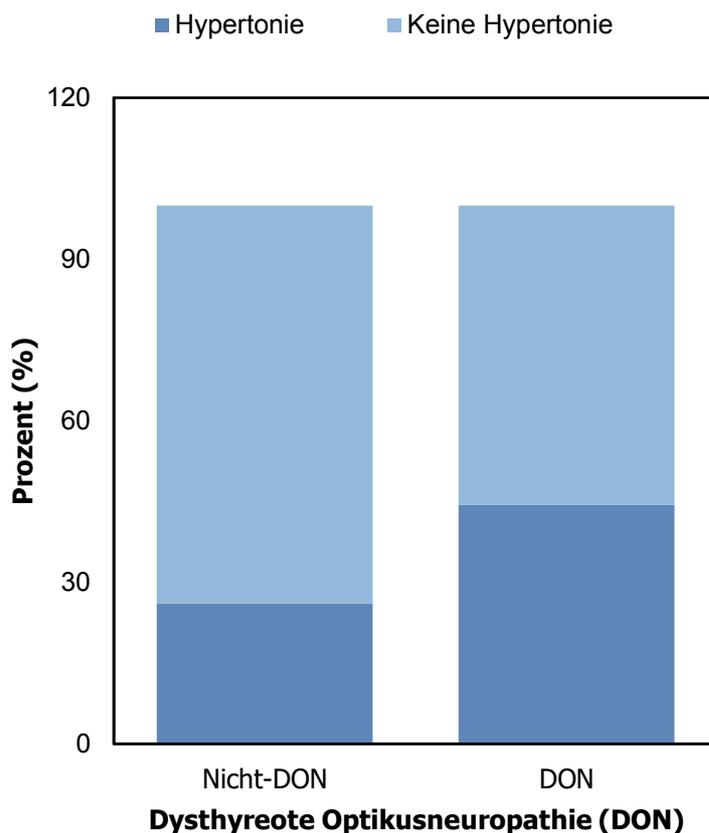


Abbildung 14: Arterielle Hypertonie im Patientenkollektiv, Abbildung zu Tabelle 10

4.3.2.2. Diabetes mellitus

			Kein Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
Dysthyreote Optikusneuropathie (DON)	Nicht-DON	Anzahl	19	4
		% innerhalb von DON	82,6 %	17,4 %
	DON	Anzahl	4	5
		% innerhalb von DON	44,4 %	55,6 %

Tabelle 11: Diabetes mellitus im Patientenkollektiv bei DON- und nicht-DON-Patienten

Bei 9 von 32 Patienten (28,1%) war anamnestisch ein Diabetes mellitus vorliegend. Innerhalb der Gruppe der DON-Patienten lag der Anteil bei 55,6%, verglichen mit 17,4% bei denen ohne DON, $p=0,031$.

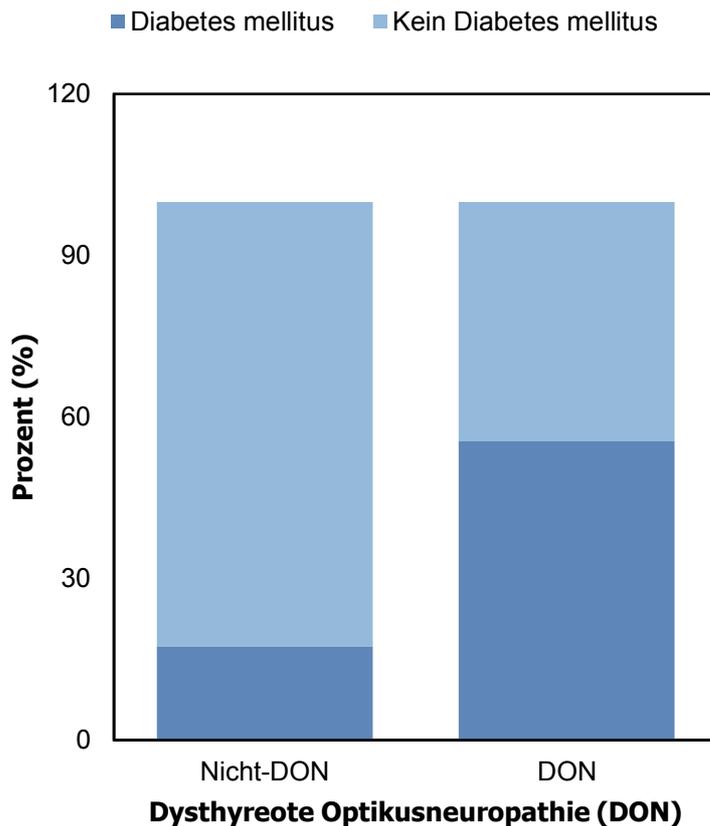


Abbildung 15: Diabetes mellitus im Patientenkollektiv, Abbildung zu Tabelle 11

4.3.2.3. Nikotinkonsum

			Kein Nikotinkonsum	Nicotinkonsum
Dysthyreote Optikusneuropathie (DON)	Nicht-DON	Anzahl	11	10
		% innerhalb von DON	52,4 %	47,6 %
	DON	Anzahl	5	4
		% innerhalb von DON	55,6 %	44,4 %

Tabelle 12: Nikotinkonsum im Patientenkollektiv bei DON- und nicht-DON-Patienten

14 Patienten (46,7%), gaben an Nikotin zu konsumieren. Innerhalb der Gruppe der DON-Patienten, waren 4 Raucher (44,4%) vertreten, in der Gruppe der Patienten ohne DON dagegen 10 (47,6%), $p=0,873$.

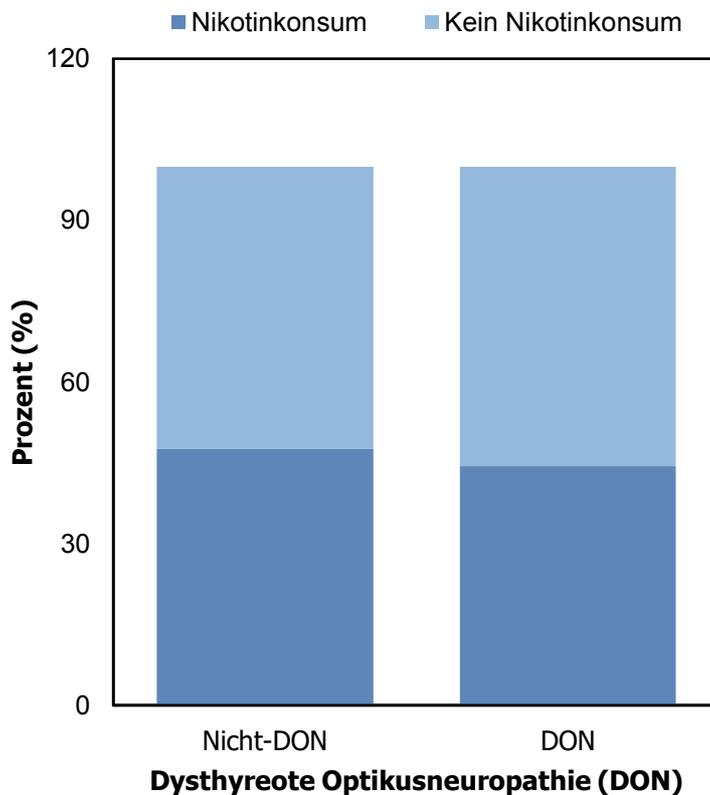


Abbildung 16: Nikotinkonsum im Patientenkollektiv, Abbildung zu Tabelle 12

4.3.3. Therapieansätze bei Patienten mit dysthyreoter und ohne dysthyreote Optikusneuropathie (DON)

		Dysthyreote Optikusneuropathie (DON)	Keine Dysthyreote Optikusneuropathie (DON)	P-Wert
Beginn Schilddrüsenerkrankung (Jahre)		6,5	3,1	p=0,121
Beginn Endokrine Orbitopathie (Jahre)		2,1	3,0	p=0,205
Klinischer Aktivitätsscore (CAS) ≥ 3		88,9%	39,1%	p=0,342
Klinischer Aktivitätsscore (CAS) < 3		11,1%	60,9%	p=0,437
Doppelbilder präoperativ	Keine	64,3%	65,2%	p=0,149
	Intermittierend	21,4%	34,8%	p=0,149
	Konstant	14,3%	0%	p=0,149
Steroidtherapie Intravenös nach Konsultation		66,7%	4,0%	p=0,344
Zustand nach Steroidtherapie intravenös		28,6%	25,8%	p=0,298
Orale Steroidtherapie nach Konsultation		0%	0%	p=0,549
Zustand nach oraler Steroidtherapie		11,1%	21,7%	p=0,627
Zustand nach Thyreoidektomie		55,6%	30,4%	p=0,285
Zustand nach Radiojodtherapie		44,4%	21,7%	p=0,211
Zustand nach Augenoperation	Dekompression	11,1%	0%	p=0,307
	Schieleroperation	0%	0%	
	Lidoperation	22,2%	8,7%	
Knöcherner Orbitadekompression nach Konsultation		100,0%	34,8%	p=0,040

Tabelle 13: Clinical Activity Score (CAS), Erkrankungsdauer sowie Therapieansätze bei DON- und nicht-DON-Patienten

Tabelle 13 illustriert unter anderem die Therapieansätze, Erkrankungsdauer sowie CAS bei DON- und nicht-DON-Patienten. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich beim Vergleich der Gruppen mit und ohne knöcherner Orbitadekompression.

4.3.4. Prä- und postoperativer Vergleich klinischer Befunde bei Patienten mit dysthyreoter Optikusneuropathie (DON)

	Präoperativ	Postoperativ	P-Wert
Klinischer Aktivitätsscore (CAS)	3,6 ± 1,6	2,3 ± 0,5	p=0,347
Visus (logMar)	0,44 ± 0,28	0,44 ± 0,30	p=0,271
Hertel Basis (mm)	23,86 ± 4,66	21,50 ± 3,66	p=0,498
Relativer afferenter Pupillendefekt	50,0%	35,0%	p=0,879

Tabelle 14: Prä- und postoperative klinische Befunde bei Patienten mit dysthyreoter Optikusneuropathie (DON)

Der Vergleich prä- und postoperativer klinischer Befunde zeigt postoperativ, bei DON-Patienten, einen Rückgang des CAS, der Hertel Basis, sowie dem prozentualen Anteil der Patienten mit RAPD. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich jedoch nicht.

4.3.5. Dysthyreote Optikusneuropathie (DON) Diagnostikparameter

Befund	Sensitivität	Spezifität
Visusminderung	86%	76%
Farbentsättigung	64%	100%
Relativer afferenter Pupillendefekt	43%	92%
Pathologische visuell evozierte Potenziale	29%	100%
Gesichtsfeldausfälle	43%	88%

Tabelle 15: Sensitivität und Spezifität von dysthyreoter Optikusneuropathie (DON) Diagnostikparametern

Die unterschiedlichen Diagnostikparameter unterliegen einem breiten Spektrum von Sensitivität und Spezifität.

4.4. Retinale Gefäßparameter

4.4.1. Zentralvenenäquivalent (CRVE) bei Patienten mit dysthyreoter und ohne dysthyreote Optikusneuropathie (DON)

Im Rahmen der retinalen Gefäßanalyse erhobene präoperative CRVE Werte, wurden zwischen Patienten mit und ohne Vorliegen einer DON verglichen.

		Zentralvenenäquivalent (CRVE) präoperativ (μm)	
		Mittelwert	
Dysthyreote Optikusneuropathie (DON)	Nicht-DON	Mittelwert	133,93
		SD	32,69
		Median	132,12
		Minimum	82,56
		Maximum	232,73
	DON	Mittelwert	160,94
		SD	31,82
		Median	151,07
		Minimum	125,28
		Maximum	220,04

Tabelle 16: CRVE-Werte bei DON- und nicht-DON-Patienten, Mann-Whitney- U-Test: $p=0,017$

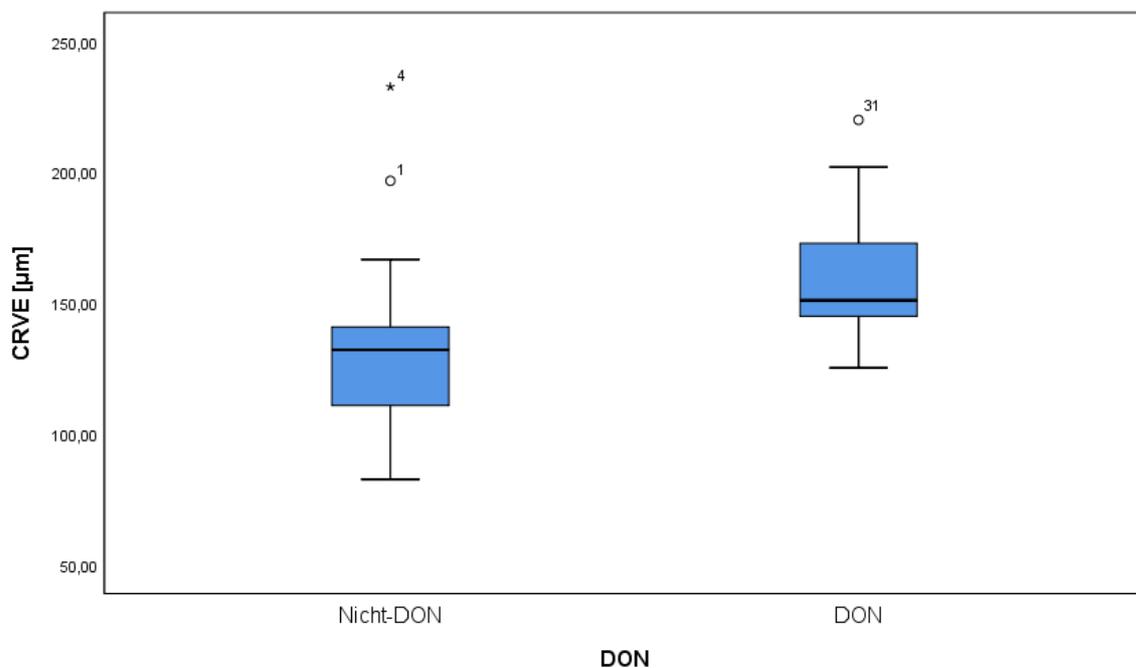


Abbildung 17: CRVE-Werte bei DON- und nicht-DON-Patienten, Abbildung zu Tabelle 16

4.4.2. Zentralvenenäquivalent (CRVE) Cut-Off-Wert bei Patienten mit dysthyreoter Optikusneuropathie (DON)

Bezüglich der Sensitivität sowie Spezifität, hinsichtlich der Unterscheidung zwischen den Diagnosen DON versus ohne DON, wurde für die präoperativen CRVE-Werte eine Receiver Operating Characteristic (ROC) - Kurve erstellt.

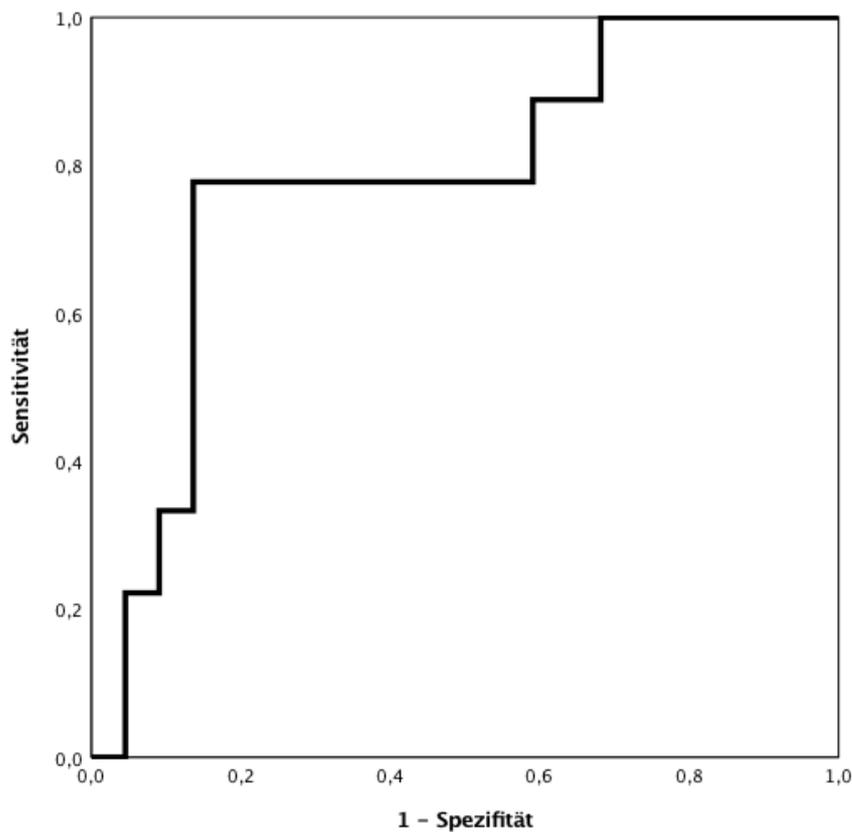


Abbildung 18: ROC-Kurve für die Bestimmung des Zentralvenenäquivalent (CRVE) Cut-Off-Werts

Beruhend auf einer Fläche unter der Kurve (area under the curve) von 0,778 ($p=0,017$; 95% Konfidenzintervall: 0,592 - 0,963) wurde für eine Sensitivität von 0,778 und eine Spezifität von 0,828 ein Cut-Off-Wert von $141,35\mu\text{m}$ bestimmt, bei dem die Summe aus Sensitivität und Spezifität (Youden-Index) maximal war.

	Zentralvenenäquivalent (CRVE) Cut-Off-Wert (μm)	Sensitivität	Spezifität	Area under the Curve	95% Konfidenzintervall		P-Wert
					Untere	Obere	
Einzelne Maße	141,35	0,778	0,828	0,778	0,592	0,963	$p=0,017$

Tabelle 17: CRVE Cut-Off-Wert mit entsprechenden Messwerten, Tabelle zu Abbildung 18

4.4.3. Zentralvenenäquivalent (CRVE) prä- und postoperativ bei Patienten mit dysthyreoter und ohne dysthyreote Optikusneuropathie (DON)

Im Rahmen der retinalen Gefäßanalyse erhobene prä- und postoperativen CRVE-Werte wurden zwischen DON- ($p=0,317$) und nicht-DON-Patienten ($p=0,739$) verglichen.

		Zentralvenenäquivalent (CRVE) präoperativ (μm)		Zentralvenenäquivalent (CRVE) postoperativ (μm)	
		Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Dysthyreote Optikusneuropathie (DON)	Nicht-DON	Mittelwert	163,98	163,98	159,39
		SD	46,34	46,34	47,33
		Median	163,98	163,98	159,39
		Minimum	131,21	131,21	125,92
		Maximum	196,74	196,74	192,85
	DON	Mittelwert	162,11	162,11	140,49
		SD	21,91	21,91	15,31
		Median	152,82	152,82	144,17
		Minimum	144,96	144,96	112,34
		Maximum	202,00	202,00	156,53

Tabelle 18: Prä- und postoperative CRVE-Werte bei DON- und nicht-DON-Patienten

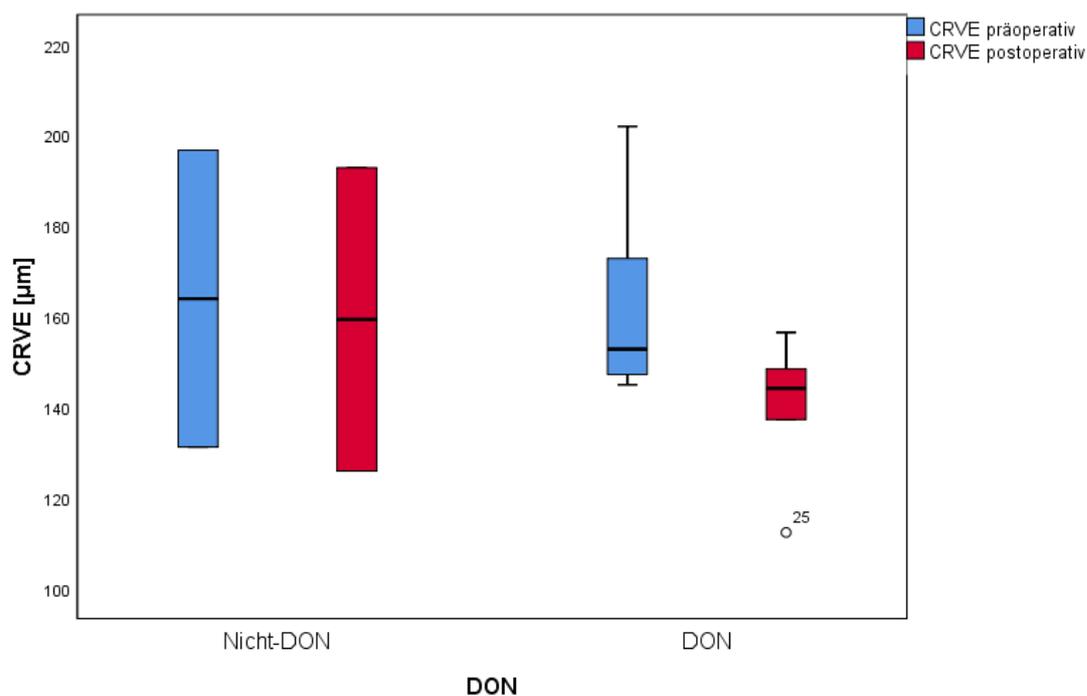


Abbildung 19: Prä- und postoperative CRVE-Werte bei DON- und nicht-DON-Patienten, Abbildung zu Tabelle 18

4.4.4. Lineare Regression für das Zentralvenenäquivalent (CRVE)

Im Rahmen einer linearen Regressionsanalyse wurden zahlreiche unabhängige Variablen mittels Einschlussmethode integriert, um zu prüfen, inwiefern ein Zusammenhang mit dem präoperativen CRVE besteht. Der präoperative CRVE-Wert fungiert hier als abhängige Variable.

Das R^2 betrug bei dem vorliegenden Modell einen Wert von 0,898. Das Signifikanzniveau des Gesamtmodells $p < 0,05$.

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	P-Wert
Alter	-0,454	0,198	0,032
Geschlecht	-7,273	6,520	0,277
Zentralarterienäquivalent (CRAE) präoperativ	0,886	0,075	<0,001
Dysthyreote Optikusneuropathie (DON)	5,142	6,062	0,406
Hypertonie	17,919	5,330	0,003
Diabetes Mellitus	4,923	7,354	0,511
Nikotin	-4,848	4,769	0,321

Tabelle 19: Lineare Regressionsanalyse für CRVE-Werte

4.4.5. Zentralarterienäquivalent (CRAE) bei Patienten mit dysthyreoter und ohne dysthyreote Optikusneuropathie (DON)

Im Rahmen der retinalen Gefäßanalyse erhobene präoperative CRAE-Werte wurden zwischen Patienten mit und ohne vorliegender DON verglichen.

		Zentralarterienäquivalent (CRAE) präoperativ (µm)	
Dysthyreote Optikusneuropathie (DON)	Nicht-DON	Mittelwert	105,62
		SD	28,00
		Median	101,69
		Minimum	64,45
		Maximum	187,24
	DON	Mittelwert	123,68
		SD	41,21
		Median	112,81
		Minimum	74,30
		Maximum	185,85

Tabelle 20: CRAE-Werte bei DON- und nicht-DON-Patienten, Mann-Whitney-U-Test: p=0,26

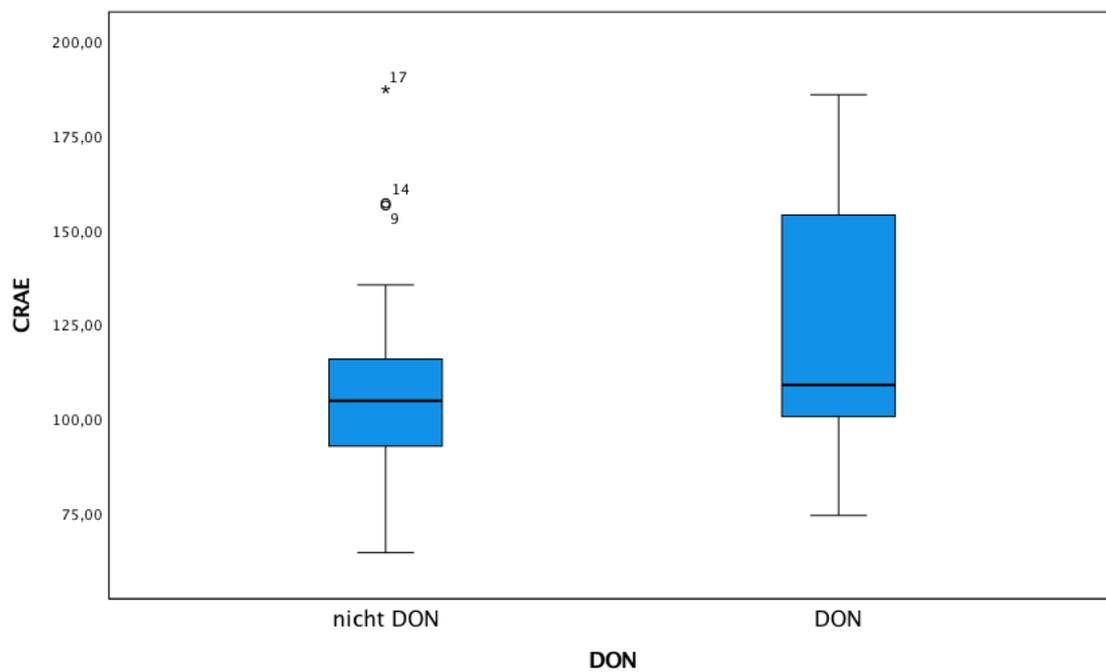


Abbildung 20: CRAE-Werte bei DON- und nicht-DON-Patienten, Abbildung zu Tabelle 20

5. Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten erstmalig Daten erhoben werden, die die retinale Gefäßanalyse als objektives diagnostisches Tool bei endokriner Orbitopathie (EO), insbesondere bei dysthyreoter Optikusneuropathie (DON) evaluieren. Bisherige Studien zur retinalen Gefäßanalyse thematisieren hauptsächlich kardiovaskuläre Risikofaktoren und konzentrieren sich auf die Erfassung populationsbasierter Daten. Zu unserem besten Wissen fehlen bislang jedoch Daten, die diese diagnostische Vorgehensweise bei Patienten mit EO beziehungsweise DON auswerten. Als wichtige Kernaussage dieser Arbeit kann hervorgehoben werden, dass die retinale Gefäßanalyse ein mögliches diagnostisches Tool darstellt bei Patienten mit EO, insbesondere mit DON, die angewandte Methodik jedoch auch limitierende Faktoren aufweist. Des Weiteren zeigte sich, dass bei Patienten mit DON, als indirektes Zeichen des erhöhten intraorbitalen Drucks mit eingeschränktem venösem Abfluss, eine Stauung der Netzhautvenen beziehungsweise ein erhöhtes Zentralvenenäquivalent (CRVE) vorliegt. Im Folgenden soll eine Diskussion der angewandten Methodik sowie der dargelegten Ergebnisse erfolgen.

5.1. Methodik

5.1.1. Intraobservervariabilität

Sherry et al. konnten im Rahmen ihrer Studie eine Intraobservervariabilität von 0,93 nachweisen. [99] Weitere groß angelegte populationsbasierte epidemiologische Studien beschreiben für das CRVE Reabilitätskoeffizienten mit einer Varianz von 0,67-0,97. [100] Der im Rahmen dieser Auswertung bestimmte Intraklassenkorrelationskoeffizient beträgt 0,99 und liegt somit oberhalb der bislang erhobenen Werte. Dies spricht dafür, dass die statische semiautomatische Gefäßanalyse eine objektive und präzise Methode darstellt mittels derer sich reproduzierbare Daten erheben lassen.

Die Interobservervariabilität wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht bestimmt. Diese sollte jedoch im Rahmen weiterführender Datenerhebungen und Berechnungen berücksichtigt werden, da sie vor allem dann an Bedeutung gewinnt, sobald mehrere Untersucher an der Auswertung der Netzhautaufnahmen beteiligt sind, beispielsweise bei höheren Probandenzahlen.

5.1.2. Limitierende Faktoren der Netzhautaufnahme

Die Bildqualität der Netzhautaufnahme scheint einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Ergebnisse der Gefäßanalyse zu haben. [108] Ziel war es zu untersuchen, inwiefern sowohl EO-bedingte als auch unabhängige Pathologien die Bildqualität beeinflussen, beziehungsweise die Netzhautaufnahme erschweren. Lediglich bei Patienten mit vorliegender Cornea Pathologie zeigte sich ein signifikanter Qualitätsunterschied ($p=0,005$). Faktoren wie eine vorliegende Sicca-Symptomatik sowie Kataraktleiden wirkten sich in der vorliegenden Kohorte nicht signifikant auf die Qualität der Fundusaufnahme aus. In der vorliegenden Arbeit wurden sämtliche Fundusaufnahmen derer, bei denen eine Cornea Pathologie vorlag, mit den Noten „ausreichend“ bis „nicht auswertbar“ bewertet. Hornhautveränderungen scheinen demnach ein maßgeblicher Faktor für die Aufnahmequalität zu sein. Da Patienten mit endokriner Orbitopathie und vorliegendem Exophthalmus ein erhöhtes Risiko für Expositionskeratopathien tragen, sollte dieses Erkenntnis in der Diagnostik berücksichtigt werden. [20, 55] Möglicherweise bestehen dadurch für die Gefäßanalyse Einschränkungen in der Aussagekraft bei Patienten mit ausgeprägter EO. Fraglich ist jedoch ob eine schlechtere Aufnahmequalität sich letztendlich auch in einer Verzerrung der Daten äußert. Die Arbeit von Lüdtker beschreibt diesbezüglich, dass das Ausmaß der geringeren Bildauflösung bestimmt, ob von einem signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse auszugehen ist. [108]

5.1.3. Refraktion

Im Rahmen der Blue Mountains Eye Studie diskutierten Wong et al. den potenziellen Einfluss von Refraktionsfehlern auf retinale Gefäßparameter (AVR, CRVE, CRAE). Da sich das AVR aus dem Quotienten von CRVE und CRAE bildet, konnte kein statistisch signifikanter Einfluss von Refraktionsfehlern nachgewiesen werden. Eine vorliegende Myopie führte dagegen, je nach Dioptrien, zu einem signifikanten Abfall des CRAE und CRVE. Zeitgleich zeigte sich, dass bei einer hohen Probandenanzahl mit niedriger Prävalenz für ausgeprägte Refraktionsfehler, der Einfluss auf die absoluten Messwerte keinen signifikanten Einfluss auf die Tendenz oder Stärke einer Assoziation hatte. [98, 101] In der vorliegenden Kohorte, konnte bei einzelnen Patienten, auf Grund von ausgeprägtem Katarakt oder Hornhautveränderungen, keine objektive Refraktionsbestimmung mittels Autorefraktor erfolgen. Da es sich hierbei nur um eine geringe Patientenzahl handelt, ist eine Verzerrung der Daten

zwar unwahrscheinlich, jedoch nicht auszuschließen und soll somit an dieser Stelle erwähnt werden. Hier zeigt sich ebenfalls, dass eine ausgeprägte EO mit möglicherweise einhergehenden Hornhautveränderungen, ein Problem für die verlässliche und aussagekräftige Datenauswertung darstellen kann.

5.1.4. Statische retinale Gefäßanalyse

Unterschieden wird zwischen der statischen und dynamischen Gefäßanalyse. Während die statische Gefäßanalyse die retinalen Gegebenheiten als „Momentaufnahme“ festhält, erfasst die dynamische Gefäßanalyse einen zeitlichen Reaktionsverlauf der Gefäße, in Abhängigkeit von Faktoren wie Blutdruck oder Herzaktion. [85, 92, 93, 106] Die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Auswertungen, waren nicht EKG getriggert, sodass eine verlässliche Zuordnung von Systole und Diastole und somit einheitliche zeitliche Aufnahmen nicht möglich waren. Andererseits handelt es sich bei dem Krankheitsbild der DON, und den resultierenden retinalen Gefäßveränderungen, um einen Prozess, der sich pathophysiologisch mit der Zeit entwickelt, sodass eine „Momentaufnahme“ mittels statischer Gefäßanalyse, für die Fragestellung dieser Arbeit, als ausreichend beziehungsweise als nach wie vor aussagekräftig erscheint.

5.1.5. Fundusfotografie

Wie in Abschnitt 3.1. aufgeführt, erfolgte im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit eine retrospektive Auswertung von EO-Patientendaten bei denen prä- sowie vereinzelt postoperative Fundusaufnahmen vorlagen. Diese erfolgten, wie beschrieben, aus verschiedenen Gründen, beispielsweise auf Grund schlechter Untersuchungsbedingungen an der Spaltlampe, bei Verdacht auf Auffälligkeiten an der Papille sowie um postoperative Veränderungen objektiv festhalten zu können. (s. Abschnitt 3.1.). Daraus ergibt sich eine Limitation der Arbeit, da nicht alle Patienten ein Fundusfoto erhielten und somit eine Selektion schwerer betroffener Patienten besteht, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnte. Wie bereits in Abschnitt 3.4.1. beschrieben, stand im betrachteten Zeitraum in der Diagnostikabteilung der Mainzer Augenklinik keine nicht-myriatische Funduskamera zur Verfügung, sodass nicht auf eine medikamentöse Pupillenerweiterung verzichtet werden konnte. Somit konnten vereinzelte Patienten, auf Grund von bestehenden Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Mydriasis, nicht in die Studie

miteingeschlossen. Eine Selektion und mögliche Verzerrung der Daten kann somit nicht ausgeschlossen werden.

5.2. Ergebnisse

5.2.1. Demographische Daten

Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs betrug 57 Jahre, nach Aufteilung in die Subgruppen DON und nicht-DON kam es zu einer minimalen Verschiebung mit 57 beziehungsweise 55 Jahren und deckt sich somit mit der bisherigen Studienlage. [21] 75% der Probanden waren Frauen, entsprechend der Geschlechterverteilung bei EO. [4] Bei Betrachtung der Subgruppen DON und nicht-DON zeigte sich jedoch eine Verschiebung der Geschlechterverteilung, prozentual gesehen waren mit 37,5% fast doppelt so viele Männer wie Frauen (20%) von einer DON betroffen. Vergleicht man dies mit größer angelegten populationsbasierten Studien, zeigt sich, dass Männer bis zu drei Mal häufiger eine DON entwickeln als Frauen. [1] Während der Anteil der EO-Patienten mit DON 3-7% beträgt, beschreibt die hier vorliegende Arbeit Werte von 28%. [13, 19] Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die Daten an einem spezialisierten Orbitazentrum erhoben wurden, das auf die Behandlung von schweren Krankheitsverläufen spezialisiert ist. Somit ist der Anteil der DON-Patienten in der hier vorliegenden Arbeit höher als in der Gesamtbevölkerung.

5.2.2. Vaskuläre Risikofaktoren

Die Verteilung vaskulärer Risikofaktoren bei DON-Patienten wurde bereits in zahlreichen Arbeiten thematisiert. Die bisherige Studienlage beschreibt Nikotinkonsum als eindeutigen Risikofaktor, der eine DON-Entwicklung mit einer Odds Ratio von 10 begünstigt. [44, 45] Verglichen damit zeigt die hiesige Datenlage eine Odds Ratio von 0,9, ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Verteilung von aktiven Rauchern in den Subgruppen entsprach der Verteilung im Gesamtkollektiv. Eine mögliche Verzerrung der Daten entsteht dadurch, dass lediglich aktive Raucher in die Studie miteingeschlossen wurden, keine dagegen mit sistiertem Nikotinkonsum, die beispielsweise bei Diagnosestellung das Rauchen einstellten. Somit liegt der Anteil der Patienten mit positiver Raucheranamnese vermutlich deutlich höher.

44,4% der DON-Patienten waren von einer arteriellen Hypertonie betroffen, verglichen mit 26,1% der Patienten ohne DON. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,314$). Zu unserem besten Wissen existieren bislang keine Daten zu einer möglichen Korrelation zwischen DON und arterieller Hypertonie, sodass zum jetzigen Zeitpunkt, in Anbetracht der hier vorliegenden Daten, nicht von einer direkten Korrelation auszugehen ist.

Für den Risikofaktor Diabetes mellitus konnte ein signifikanter Unterschied ($p=0,031$) zwischen DON- und nicht-DON-Patienten festgestellt werden. Die Mehrheit der DON-Patienten (55,6%) war von einem Diabetes mellitus betroffen, verglichen mit nur 17,4% bei denen ohne DON. Dies deckt sich mit bisherigen Studienergebnissen von Kalmann und Moli et al. [46, 47] Der ebenfalls in Studien beschriebene negative Einfluss auf die posttherapeutische Visusprognose, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht weiter untersucht. [46]

5.2.3. Dysthyreote Optikusneuropathie (DON) Patientenkollektiv

100% der Patienten in der hier vorliegenden Arbeit wiesen einen Morbus Basedow auf. Dies deckt sich weitestgehend mit der bisherigen Studienlage die jedoch bei ca. 5% der Betroffenen mit endokriner Orbitopathie (EO) eine Hashimoto Thyreoiditis und bei 3% das Fehlen einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung beschreibt. [1, 4]

Bei Vorstellung in der interdisziplinären Orbitasprechstunde der Uniklinik Mainz lag die durchschnittliche Erkrankungsdauer mit Morbus Basedow bei DON-Patienten bei 6,5 Jahren, verglichen mit 3,1 Jahren bei nicht-DON-Patienten. Dadurch ergab sich bis zum Auftreten der EO eine durchschnittliche Zeitspanne von ca. vier Jahren bei DON, verglichen mit einem Monat bei nicht-DON Patienten. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Ponto et. al. beschreiben in ihrer Studie bei lediglich 10% der Betroffenen eine Zeitspanne von mehr als 18 Monaten, während der Großteil eine zeitgleiche oder nur gering zeitversetzte okuläre Manifestation aufweist. [4]

Tabelle 4 illustriert, dass 28,2% der DON-Patienten bei Erstkonsultation laborchemisch eine latente bis manifeste hyperthyreote Stoffwechsellage aufwiesen. Zudem lag bei 88,9% der DON-Patienten ein klinischer Aktivitätsscore (CAS) ≥ 3 vor, mit einem durchschnittlichen Wert von $3,6 \pm 1,6$, als Zeichen einer aktiven EO. 21,4% klagten über intermittierende, 14,3% über konstante Doppelbilder. Bei der Hälfte der DON-Patienten (50%) war ein relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD)

nachweisbar, der durchschnittliche Visus (logMar) betrug 0,4. Bei der Mehrheit der DON- sowie nicht-DON-Patienten, war zum Zeitpunkt der Erstkonsultation in der Uniklinik, weder eine knöcherner Orbitadekompression, Schiel- noch Lidoperation erfolgt. 11,1% der DON-Patienten wurden bereits dekomprimiert, bei 22,2% wurde eine Lidoperation vollzogen, verglichen mit 0% beziehungsweise 8,7% bei nicht-DON-Patienten. 28,6% der DON-Patienten hatten vor der Erstkonsultation in der Uniklinik Mainz, bereits eine intravenöse Steroidtherapie erhalten. Dies entspricht weitestgehend dem Prozentsatz bei nicht-DON-Patienten (25,8%), trotz akuterem klinischen Krankheitsbild bei DON-Patienten. Betrachtet man isoliert die orale Steroidtherapie, erhielten 11,1% der DON-Patienten eine solche Therapie, verglichen mit 21,7% bei nicht-DON-Patienten. Die Akuität des Krankheitsbildes wird deutlich, da bei 100% der DON-Patienten, im inaktiven Stadium, bei steroidrefraktärer DON oder auf Grund unzureichender Entlastung bei rein medikamentösem Ansatz, ein operatives Vorgehen indiziert war, verglichen mit lediglich 34,8% der Patienten ohne DON.

5.2.4. Dysthyreote Optikusneuropathie (DON) Diagnostik

Entscheidender Bestandteil einer rechtzeitigen DON-Diagnostik ist die Funktionstestung des Sehnervs. [13, 36, 57] Die von McKeag et al. beschriebene Datenlage zur Spezifität und Sensitivität der einzelnen diagnostischen Parameter, deckt sich weitestgehend mit den hier erhobenen Daten. [13, 14] Diese beschreiben eine Sensitivität von 86% für eine vorliegende Visusminderung, gefolgt von einer Farbentsättigung mit 64%. Somit weichen die einzelnen Sensitivitätswerte zwar geringgradig von bisherigen Studienergebnissen ab, bestätigen jedoch die Kernaussage, dass eine Visusminderung als sensitivster Parameter einer vorliegenden DON gilt. [13, 14] Die Spezifität wird je nach Parameter mit einer Varianz von 76-100% angegeben. Die vergleichsweise niedrige Spezifität der Visusminderung (76%) unterstreicht die Aussage von Dayan et al., dass Visusminderung kein eindeutiges Diagnosekriterium darstellt, da es auf eine Vielzahl ophthalmologischer Pathologien zurückzuführen ist, die nicht zwingenderweise auf eine DON hinweisen. [13] Eine äußerst hohe Spezifität haben dagegen die Parameter Farbentsättigung und pathologische visuell evozierte Potenziale (VEP's) mit jeweils 100%. Als eindeutige Diagnosekriterien sind sie insofern ungeeignet, da beide, insbesondere pathologische VEP's, eine tendenziell geringe Sensitivität

aufweisen. In ihrer Gesamtheit scheinen die vorliegenden Parameter das Spektrum von hoher Sensitivität und Spezifität abzudecken, die Erfahrung im klinischen Alltag zeigt jedoch, dass eine Differenzierung der DON-Diagnose nach wie vor schwierig ist und Parameter fehlen, die die Akuität des Krankheitsbildes sicher nachweisen können.

5.2.5. Zentralvenenäquivalent (CRVE) bei Patienten mit und ohne dysthyreoter Optikusneuropathie (DON)

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DON- und nicht-DON-Patienten hinsichtlich der präoperativen CRVE-Werte ($p=0,017$). Patienten mit DON weisen ein signifikant höheres CRVE auf verglichen mit nicht-DON-Patienten. Diese Beobachtung wurde in vergleichbaren Studien bislang nicht untersucht, was eine Einordnung in eine bereits bestehende Datenlage erschwert. Die Daten entsprechen jedoch pathophysiologischen Überlegungen zur Hämodynamik, unter anderem von Hartmann und Meyer, die bei steigenden intraorbitalen Druckwerten eine Behinderung des venösen Ausstroms beschreiben. [38] Hier reihen sich auch die Daten von Nakase et al. ein, die Doppler sonographisch, bei einem Großteil der EO-Patienten mit DON, eine Flussumkehr des Bluts nachweisen konnten. [72] Anhand der hier vorliegenden Datenlage lässt sich sagen, dass als indirektes Zeichen des erhöhten intraorbitalen Drucks und eingeschränkten venösen Ausstroms, bei Patienten mit DON, eine Stauung der Netzhautvenen und somit erhöhte Zentralvenenäquivalente vorliegen.

Mittels einer ROC-Kurve wurde ein Cut-Off-CRVE-Wert bestimmt, ab dem von einer vorliegenden DON auszugehen ist. Diesen bestimmten wir bei einem CRVE-Wert von $141,35\mu\text{m}$. Ab dem ermittelten CRVE-Grenzwert ist von einer akuten Optikusneuropathie auszugehen. Die mittels ROC-Kurve bestimmten Werte eignen sich als ergänzendes diagnostisches Tool um DON-Patienten rechtzeitig zu diagnostizieren, eine geeignete Therapie frühzeitig einleiten zu können und somit Risiken für Komplikationen wie verschlechterte Visusprognose bis hin zu einem Visusverlust zu reduzieren. Der bestimmte Cut-Off-Wert könnte außerdem dazu dienen, Patienten ohne Optikusneuropathie nicht fälschlicherweise mit einer DON zu diagnostizieren und somit eine vermeintliche Übertherapie zu verhindern. Der Cut-Off-Wert liefert als Grenzwert zudem die Möglichkeit "at risk" Patientin zu identifizieren, die zwar nach offiziellen Grenzwerten und Diagnostikparametern noch

keine DON haben, jedoch erhöhte beziehungsweise steigende CRVE-Werte aufweisen und somit gegebenenfalls ein erhöhtes Risiko für eine zeitnahe DON-Entwicklung tragen. In diesem Kontext käme dem CRVE eine Funktion als Verlaufsparemeter zu, anhand dessen sich der Krankheitsverlauf beziehungsweise Progress besser objektivieren ließe. Die ROC-Kurve beruht sowohl auf den Daten von teils unbehandelten als auch medikamentös und operativ bereits behandelten Patienten (s. Abschnitt 5.2.3.). Sinnvoller für die Aussagekraft der Daten wäre in Zukunft eine prospektive Studie die anhand einer ROC-Kurve, die auf den Werten von Patienten mit unbehandelter und akuter DON beruht, CRVE-Grenzwerte ermittelt ab denen von einer akuten Optikusneuropathie auszugehen ist.

Wir führten eine lineare Regression durch zur Berücksichtigung von Faktoren, die mit dem CRVE-Wert zusammenhängen. Hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen CRVE und Alter wie bereits in der Gutenberg Gesundheitsstudie beschrieben; CRVE-Werte sinken mit zunehmendem Alter. [105] Ebenfalls in der Gutenberg Gesundheitsstudie wird eine signifikante Korrelation mit dem Geschlecht beschrieben, dies konnte anhand der hier vorliegenden Daten nicht nachgewiesen werden. [105] Bisherige groß angelegte populationsbasierte Studien konnten eine negative Korrelation zwischen arterieller Hypertonie und CRVE nachweisen. [101] Während die hier vorliegenden Daten zwar ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zeigen, liegt stattdessen eine positive Korrelation vor, sodass bei vorliegender arterieller Hypertonie, höhere CRVE-Werte zu erwarten wären. Während multiple Studien eine positive signifikante Korrelation von Nikotinkonsum und CRVE beschreiben, ließ sich diese Tendenz in unserem Patientenkollektiv nicht nachweisen. [103-105] Stattdessen lag eine negative Korrelation vor ohne statistische Signifikanz. Die Beaver Dam Eye Studie beschreibt höhere CRVE-Werte bei Patienten mit Diabetes mellitus, dies entspricht der hier vorliegenden Datenlage, jedoch ohne Signifikanz. [103, 104] Eine positive Korrelation zwischen vorliegender DON und CRVE konnte im Rahmen der hier vorliegenden Daten erhoben werden, eine statistische Signifikanz lag dagegen nicht vor ($p=0,406$). Der Einfluss der erwähnten Faktoren ist insofern von Bedeutung, da die unterschiedlichen Faktoren zu einer Verzerrung des CRVE-Werts führen können und somit zu berücksichtigen sind bei der Fragestellung, inwiefern ein erhöhtes CRVE durch intraorbitale Druckwerte oder durch die hier erwähnten Faktoren bedingt ist.

5.2.6. Zentralarterienäquivalent (CRAE) bei Patienten mit dysthyreoter und ohne dysthyreote Optikusneuropathie (DON)

Die erhobenen Daten zeigen höhere präoperative CRAE-Werte bei DON-Patienten verglichen mit nicht-DON-Patienten, jedoch ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p=0,258$). Zu unserem besten Wissen liegen bislang nur vereinzelt Daten bezüglich arterieller Gefäßveränderungen bei DON-Patienten vor. Anhand der Studienergebnissen von Yanik et al., wäre bei DON-Patienten am ehesten ein niedrigeres CRAE zu erwarten. Sie beschreiben doppler sonografisch sowohl eine erhöhte Flussgeschwindigkeit als auch verminderten Flusswiderstand in arteriellen Gefäßen bei Patienten mit erhöhtem intraorbitalen Muskelvolumen. [71] Dies lässt sich anhand der hier vorliegenden Datenlage nicht bestätigen. Es fehlen weitere Studien die Veränderungen des CRAE bei DON-Patienten untersuchen. Zum jetzigen Zeitpunkt, anhand der hier vorliegenden Datenlage, scheinen präoperative CRAE Werte nicht als diagnostisches Tool geeignet zu sein.

5.2.7. Zentralvenenäquivalent (CRVE) und klinische Befunde prä- und postoperativ bei Patienten mit dysthyreoter Optikusneuropathie (DON)

Ein Vergleich der prä- und postoperativen CRVE-Werte zeigt, dass das CRVE postoperativ, nach operativer Dekompression sinkt. Bei DON-Patienten zeigte sich ein Abfall des durchschnittlichen CRVE von $162,11\mu\text{m}$ auf $140,49\mu\text{m}$, verglichen mit $163,98\mu\text{m}$ auf $159,39\mu\text{m}$ bei nicht-DON-Patienten. Somit ist bei DON-Patienten ein deutlich stärkerer Abfall der Mittelwerte zu verzeichnen, dieser war jedoch nicht signifikant. Monteiro et al. konnten in ihrer Studie dopplersonografisch nachweisen, dass postoperativ ein erhöhter Blutfluss in der Vena ophthalmica superior vorliegt. Während die hier vorliegenden Werte zwar keine Blutflussgeschwindigkeit angeben, so ist davon auszugehen, dass ein niedrigeres CRVE einer Normalisierung der venösen Stauung beziehungsweise des venösen Ausstroms entspricht, sodass die Ergebnisse sich mit Monteiros Datenlage decken. [83] Erstaunlich ist jedoch, dass bei dieser Stichprobe, entgegen der bislang besprochenen Datenlage (s. Abschnitt 5.2.5.), bei DON-Patienten, sowohl prä- als auch postoperativ ein niedrigeres CRVE vorliegt als bei nicht-DON-Patienten. Unabhängig davon scheint die Kernaussage jedoch darin zu liegen, dass es durch die Volumenvergrößerung der Orbita und der damit verbundenen Reduktion des intraorbitalen Drucks, sowohl bei DON- als auch

nicht-DON-Patienten, zu einer Entstauung der venösen Gefäße und einer Reduktion des CRVE kommt.

Ein Vergleich von prä- und postoperativen klinischen Befunden bei DON-Patienten zeigt unter anderem einen Rückgang des klinischen Aktivitätsscores (CAS) bei einem postoperativen Mittelwert von 2,3, verglichen mit 3,6 präoperativ, jedoch ohne statistische Signifikanz. Einhergehend mit der Volumenvergrößerung der Orbita, zeigt sich ebenfalls ein Rückgang der Hertel Basis von durchschnittlich 23,86mm auf 21,50 mm, jedoch ebenfalls ohne statistische Signifikanz. Der prä- sowie postoperative Visusvergleich blieb bei einem Wert von 0,44 unverändert. Außerdem zeigte sich ein Abfall des prozentualen Anteils der Patienten mit relativen afferenten Pupillendefekt (RAPD) auf 35%. An dieser Stelle soll erwähnt werden, dass die hier vorliegenden Berechnungen auf einer geringen Probandenanzahl von 9 Patienten basieren und die Datenlage somit nur bedingt aussagekräftig ist. Zudem fehlte ein standardisierter Zeitpunkt der postoperativen Fundusaufnahmen, sodass die Zeitspanne zwischen Operation und Aufnahme zwischen den einzelnen Patienten variiert. Dies könnte einen Einfluss auf die intraorbitalen Gegebenheiten haben, inklusive postoperativer Schwellung sowie Normalisierung der Gefäßparameter. Ein interessanter Ansatzpunkt für zukünftige Studien, wäre die Erfassung des postoperativen CRVE, sowie weiterer klinischer Befunde, zu unterschiedlichen Zeitpunkten, beispielsweise einen, drei und sechs Monate postoperativ.

6. Zusammenfassung

Die endokrine Orbitopathie (EO) stellt die häufigste extrathyreoidale Manifestation autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen dar. Der orbitale Immunprozess mit einhergehender intraorbitaler Druckerhöhung führt zu den charakteristischen Symptomen der EO, die zu kosmetisch-ästhetischer Entstellung bis hin zur Erblindung führen können. Insbesondere bei Patienten mit dysthyreoter Optikusneuropathie (DON) führt eine Schädigung des Sehnervs, mit einhergehender Visusminderung, bis hin zum Visusverlust, zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität. Bislang identifizierte diagnostische Parameter ermöglichen weder eine Differenzierung der DON-Diagnose, noch können sie die Akuität des Krankheitsbildes sicher nachweisen. Insbesondere fehlen Möglichkeiten, die eine nicht invasive Abschätzung des intraorbitalen Drucks ermöglichen. Dieser spielt durch die indirekte Kompression des Sehnervs und durch Einfluss auf Entzündungsparameter und Adipogenese, eine entscheidende pathophysiologische Rolle. Die vorliegende Arbeit untersucht inwiefern die retinale Gefäßanalyse, mit den dazugehörigen retinalen Gefäßparametern; Zentralvenenäquivalent (CRVE) und Zentralarterienäquivalent (CRAE), ein diagnostisches Tool darstellt, anhand dessen sich EO-Patienten mit erhöhten intraorbitalen Druckwerten beziehungsweise mit möglicher DON identifizieren lassen. Ziel war ausserdem die Überprüfung der Hypothese, dass DON-Patienten, durch die venöse Stase bei erhöhtem intraorbitalen Druck, ein höheres CRVE aufweisen verglichen mit Patienten ohne DON und dass, entsprechend einer Abnahme des intraorbitalen Drucks, das CRVE nach erfolgter Orbitadekompression sinkt.

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden die Daten von 32 Patienten mit EO im Alter von 24 bis 83 Jahren ausgewertet, die sich im Zeitraum von August 2017 bis Oktober 2019 in der interdisziplinären Orbitasprechstunde der Universitätsmedizin Mainz vorstellten. Neun von 32 Patienten wiesen eine DON auf, entsprechend 14 von 40 Orbitae. Insgesamt 23 Orbitae wurden operativ dekomprimiert, 13 auf Grund einer vorliegenden DON, 10 aus kosmetischen Gründen. Bei sämtlichen Patienten wurden Fundusaufnahmen erstellt, die mit Hilfe der Programme VesselMap2® und Visualis® ausgewertet wurden. Somit konnten sowohl prä- als auch postoperative retinale Gefäßparameter bestimmt werden, die im Anschluss zwischen Patienten mit und ohne DON verglichen werden konnten. Anhand der hier vorliegenden Datenlage konnte erstmalig gezeigt werden, dass als indirektes Zeichen des erhöhten

intraorbitalen Drucks und behinderten venösen Ausstroms, eine Stauung der venösen Gefäße vorliegt mit entsprechend höheren CRVE-Werten bei DON-Patienten (160,94 μ m) verglichen mit nicht-DON-Patienten (133,93 μ m). Es wurde ein CRVE Cut-Off-Wert bestimmt von 141,35 μ m ($p=0,017$), ab dem von einer vorliegenden DON auszugehen ist. Die hiesige Datenlage zeigt jedoch auch die limitierenden Faktoren der retinalen Gefäßanalyse bei EO-Patienten auf, beispielsweise vorliegende Hornhautpathologien die die Fundusaufnahme und somit die Diagnostik erschweren können. Dennoch scheint sich die retinale Gefäßanalyse als ergänzendes diagnostisches Tool zu eignen, um Patienten mit vorliegender DON, beziehungsweise erhöhtem intraorbitalen Druck rechtzeitig identifizieren zu können. Obwohl anhand der hier vorliegenden Datenlage nicht signifikant, scheint ein Trend vorzuliegen, dass das CRVE nach operativer Dekompression, entsprechend einer Abnahme des intraorbitalen Drucks, sinkt; bei DON-Patienten von 162,11 μ m auf 140,49 μ m verglichen mit 163,98 μ m auf 159,39 μ m bei nicht-DON-Patienten. Zukünftige Arbeiten sollten die hier erhobenen Daten anhand größer angelegter Studiendesigns bestätigen.

7.Literaturverzeichnis

1. Ponto KA, S VDO-S, Elflein H, Koutsimpelas D, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Healthcare relevant data from an interdisciplinary consultation for endocrine orbitopathy. *Ophthalmologe*. 2020;117(11):1105-11.
2. Blandford AD, Zhang D, Chundury RV, Perry JD. Dysthyroid optic neuropathy: Update on pathogenesis, diagnosis, and management. *Expert Rev Ophthalmol*. 2017;12(2):111-21.
3. Gonçalves AC, Silva LN, Gebrim EM, Matayoshi S, Monteiro ML. Predicting dysthyroid optic neuropathy using computed tomography volumetric analyses of orbital structures. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(8):891-6.
4. Ponto KA, Kahaly GJ, Pitz S. Update on endocrine orbitopathy. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2009;226(2):R13-28; quiz R9-31.
5. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. *Intern Med*. 2014;53(5):353-60.
6. Welkoborsky HJ KT. Pathophysiologische Aspekte der Orbita. *Orbita- Interdisziplinäres Management der Orbitaerkrankungen*. Stuttgart: George Thieme Verlag 2016. p. 36-8.
7. Iyer S, Bahn R. Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of the TSH receptor. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(3):281-9.
8. Wiersinga WM KG. *Graves' Orbitopathy a Multidisciplinary Approach*. Basel: Karger; 2007.
9. Ponto KA, Merkesdal S, Hommel G, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Public health relevance of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):145-52.
10. Welkorbosky HJ WB, Hinni ML, Kahaly GJ. *Endokrine Orbitopathie. Orbita - Interdisziplinäres Management der Orbitaerkrankungen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 126-8.
11. Ponto KA, Diana T, Binder H, Matheis N, Pitz S, Pfeiffer N, et al. Thyroid-stimulating immunoglobulins indicate the onset of dysthyroid optic neuropathy. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(7):769-77.
12. Ponto KA, Pitz S, Pfeiffer N, Hommel G, Weber MM, Kahaly GJ. Quality of life and occupational disability in endocrine orbitopathy. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(17):283-9.
13. Dayan CM, Dayan MR. Dysthyroid optic neuropathy: a clinical diagnosis or a definable entity? *Br J Ophthalmol*. 2007;91(4):409-10.
14. McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, et al. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(4):455-8.
15. Czyz CN, Strand AT. Minimally invasive in vivo orbital pressure measurement. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(8):724-5.
16. Jonas JB. Ophthalmodynamometric measurement of orbital tissue pressure in thyroid-associated orbitopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(2):239.
17. Harder B, Jonas JB. Ophthalmodynamometry in the diagnostics of Grave's ophthalmopathy. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2007;224(11):847-51.
18. Esser J EA. *Spezifische Krankheitsbilder bei Erkrankungen des vorderen Augensegmentes. Entzündliche Augenerkrankungen* Berlin: Springer-Verlag; 2014.
19. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(3):273-9.
20. Fichter N GvA, Stahl M, Lareida J. Management der endokrinen Orbitopathie *Schweiz Med Forum* 12:2235-229.

21. Neigel JM, Rootman J, Belkin RI, Nugent RA, Drance SM, Beattie CW, et al. Dysthyroid optic neuropathy. The crowded orbital apex syndrome. *Ophthalmology*. 1988;95(11):1515-21.
22. McCallum E, Keren S, Lapira M, Norris JH. Orbital Compartment Syndrome: An Update With Review Of The Literature. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:2189-94.
23. Via medici: leichter lernen - mehr verstehen. Auge:Gefäßversorgung und sensible Innervation [Internet]. 2019 [zitiert am: 07.03.2020]. URL: <https://viamedici.thieme.de/lernmodul/558545/530140/subject/anatomie/kopf+gefäßversorgung+und+sensible+innervation>.
24. BM W. Gefäßreaktion retinaler Arterien und Venen auf reine Sauerstoffatmung bei Probanden und Patienten mit Astvenenthrombose – Funktionelle Messungen mit dem Retinal Vessel Analyzer. [Dissertation]. München: Technische Universität; 2005.
25. Schünke M SE, Schumacher U. Prometheus: LernAtlas der Anatomie Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2005.
26. Frick H LH, Starck D. Spezielle Anatomie: Georg Thieme Verlag; 1992.
27. Kahaly GJ. The thyrocyte-fibrocyte link: closing the loop in the pathogenesis of Graves' disease? *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):62-5.
28. Kanski J BB. Klinische Ophthalmologie. München: Elsevier; 2012.
29. Szczapa-Jagustyn J, Gotz-Więckowska A, Kocięcki J. An update on thyroid-associated ophthalmopathy in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(10):1115-22.
30. Li H, Fitchett C, Kozdon K, Jayaram H, Rose GE, Bailly M, et al. Independent adipogenic and contractile properties of fibroblasts in Graves' orbitopathy: an in vitro model for the evaluation of treatments. *PLoS One*. 2014;9(4):e95586.
31. Diana T, Krause J, Olivo PD, König J, Kanitz M, Decallonne B, et al. Prevalence and clinical relevance of thyroid stimulating hormone receptor-blocking antibodies in autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol*. 2017;189(3):304-9.
32. Kahaly GJ, Diana T. TSH Receptor Antibody Functionality and Nomenclature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:28.
33. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1748-61.
34. Marcus-Samuels B, Krieger CC, Boutin A, Kahaly GJ, Neumann S, Gershengorn MC. Evidence That Graves' Ophthalmopathy Immunoglobulins Do Not Directly Activate IGF-1 Receptors. *Thyroid*. 2018;28(5):650-5.
35. Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):3704-20.
36. Saeed P, Tavakoli Rad S, Bisschop P. Dysthyroid Optic Neuropathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018;34(4S Suppl 1):S60-s7.
37. H K. Pathophysiologie der Nervenkompression. Vielfalt und Einheit der Chirurgie Humanität und Wissenschaft. 1998. Berlin, Heidelberg: Springer 1998.
38. Hartmann K, Meyer-Schwickerath R. Measurement of venous outflow pressure in the central retinal vein to evaluate intraorbital pressure in Graves' ophthalmopathy: a preliminary report. *Strabismus*. 2000;8(3):187-93.
39. Walasik-Szemplińska D, Pauk-Domańska M, Sanocka U, Sudoł-Szopińska I. Doppler imaging of orbital vessels in the assessment of the activity and severity of thyroid-associated orbitopathy. *J Ultrason*. 2015;15(63):388-97.
40. Walasik-Szemplińska D, Kamiński G, Mańczak M, Widłak J, Sudoł-Szopińska I. A Comparison of Doppler Flow Parameters in the Ophthalmic Artery and Central Retinal Artery in Patients With Graves' Disease and Toxic Nodular Goiter. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:707.

41. Saber E, McDonnell J, Zimmermann KM, Yugar JE, Feldon SE. Extraocular muscle changes in experimental orbital venous stasis: some similarities to Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1996;234(5):331-6.
42. Lim SL, Lim AK, Mumtaz M, Hussein E, Wan Bebakar WM, Khir AS. Prevalence, risk factors, and clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy in multiethnic Malaysian patients with Graves' disease. *Thyroid.* 2008;18(12):1297-301.
43. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):59-64.
44. Lee JH, Lee SY, Yoon JS. Risk factors associated with the severity of thyroid-associated orbitopathy in Korean patients. *Korean J Ophthalmol.* 2010;24(5):267-73.
45. Ganster D. Frühsymptome und Risikofaktoren der Optikuskompression bei endokriner Orbitopathie [Dissertation]. Graz: Universität Graz; 2015.
46. Kalmann R, Mourits MP. Diabetes mellitus: a risk factor in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(4):463-5.
47. Le Moli R, Muscia V, Tumminia A, Frittitta L, Buscema M, Palermo F, et al. Type 2 diabetic patients with Graves' disease have more frequent and severe Graves' orbitopathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(5):452-7.
48. Jeon C, Shin JH, Woo KI, Kim YD. Clinical profile and visual outcomes after treatment in patients with dysthyroid optic neuropathy. *Korean J Ophthalmol.* 2012;26(2):73-9.
49. Eckstein A, Esser J. Graves' orbitopathy. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2011;228(5):432-8.
50. Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly GJ. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. *Horm Metab Res.* 2011;43(3):200-4.
51. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(1):91-8.
52. Ponto KA, Schuppan D, Zwiener I, Binder H, Mirshahi A, Diana T, et al. Thyroid-associated orbitopathy is linked to gastrointestinal autoimmunity. *Clin Exp Immunol.* 2014;178(1):57-64.
53. PM S-D. Schilddrüse und Diabetes: Interaktion wird unterschätzt. *Dtsch Arztebl.* 2016;113.
54. Ponto KA, Pitz S, Mann WJ, Weber MM, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Management of Graves' orbitopathy: evidence-based recommendations. *Dtsch Med Wochenschr.* 2009;134(49):2521-4.
55. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(1):9-14.
56. Miśkiewicz P, Rutkowska B, Jabłońska A, Krzeski A, Trautsolt-Jeziorska K, Kęcik D, et al. Complete recovery of visual acuity as the main goal of treatment in patients with dysthyroid optic neuropathy. *Endokrynol Pol.* 2016;67(2):166-73.
57. Wong Y, Dickinson J, Perros P, Dayan C, Veeramani P, Morris D, et al. A British Ophthalmological Surveillance Unit (BOSU) study into dysthyroid optic neuropathy in the United Kingdom. *Eye (Lond).* 2018;32(10):1555-62.
58. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010;362(8):726-38.
59. Ponto KA, Kanitz M, Olivo PD, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulins in graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology.* 2011;118(11):2279-85.
60. Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, Matheis N, Kohn LD, Kahaly GJ. A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2123-31.

61. Feldon SE, Lee CP, Muramatsu SK, Weiner JM. Quantitative computed tomography of Graves' ophthalmopathy. Extraocular muscle and orbital fat in development of optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(2):213-5.
62. Barrett L, Glatt HJ, Burde RM, Gado MH. Optic nerve dysfunction in thyroid eye disease: CT. *Radiology*. 1988;167(2):503-7.
63. Gonçalves AC, Gebrim EM, Monteiro ML. Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(11):1327-34.
64. Hudson HL, Levin L, Feldon SE. Graves exophthalmos unrelated to extraocular muscle enlargement. Superior rectus muscle inflammation may induce venous obstruction. *Ophthalmology*. 1991;98(10):1495-9.
65. Kratky V, Hurwitz JJ, Avram DR. Orbital compartment syndrome. Direct measurement of orbital tissue pressure: 1. Technique. *Can J Ophthalmol*. 1990;25(6):293-7.
66. Riemann CD, Foster JA, Kosmorsky GS. Direct orbital manometry in patients with thyroid-associated orbitopathy. *Ophthalmology*. 1999;106(7):1296-302.
67. Zoumalan CI, Bullock JD, Warwar RE, Fuller B, McCulley TJ. Evaluation of intraocular and orbital pressure in the management of orbital hemorrhage: an experimental model. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(9):1257-60.
68. Jonas JB. Reproducibility of ophthalmodynamometric measurements of central retinal artery and vein collapse pressure. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(5):577-9.
69. Pérez-López M, Sales-Sanz M, Rebolleda G, Casas-Llera P, González-Gordaliza C, Jarrín E, et al. Retrobulbar ocular blood flow changes after orbital decompression in Graves' ophthalmopathy measured by color Doppler imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5612-7.
70. Alp MN, Ozgen A, Can I, Cakar P, Gunalp I. Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Graves' disease with computed tomographic correlation. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(9):1027-30.
71. Yanik B, Conkbayir I, Acaroglu G, Hekimoglu B. Graves' ophthalmopathy: comparison of the Doppler sonography parameters with the clinical activity score. *J Clin Ultrasound*. 2005;33(8):375-80.
72. Nakase Y, Osanai T, Yoshikawa K, Inoue Y. Color Doppler imaging of orbital venous flow in dysthyroid optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol*. 1994;38(1):80-6.
73. Lešin M, Rogošić V, Vanjaka Rogošić L, Barišić I, Pelčić G. Flow Changes in Orbital Vessels Detected with Color Doppler Ultrasound in Patients with Early Dysthyroid Optic Neuropathy. *Acta Clin Croat*. 2018;57(2):301-6.
74. Matthias S. Selen bei milder endokriner Orbitopathie *Swiss Medical Forum* 2012:34-5.
75. Zheng H, Wei J, Wang L, Wang Q, Zhao J, Chen S, et al. Effects of Selenium Supplementation on Graves' Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:3763565.
76. Knut Eichhorn ARH, Erick D Bothun, Linda K McLoon, Michael S Lee. Ocular treatment of thyroid eye disease. *Expert Rev Ophthalmol*. 2014;5(3):313-25.
77. Kahaly GJ, Schrezenmeir J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Muller W, et al. Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest*. 1986;16(5):415-22.
78. Lee ACH, Riedl M, Frommer L, Diana T, Kahaly GJ. Systemic safety analysis of mycophenolate in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(6):767-77.
79. Ponto KA, Zwiener I, Al-Nawas B, Kahaly GJ, Otto AF, Karbach J, et al. Piezosurgery for orbital decompression surgery in thyroid associated orbitopathy. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(8):1813-20.

80. Kaminsky J, Ridder GJ, Eckstein A, Metzger M, Beisse F. [Surgical therapy in Graves' orbitopathy]. *Ophthalmologe*. 2011;108(5):432-9.
81. Sterker I KM, Hierl T. Navigierte Dekompression der Orbita bei endokriner Orbitopathie. *Z prakt Augenheilkd*. 2012;33.
82. Garrity JA, Fatourech V, Bergstralh EJ, Bartley GB, Beatty CW, DeSanto LW, et al. Results of transantral orbital decompression in 428 patients with severe Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(5):533-47.
83. Monteiro ML, Moritz RB, Angotti Neto H, Benabou JE. Color Doppler imaging of the superior ophthalmic vein in patients with Graves' orbitopathy before and after treatment of congestive disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(8):1329-34.
84. Onaran Z, Konuk O, Oktar S, Yücel C, Unal M. Intraocular pressure lowering effect of orbital decompression is related to increased venous outflow in Graves orbitopathy. *Curr Eye Res*. 2014;39(7):666-72.
85. Statische retinale Gefäßanalyse: Doc Medicus Gesundheitslexikon [Internet]. [zitiert am: 20.02.2021]. URL: <http://www.gesundheitslexikon.com/Medizingeraetediagnostik/Augen/Statische-retinale-Gefaessanalyse.html>
86. F F. Untersuchungen zu regionalen Gefäßreaktionen bei Silikonöltamponaden der Netzhaut [Dissertation]. Jena: Friedrich Schiller Universität; 2009.
87. Grehn F. *Augenheilkunde*. Heidelberg: Springer; 2012.
88. Jamal A, Hazim Alkawaz M, Rehman A, Saba T. Retinal imaging analysis based on vessel detection. *Microsc Res Tech*. 2017;80(7):799-811.
89. F R. *BASICS Anatomie - Leitungsbahnen*. Heidelberg: Urban & Fischer/Elsevier; 2019.
90. Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat*. 2005;206(4):319-48.
91. Gerste RD. Retinale Gefäßanalyse: Spiegelbild der Mikrovaskulatur. *Dtsch Arztebl*. 2018;115(48):A-2234/B-1838/C-14.
92. Kotliar K, Lanzl I. Vascular Biomarkers in Retinal Vessel Analysis. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018;235(12):1352-9.
93. Dynamische Gefäßanalyse. [Internet Imedos. 2019. URL: <https://www.imedos.de/index.php?id=93&L=1%2F>.
94. Patton N, Aslam TM, MacGillivray T, Deary IJ, Dhillon B, Eikelboom RH, et al. Retinal image analysis: concepts, applications and potential. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(1):99-127.
95. Ikram MK, Ong YT, Cheung CY, Wong TY. Retinal vascular caliber measurements: clinical significance, current knowledge and future perspectives. *Ophthalmologica*. 2013;229(3):125-36.
96. Kanagasingam Y KS, Goldschmidt L, Cuadros J. *Teleophthalmology*. Berlin Heidelberg: Springer 2006.
97. Joachim N, Rohtchina E, Tan AG, Hong T, Mitchell P, Wang JJ. Right and left correlation of retinal vessel caliber measurements in anisometropic children: effect of refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9):5227-30.
98. CM T. Statische Gefäßanalyse der retinalen Blutgefäße des Sehorgans einer populationsbasierten Kohorte unter besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus [Dissertation]. Greifswald: Universität Greifswald; 2015.
99. Sherry LM, Wang JJ, Rohtchina E, Wong T, Klein R, Hubbard L, et al. Reliability of computer-assisted retinal vessel measurement in a population. *Clin Exp Ophthalmol*. 2002;30(3):179-82.

100. Sun C, Wang JJ, Mackey DA, Wong TY. Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(1):74-95.
101. Wong TY, Wang JJ, Rochtchina E, Klein R, Mitchell P. Does refractive error influence the association of blood pressure and retinal vessel diameters? The Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(6):1050-5.
102. Wiedemer L. Statische Retinale Gefäßanalyse in einer Kohortenstudie - Zusammenhänge mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen [Dissertation]. Heidelberg: Ruprecht-Karl-Universität; 2019.
103. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology.* 2004;111(6):1183-90.
104. Myers CE, Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Wong TY, et al. Determinants of retinal venular diameter: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2563-71.
105. Werner D. Retinale Gefäßanalyse in der Gutenberg Health Study: Normative Daten einer europäischen Kohorte [Dissertation]. Heidelberg: Ruprecht-Karl-Universität; 2016.
106. GmbH I. Gebrauchsanweisung VesselMap 2, Version 3.02.2006
107. Bland-Altman-Analyse [Internet] MediStat Medizinische Statistik. [zitiert am: 05.09.20]. URL:<https://www.medistat.de/glossar/uebereinstimmung/bland-altman-analyse/>
108. M Lüdtkke. Statische Gefäßanalyse am Augenhintergrund: ein Ansatz zur kardiovaskulären Risikoabschätzung [Dissertation]. München Ludwig Maximilian Universität; 2008.

