

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin
der Johannes- Gutenberg-Universität Mainz

Verbesserung der Versorgungslage bei Endokriner Orbitopathie

Inauguraldissertation

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

Vorgelegt von

Amelie Thea Ursula Langbein
aus Leipzig

Mainz, 2026

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: Prof. Dr. med. George J. Kahaly

2. Gutachter: PD Dr. Heike Elflein

Tag der Promotion: 30. Januar 2026

CC-BY-NC-SA

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	- 1 -
2. ZIEL DER ARBEIT	- 2 -
3 LITERATURDISKUSSION	- 3 -
3.1 Morbus Basedow	- 3 -
3.1.1 Historischer Hintergrund	- 3 -
3.1.2 Klinik.....	- 4 -
3.1.3 Diagnostik	- 4 -
3.1.4 Therapie	- 4 -
3.2 Endokrine Orbitopathie	- 5 -
3.2.1 Pathophysiologie	- 5 -
3.2.2 Klinik.....	- 6 -
3.2.3 Symptome	- 6 -
3.2.4 Diagnostik	- 6 -
3.2.5 Klassifikation	- 7 -
3.2.6 Therapie	- 8 -
4. MATERIAL UND METHODEN	- 10 -
4.1 Patientenkollektiv	- 10 -
4.2 Datenerhebung	- 10 -
4.2.1 Internistischer Befund	- 10 -
4.2.2 Endokrinologisch-, laborchemischer Befund	- 10 -
4.2.3 Ophthalmologischer Befund	- 11 -
5. ERGEBNISSE	- 15 -
5.1 Internistischer Befund	- 15 -
5.1.1 Allgemeine Vorerkrankungen	- 15 -
5.1.2. Autoimmunassoziierte Vorerkrankungen	- 16 -
5.2 Demographische Charakteristika	- 16 -
5.2.1 Alter der Patienten:	- 16 -

5.3 Internistische Daten	- 17 -
5.3.1 Autoimmunerkrankungen in der Familie	- 17 -
5.3.2 Kardiale Risikofaktoren	- 18 -
5.3.3 Raucheranamnese	- 18 -
5.4 Endokrinologisch-laborchemischer Befund	- 19 -
5.4.1 Laborbefunde	- 19 -
5.4.2 Vorbehandlung der Patienten	- 21 -
5.4.3 Dauer der Symptome	- 24 -
5.4.4 Einnahme von Selen	- 26 -
5.4.5 Einnahme von Beta-Blockern	- 26 -
5.4.6 Vorbehandlung mit Steroiden	- 26 -
5.4.7 Vorbehandlung durch orbitale Bestrahlung	- 26 -
5.5 Ophthalmologischer Befund	- 27 -
5.5.1 Schwere der Erkrankung	- 27 -
5.5.2 Ophthalmologische Charakteristika	- 30 -
5.5.3 Klassische Charakteristika der EO	- 40 -
5.5.7 Intraokulärer Druck in mmHg	- 42 -
5.5.5 RAPD	- 43 -
5.5.6 Glaukom	- 43 -
6. DISKUSSION	- 44 -
6.1 Patientenkollektiv	- 44 -
6.2 Demographische Daten	- 44 -
6.3 Familienanamnese	- 44 -
6.4 Kardiale Risikofaktoren	- 45 -
6.5 Raucheranamnese	- 45 -
6.6 Laborparameter	- 46 -
6.7 Vorbehandlung	- 46 -
6.8 Seleneinnahme	- 47 -
6.9 Überweisungszeitraum	- 47 -
6.10 Schwere der Erkrankung	- 48 -

6.11 Ophthalmologische Parameter	- 48 -
6.11.1 Kornea	- 48 -
6.11.2 Linse	- 48 -
6.11.3 Proptosis	- 48 -
6.11.4 Lidspaltenöffnung	- 49 -
6.11.5 Lagophtalmos.....	- 49 -
6.11.6 Lid-Lag	- 49 -
6.11.7 Lidretraktion	- 49 -
6.11.8 Doppelbilder	- 49 -
6.11.9 Lidschwellung.....	- 50 -
6.11.10 Lidrötung.....	- 50 -
6.11.11 Konjunktiva-Rötung	- 50 -
6.11.12 Chemosis.....	- 50 -
6.11.13 Beschädigung des Sehnervs.....	- 51 -
6.11.14 Visus	- 51 -
6.11.15 Choroidale Falten.....	- 51 -
6.11.16 Retrobulbäres Druckgefühl.....	- 51 -
6.11.17 Schmerzen bei versuchter Bewegung	- 51 -
6.11.18 Augentränen	- 52 -
6.11.19 Lichtempfindlichkeit	- 52 -
6.11.20 Trockene Augen	- 52 -
6.11.21 Intraokulärer Druck.....	- 52 -
6.11.22 RAPD	- 52 -
6.11.23 Farbsehen	- 53 -
6.11.24 Orbitale Bestrahlung.....	- 53 -
6.11.25 Lidschwellung.....	- 53 -
 7. ZUSAMMENFASSUNG.....	 - 54 -
 8. ANHANG.....	 - 55 -
 9. LITERATURVERZEICHNIS.....	 - 70 -
 10. DANKSAGUNG.....	 - 72 -

Abkürzungsverzeichnis

aHT	Arterielle Hypertonie
Ca	Karzinom
CT	Computertomographie
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
EO	Endokrine Orbitopathie
ft3	Freies Triiodthyronin
ft4	Freies Thyroxin
GO	Graves' Orbitopathy
KHK	Koronare Herzkrankheit
MRT	Magnetresonanztomographie
PCO	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PTU	Propylthiouracil
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Autoantikörper
TRAK	Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper
TSH	Thyreotropin
QoL	Quality of Life
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

Die endokrine Orbitopathie (EO) ist die häufigste extrathyroidale Manifestation bei Morbus Basedow (M. Basedow). Die medizinische Versorgung von M. Basedow Patienten mit einer begleitenden endokrinen Orbitopathie gestaltet sich insofern schwierig, als dass es sich um ein komplexes Zusammenspiel von Schilddrüse und Augen handelt, das optimalerweise nur an spezialisierten Zentren versorgt werden sollte. [1] Der Zeitraum von der Erkennung von initialen Symptomen bis hin zur Überweisung an einen Facharzt streckt sich oft über Jahre. Da es sich bei M. Basedow um eine seltene Autoimmunerkrankung handelt, fehlt Hausärzten in ihrem Praxisalltag oft die nötige Erfahrung, um die Erkrankung schnell zu erkennen. [2] Die europaweite PREGO-Studie hat es sich zur Aufgabe gemacht die Versorgungssituation von Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie im Rahmen eines M. Basedows zu erfassen. In PREGO I (2010) und PREGO II (2012) wurden lange Zeiträume zwischen initialen Symptomen bis zum Zeitpunkt einer Vorstellung in einem Schwerpunktzentrum festgestellt. In der aktuellen Verlaufsstudie PREGO III von 2019, also 9 bzw. 7 Jahre später, wird nun unter anderem geprüft, ob sich die Zeiträume verkürzt und sich somit die Patientenversorgung verbessert hat. Im Auswertungsteil dieser Arbeit wird Bezug genommen auf den Teil der in PREGO III eingeschlossenen Patienten, die ich am Orbita Zentrum Mainz in der Sprechstunde gesehen habe. Die vor 26 Jahren ins Leben gerufene Sprechstunde beruht auf der Zusammenarbeit der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik, genauer der Sprechstunde der Schilddrüsenambulanz, gemeinsam mit der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz. Diese Orbita-Sprechstunde hat es sich zum Ziel gemacht, M. Basedow-Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie bestmöglich zu betreuen. Dort werden neuvorstellige und Verlaufspatienten mit EO gesehen, gemeinsam begutachtet, der Schweregrad der Krankheit bestimmt, die Notwendigkeit einer Therapie gemeinsam mit dem Patienten anhand des Untersuchungsbefunds und des individuellen Leidensdruck abgewogen, und gegebenenfalls Therapieziele geplant. Es wird eine erweiterte ausführliche Anamnese getätigt, die Schilddrüsenparameter bestehend aus Thyreotropin (TSH), freies Triiodidthyronin (fT3), freies Thyroxin (fT4), TSH-Rezeptor-Antikörpern (TRAK) und gegebenenfalls einem großen Blutbild, sowie zur Abklärung anderer Autoimmunerkrankungen, weitere Antikörper bestimmt. Falls notwendig, wird eine Schilddrüsen-Sonographie vorgenommen. Im Anschluss findet die Vorstellung in der Augenklinik statt, bei der die Augenparameter bestimmt werden. Falls die Indikation besteht, wird eine Bildgebung im Rahmen einer Computertomographie (CT) oder einer Magnetresonanztomographie (MRT) veranlasst, und gegebenenfalls eine Therapie im Rahmen von Radiotherapie der Augen, Dekompression- und/oder Schiel-OPs besprochen und geplant. Diese Ergebnisse werden dann erneut in der im Anschluss stattfindenden Orbita-Sprechstunde besprochen. So kann im Verlauf auf Verbesserungen oder Verschlechterungen in regelmäßiger Absprache direkt eingegangen werden.

2. Ziel der Arbeit

Die Absicht dieser im Rahmen der PREGO III ausgeführten Arbeit ist es, eine aktuelle und adäquate Übersicht der Darstellungsformen, Ausprägung und Versorgungslage von Patienten mit endokriner Orbitopathie im Rahmen einer M. Basedow Erkrankung zu geben. Patienten, die sich neu und unvorbehandelt in der Schilddrüsenambulanz und der gemeinsamen Orbita Sprechstunde vorstellten, wurden anhand eines von mir neu entworfenen Fragebogens auf klinische Symptome der EO gescreent, klinisch untersucht, Laborparameter wurden bestimmt und die Therapie wurde, wie oben beschrieben, im Team der Orbita Sprechstunde geplant und dokumentiert. Die Ergebnisse dieses Patientenkollektivs sollen nun beschrieben und ausgewertet dargestellt werden.

Die Beobachtung und die Erfassung der Patienten erfolgte am Orbita Zentrum der Universitätsmedizin Mainz. Es konnte ein Querschnitt des typischen Patienten mit M. Basedow und einer begleitenden endokrinen Orbitopathie erstellt werden. Initiale Symptome, Krankheitsgeschichte inklusive Vorbehandlungen mit Radioiodtherapie oder Thyreoidektomie, Medikationshistorie, aktuelle Laborparameter, aktuelle Beschwerden, sowie Leidensdruck wurden beobachtet. Desweiteren wurde die individuelle Therapie seitens der Schilddrüse und der Augen geplant und dokumentiert. Diese Arbeit erfasst die Beobachtungen, Ergebnisse und Schlüsse, die aus dem Patientenkollektiv hervorgehen. Ziel der Arbeit ist es anhand der Beobachtungen festzustellen, ob es Veränderungen in der Versorgungslage von Patienten mit Endokriner Orbitopathie im Vergleich zu den Vorjahren von 2010 und 2012 gegeben hat.

3 Literaturdiskussion

3.1 Morbus Basedow

Die M. Basedow-Erkrankung stellt die häufigste Ursache der Schilddrüsenüberfunktion dar. [3] Es handelt sich um eine Autoimmunkrankheit, die ein Organ, die Schilddrüse, befällt und sich aber auch extrathyroidal manifestieren kann. Mit einer Inzidenz von 40/100.000 Einwohner in Deutschland stellt es eine vergleichsweise seltene Erkrankung dar. [4] Frauen sind vergleichsweise 5-mal häufiger betroffen als Männer. Der Peak der Erkrankung liegt in der 4. und 5. Lebensdekade. [5] Die genaue Pathophysiologie bleibt bis heute unklar, man geht aber von einem multifaktoriellen Modell aus. Eine positive Familienanamnese, sowie HLA-DQA1*0501 und HLA-DR3 positive Patienten haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit an einem M. Basedow zu erkranken. Mögliche Trigger zu Beginn stellen gehäuft virale Infekte, erhöhter Stress sowie die hormonelle Veränderung während der Schwangerschaft dar. [6] Es kommt zu einer Erhöhung der TRAK (Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper), die eine Überproduktion der Schilddrüsenhormone stimulieren und zu den extrathyroidalen Manifestationen (weiter unten genauer aufgeführt) führen. [7] Typisch für einen M. Basedow sind die Merseburger Trias, bestehend aus Struma, Tachykardie und Exophthalmus, die in 60 % der Fälle präsent sind. [8] Frühzeichen zeigen sich in einer Schwellung der lateralen Augenbrauen und einem Fremdkörpergefühl im Auge. Wenn neben den allgemeinen Symptomen einer Hyperthyreose auch eine endokrine Orbitopathie besteht, dann ist die Präsentation der Klinik nahezu pathognomonisch für einen M. Basedow. [9]

3.1.1 Historischer Hintergrund

Bereits im 19. Jahrhundert kam es zu Erstbeschreibungen durch G. Flajani (1802), Caleb Hillier Parry (1825) und R. J. Graves, nach welchem die Krankheit im englischsprachigen Raum auch benannt ist. 1840 beschrieb der in Merseburg ansässige Carl Adolph von Basedow die Erkrankung erstmals in Deutschland. [10] Daraus ergab sich die Namensgebung der typischen Manifestation aus Struma, Tachykardie und Exophthalmus, der Merseburg Trias, und der Morbus Basedow Bezeichnung. Heutzutage gibt es die European Group of Graves' Orbitopathy, die EUGOGO, die sich aus spezialisierten Zentren für endokrine Orbitopathie zusammensetzt und gemeinsam Richtlinien für die Diagnostik und Behandlung publiziert, sowie Hilfsmittel zur Verfügung stellt, wie den Quality of Life Fragebogen, extra auf Patienten mit endokriner Orbitopathie zugeschnitten.

3.1.2 Klinik

Die klinischen Symptome sind durch die hyperthyreote Stoffwechsellaage bedingt. Es kommt bei betroffenen Patienten zu psychomotorischer Unruhe, die sich in Nervosität, einem feinschlägrigen Tremor der ausgetreckten Finger und Schlaflosigkeit äußern kann. 70 bis 90 % aller Patienten zeigen ein ausgebildetes Struma. Zusätzlich kommt es zur Sinustachykardie, unter der Rhythmusstörungen auftreten können. Es kann zu Blutdruckerhöhungen von 50 mmHg kommen. Oftmals verlieren Patienten zu Beginn im aktiven Stadium an Gewicht. Ihre Haut ist zudem warm und feucht. In schweren Fällen kann es zu einer Myopathie mit Schwäche der Oberschenkelmuskulatur und Adynamie kommen. [5] Zusätzlich zu diesen klassischen Symptomen des M. Basedow können extrathyroidale Manifestationen auftreten: Die häufigste ist die endokrine Orbitopathie, die separat ausführlich erläutert wird. In 5 % der Fälle erscheint ein prätibiales Myxödem, das aus Einlagerungen von Glykosaminoglykanen im subkutanen Gewebe entsteht. Außerdem kann sich eine Akropachie, also eine keulenförmige Ausprägung der Finger und Zehenglieder, präsentieren. [6]

3.1.3 Diagnostik

Zur elementaren Diagnostik zählen die Bestimmung der Laborparameter von fT3, fT4, basalem TSH, der TRAK und der TPO-AK (Thyreoperoxidase-Autoantikörpern). Bei einer manifesten Hyperthyreose zeigen sich die Parameter wie folgt: TSH basal erniedrigt, fT3 in nahezu 100 % der Fälle erhöht, fT4 in 90 % der Fälle erhöht. Während bei einer latenten Hyperthyreose das basale TSH auch erniedrigt ist, können sich fT3 und fT4 aber normal präsentieren. Ein erhöhter TRAK-Spiegel ist in über 90 % der Fälle nachweisbar. TPO-AK zeigen sich in ca. 70 % der Fälle erhöht. Ein normaler TSH-Spiegel schließt einen M. Basedow, sowie eine Hyper- und Hypothyreose nahezu aus. [8]

3.1.4 Therapie

Das Ziel der Therapie ist es, mithilfe von Thyreostatika eine euthyreote Stoffwechsellaage herzustellen. Dazu behandelt man im Schnitt zwölf bis achtzehn Monate mit Thionamiden, also Thiamazol, Carbimazol oder Propylthiouracil (PTU), die die Thyreoperoxidase hemmen. In 50 % der Fälle kommt es zu einer Remission. Vor allem wenn eine Thyreoidektomie oder eine Radioiodtherapie in Erwägung gezogen wird, sollte vorher eine euthyreote Stoffwechsellaage hergestellt sein, da es ansonsten zu einer thyreotoxischen Krise kommen kann. [11] Eine thyreotoxische Krise kommt zustande, wenn bei der Thyreoidektomie oder der Radioiodtherapie Schilddrüsengewebe zerfällt und dadurch die intrazellulär gespeicherten Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 freigesetzt werden. Die Einstellung mit Thyreostatika bis hin zu einer euthyreoten Stoffwechsellaage senkt zusätzlich das Risiko, dass es nach einer subtotalen Resektion zu einem erneuten Wachstum des Schilddrüsengewebes kommt. [12] Ergänzend zu einer

thyreostatischen Therapie kann eine symptomatische Therapie mit unselektiven Beta-Blockern begonnen werden. Standardmäßig beginnt man mit Propranolol 10 mg 3-mal täglich und steigert es bis zu einer Zieldosis von 80 bis 160 mg täglich. Propranolol hemmt die Konversion von T₄ zu T₃. Bei Erreichen der Euthyreose sollte eine Dosisreduktion der Thionamide erfolgen, da es ansonsten zu einer Verschlimmerung der endokrinen Orbitopathie kommen kann. [11] Nach Remission sollte eine Verlaufskontrolle des TRAK-Spiegels nach 6 Monaten erfolgen. Im besonderen Fall einer Schwangerschaft beginnt man im ersten Trimenon mit PTU bevorzugt vor Thiamazol, das im ersten Trimenon eine Embryopathie hervorrufen kann. Im zweiten Trimenon geht man dann aber auf eine Therapie mit Thiamazol über, aufgrund der Hepatotoxizität von PTU. Im Falle eines Therapieversagens der thyreostatischen Therapie sollte eine Thyreoidektomie vorzugsweise im zweiten Trimenon stattfinden, um die Toxizität des Narkosemittels zu verringern. Eine Radioiodtherapie ist während der Schwangerschaft absolut kontraindiziert. [13, 14]

3.2 Endokrine Orbitopathie

Die endokrine Orbitopathie zeigt sich im Exophthalmus als Folge der Größenzunahme retrobulbärer Strukturen: Fett, Muskel und Bindegewebe. Die EO tritt in 40 % aller M. Basedow-Fälle auf. Andersherum sind 90 % aller EO-Fälle M. Basedow-bedingt. 3 bis 5 % treten im Rahmen einer Hashimoto-Thyreoditis und 0,5 bis 5 % ohne eine begleitende Schilddrüsenerkrankung auf. [15]

3.2.1 Pathophysiologie

Die innerhalb der Autoimmunerkrankung auftretenden Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper stimulieren das Gewebewachstum der Schilddrüse und es kommt zu einer Entzündungsreaktion: T-Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen sowie Mastzellen infiltrieren das Gewebe. Fibroblasten und Myozyten proliferieren. Die TSH-Rezeptoren sind auch in der Orbita vorhanden, sodass TRAKs auch dort binden können. Es kommt zu einer TRAK-induzierten Zunahme des Exophthalmus. [16]

TRAK-Spiegelhöhe und Schwere der Erkrankung korrelieren. Durch diese Ummodulierungsprozesse kommt es zu einer ödematösen Veränderung der Muskeln. Durch die Zunahme von Adipozyten und Bindegewebe kommt es zur typischen Veränderung der Augenhöhle. Vorgängerzellen der orbitalen Fibroblasten differenzieren sich in Adipozyten. [17] Orbitale Zellen erhöhen ihre Glycosaminproduktion bei der entstandenen Zytokinpräsenz. Es kommt zur Ödembildung. Durch diese Veränderungen kommt es zu einem Raumverlust der physiologischen anatomischen Strukturen. Die Proptosis und die damit verbundene Verlagerung der Strukturen aus der Augenhöhle heraus ist ein Anpassungsversuch als Folge der Veränderungen, um den intraokulären Druck zu senken. Im weiteren

Verlauf kommt es durch den Exophtalmus zu einem verringerten venösen Abfluss, sodass die Ödematisierung weiter gefördert wird. [18]

3.2.2 Klinik

Von subklinischen Beschwerden bis hin zum Sichtverlust zeigt sich die EO in einem breiten Spektrum. Die meisten Patienten sind von einer leichten Form betroffen. [19] Klinische Zeichen zeigen sich in der aktiven Phase. Es kann nach der aktiven Phase zu einer spontanen Remission oder zum Übergang in die inaktive Phase kommen, die sich durch Veränderungen der Fibrosierung auszeichnen. Rückfälle nach erfolgreicher Behandlung oder spontaner Remission treten unter schlecht eingestellten Schilddrüsenwerten, vereinzelt nach orbitaler Dekompression und vermehrt unter Rauchern auf. [20] Das Aussehen der Patienten kann sich bis hin zur Entstellung des Gesichtes verändern. Dies trägt oft zu psychosozialen Stress bei, der oftmals einen Rückzug der Patienten aus Arbeits- und Sozialleben mit sich bringt. [21, 22]

3.2.3 Symptome

Krankheitsspezifisch ist der Exophtalmus, der ein- oder beidseitig auftreten kann. Zusätzlich kann es zu Bulbusmotilitätsstörungen kommen, die sich in binokulären Doppelbildern und einem eingeschränkten Konvergenzvermögen, dem sogenannten Möbius-Zeichen, äußern. Außerdem kann sich eine Lidretraktion mit dem typischen Darymple-Zeichen, einer Retraktion des Oberlids mit sichtbarer Sklera und einer erweiterten Lidspalte, zeigen. Zudem kann eine Retraktion des Oberlids bei Blicksenkung, dem Graefe-Zeichen, auftreten. Der Lidschlag ist oft vermindert, das Stellwag-Zeichen. Typisch für eine EO ist zudem eine Chemosis, ein entzündliches Ödem der Konjunktiva. Falls ein Lagophtalmus, also ein unvollständiger Lidschluss bzw. die Unfähigkeit das Auge vollständig zu schließen, vorliegt, kann es zu einer daraus resultierenden Keratitis e lagophthalmo kommen. Ebenso sind konjunktivale Injektionen sowie Lidschwellungen durch Fett- und Muskelgewebsschwellungen charakteristisch. [23-25]

3.2.4 Diagnostik

Zur grundlegenden Diagnostik zählt die Zusammenschau der endokrinologischen Befunde und der Untersuchungen der Augen. Laborparameter TSH basal, fT3, fT4 und TRAK sind zu bestimmen. Zur Augendiagnostik gehören Sonographie, MRT oder CT gegebenenfalls, um den Nachweis einer Schwellung der Augenmuskeln und des Fettgewebes zu erlangen. Anhand einer in regelmäßigen Abständen getroffenen Fotodokumentation kann den Progress der EO dokumentiert und beurteilt werden.

Differentialdiagnostisch muss ein Pseudoexophthalmus, der sich in einem einseitig vergrößerten Auge zeigt und den Eindruck eines Exophthalmus' erweckt, ausgeschlossen werden. [26, 27]

3.2.5 Klassifikation

Die Klassifikation erfolgt nach Aktivität und Schweregrad der Erkrankung. Die Aktivität wird mit dem CAS, dem Clinical Activity Score nach Mourtis, ermittelt. Dieser setzt sich aus 7 Elementen zusammen, für die es jeweils bei Vorhandensein einen Punkt gibt.

- 1: Spontaner retrobulbärer Schmerz
- 2: Schmerz bei versuchter Augenbewegung nach oben/unten
- 3: Augenlidrötung
- 4: Konjunktiva Rötung
- 5: Karunkel-oder Plicaschwellung
- 6: Augenlidschwellung
- 7: Chemosis

Daraus erfolgt die Einteilung in inaktiv: CAS <3; und in aktiv: CAS $\geq$ 3. [28, 29] Der Schweregrad kann anhand des NOSPECS-Scores und des EUGOGO-Assessments ermittelt werden. Im NOSPECS-Score wird in folgende Schweregrade eingeteilt:

- 1: Keine Zeichen oder Symptome
- 2: Einzige Symptome, keine Symptome: Augenspaltöffnung (Entfernung in mm zwischen den Lidrändern während Patient geradeaus in die Ferne schaut)
- 3: Weichteilgewebeanteil: Schwellung/Rötung der Augen
- 4: Proptosis: Exophthalmus in mm nach Hertel
- 5: Extraokuläre Muskelbeteiligung: Subjektive Doppelbilder: intermittierend (bei Müdigkeit oder nach dem Aufwachen) oder inkonstant (in extremen Blickwinkeln) oder konstant (kontinuierende Doppelbilder)
- 6: Kornea Beteiligung: Ulzera oder Keratopathie
- 7: Sichtverlust: aufgrund einer N. opticus-Beteiligung. [30]

Der Schweregrad nach EUGOGO-Schema teilt Patienten in mild, moderat-bis-schwer und Visus-bedrohend ein.

Eine milde EO schließt Patienten ein, die eine geringe Einschränkung im täglichen Leben haben. Aus den Beschwerden rechtfertigt sich keine immunsupprimierende oder chirurgische Behandlung. Zu den Beschwerden zählen: Leichte Lidretraktion (<2 mm), leichte Weichteilgewebe-Beteiligung, Exophthalmus <3 mm (über dem Normwert für Geschlecht), keine oder intermittierende Doppelbilder und korneale Exposition.

Eine moderat-bis-schwere EO schließt Patienten ein, die keine Visus-bedrohenden Beschwerden haben, aber ihr tägliches Leben deutlich eingeschränkt ist, und daher eine immunsupprimierende (wenn aktiv) oder chirurgische Therapie (wenn inaktiv) gerechtfertigt ist. Betroffene haben meist 2 oder mehrere der folgenden Symptome: Lidretraktion ³ 2 mm, moderat-bis-schwere Weichteilgewebsbeteiligung, oder Exophthalmus ³ 3 mm (über dem Normwert für Geschlecht), und inkonstante oder konstante Doppelbilder.

Eine visus-bedrohende oder sehr starke EO schließt Patienten ein, die eine DON (dysthyroid optic neuropathy) und/oder Hornhautabbau aufweisen. [31]

3.2.6 Therapie

Im Falle einer gering aktiven EO ist das Mittel der ersten Wahl die thyreostatische Therapie unter Vermeidung einer Hypothyreose, da diese zu einem TSH-Anstieg führt und dies einen negativen Einfluss auf die EO besitzt. [32] Falls eine definitive Therapie gewünscht ist, sollte in jedem Fall eine Thyreoidektomie einer Radioiodtherapie vorgezogen werden. Die Radioiodtherapie hat einen nachgewiesenen ungünstigen Einfluss auf die Prognose der EO. [33] Es wird vermutet, dass durch die Freisetzung der Antigene bei der Zerstörung der Thyreozyten durch das radioaktive Iod die EO stimuliert wird. Ein striktes Rauchverbot sollte den Patienten nahegelegt werden, da sich das Risiko der Entwicklung einer EO um das 8-fache erhöht und sich eine bereits vorhandene EO deutlich verschlechtern kann. [20] Außerdem ist das Ansprechen der Therapie unter Rauchern deutlich gemindert. Selen hat einen günstigen Einfluss und verlangsamt den Progress. [34] Grundsätzlich wird jedem Patienten zu lokalen Therapien in Form von Augentropfen oder Augensalben geraten. [35] So können auch die Hochlagerung des Kopfes beim Schlafen zur Verminderung eines Lidödems und der Einsatz von Prismen-Brillengläsern bei Doppelbildern zu Rate gezogen werden. [36]

Generell wird ein patienten-fokussierter Ansatz empfohlen, der sich auf die individuellen Beschwerden und die Verbesserung der Lebensqualität fokussiert. [28]

3.2.6.1 Therapie einer milden EO

First-line-Therapie ist die lokale Anwendung von Augentropfen und die Eingrenzung von Risikofaktoren. Falls die Lebensqualitätseinschränkung durch die EO, die Nebenwirkungen und Risiken einer Therapie überwiegen, kann man über eine immunsupprimierende Therapie, bei aktiver EO, oder eine chirurgische Therapie, bei inaktiver EO, nachdenken. Durch eine 6-monatige Gabe von Selen kann ein Progress verhindert werden, indem es die Augenbeteiligung und die Lebensqualität verbessert. [31]

3.2.6.2 Therapie einer moderat-bis-schweren aktiven EO

First-line-Therapie ist die hochdosierte intravenöse Gabe von Glukokortikoiden. Die Gesamtdosis sollte 8,0 g nicht überschreiten. Das Behandlungsschema sieht eine Startdosis von 0,5 g einmal wöchentlich für 6 Wochen vor, was eine Gesamtdosis von 4,5 g ergeben würde. [30]

3.2.6.3 Therapie einer Visus-gefährdenden EO

Eine sofortige operative Therapie wird angestrebt, um ein Voranschreiten des kornealen Abbaus zu verhindern. Zudem sollte eine DON unverzüglich mit hochdosierten Glukokortikoidgaben behandelt werden. Dafür werden 500 bis 1.000 mg Methylprednisolon für 3 aufeinanderfolgende Tage oder 3 Tage in der ersten Woche empfohlen. Eine orbitale Dekompression sollte bei Nichtansprechen der obigen Therapie erfolgen. Wenn die DON sich innerhalb von 2 Wochen zurückgebildet hat, soll eine Steroid-Therapie nach dem Behandlungsschema einer moderat-bis-schweren EO erfolgen. [28]

4. Material und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 1. September bis zum 31. Dezember 2019 wurden alle neuvorstelligen Patienten mit EO aufgenommen. Nach oben geschildertem Procedere wurden sie in der Schilddrüsenambulanz und in der Augenklinik gesehen. Alle Patienten wurden endokrinologisch, ophthalmologisch und laborchemisch untersucht. Aus der Fragestellung der PREGO III Studie wurde ein Fragebogen entworfen, der die Parameter zur EO ausführlich hinterfragt.

4.2 Datenerhebung

Die gesammelten Parameter wurden anonymisiert und in einer SPSS-Datei ausgewertet. Den Patienten wurde vor Behandlungsbeginn ein Informationsschreiben, sowie eine Datenschutzerklärung vorgelegt. Wurde diese eingewilligt, konnten Patientendaten anonymisiert ausgewertet und an die europaweite Sammelstelle der PREGO-Studie weitergeben werden.

4.2.1 Internistischer Befund

Im standardisierten Fragebogen wurde auf Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, allgemeine Vorerkrankungen, Autoimmunvorerkrankungen, Allergien, Familienanamnese und Raucheranamnese eingegangen. Bei weiblichen Patienten wurde hinsichtlich Menstruation, Schwangerschaftsanamnese und Hormonzyklus nachgefragt. Die Raucheranamnese erfolgte gemäß nachfolgender Aufteilung:

- Niemals-geraucht
- Ehemaliger Raucher
- Aktueller Raucher

Dazu wurden die Pack-years und der aktuelle Konsum in Zigaretten/Tag notiert.

4.2.2 Endokrinologisch-, laborchemischer Befund

Endokrinologisch wurden die Symptome eines M. Basedows erfragt:

- Psychomotorische Unruhe
- Nervosität
- Feinschlägriger Tremor
- Schlaflosigkeit

- Struma
- Erhöhtes Wärmeempfinden
- Gewichtsverlust
- Myopathie/Adymie
- Extrathyroidale Manifestationen: - prätibiales Myxödem
- Akropachie

Nach Klassifikation der Autoimmunerkrankungen wurde je nach Summe der vorhandenen Autoimmunerkrankungen in monoglanduläre Autoimmunerkrankung (MGA), oder polyglanduläre Autoimmunerkrankungen (PGA) eingeteilt.

4.2.3 Ophthalmologischer Befund

Klinische Parameter wurden nach den EUGOGO Richtlinien aufgenommen. Es wurde das Datum des ersten Auftretens der Augensymptomatik, sowie eventuelle Vorbehandlung dokumentiert. Klassische Beschwerden der EO wurden erfragt:

- Retrobulbäres Druckgefühl
- Schmerzen bei versuchter Bewegung/ in Ruhe
- Tränenlaufen
- Trockene Augen
- Fremdkörpergefühl
- Lichtempfindlichkeit/Photophobia
- Doppelbilder nach dem Gorman-Score:
 - Keine Doppelbilder
 - Intermittierend
 - Inkonstant
 - Konstant
- Beste korrigierte Sehstärke
- Intraokulärer Druck
- RAPD
- Farbsehvermögen

Der CAS wurde aus den folgenden Komponenten erhoben:

- Augenlidschwellung
- Augenlidrötung

- Konjunktiva Rötung
- Chemosis
- Karunkel/Plica-Schwellung
- Retrobulbäres Druckgefühl
- Schmerzen bei versuchter Bewegung

Bei Vorhandensein eines Symptoms gab es je 1 Punkt, <3 zeigt eine inaktive EO, ³3 eine aktive Form.

Weiterhin wurde gemessen:

- Palpebrale Öffnung zur Objektivierung der Oberlidretraktion (auf Höhe der Pupillenmitte)
- Lid-Lag
- Lidretraktion
- Lagophthalmus
- Bellsign
- Proptosis Basis, rechts und links nach Hertel (Messung des Sagittalabstands zwischen Kornea Oberfläche und dem äußeren Orbitalrand des Exophtalmus)

Aus den Werten für das rechte und für das linke Auge wurde der Durchschnitt gebildet. Danach wurden die Werte in £20 mm, 20,5-24 mm und > 24 mm eingeteilt.

Korneale Veränderungen wie Keratopathien und Ulzera wurden dokumentiert, sowie der Zustand der Linse. Im Falle einer DON wurden Aderhautfalten, Cup-disk-ratio, Gesichtsfeld und Apical Crowding dokumentiert und es erfolgte eine Bildgebung im Rahmen eines CT oder MRTs.

Die Therapiemaßnahmen wurden erfasst:

- Watchful-waiting
- Lokale Maßnahmen: Augentropfen/-salbe
- Steroidbehandlung: oral oder i.v.
- Orbitale Bestrahlung
- Lid-OP
- Augenmuskel-OP
- Selen
- Botox

Der Fragebogen

Patientenaufkleber



I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Direktor: Univ.-Prof. Dr. P.R. Galle
SP Endokrinologie Univ.-Prof. Dr. M. Weber

Autoimmune- und Schilddrüsenprechstunde

Prof. Dr. George J. Kahaly

Gebäude 402 EG, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz

Anmeldung und Sekretariat (Fr. A. Schmidt)

Tel.: 0 61 31 – 17- 28 31

Labor Prof. Kahaly:

Tel.: 0 61 31 – 17- 22 90 / 37 68 / 69 50

Fax: 0 61 31 – 17- 34 60

Mainz, den _____

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

besten Dank für die freundliche Zuweisung Ihrer/Ihres o.g. Patienten, der/die sich am _____ in der
Schilddrüsen-/Orbitasprechstunde der Universitätsmedizin Mainz vorstellte.

Diagnose

☐ M. Basedow ED: ____/____

☐ Endokrine Orbitopathie (EO) ED: ____/____

Rezidiv

☐ nein ☐ ja, nach medikament. Therapie, ☐ nach Radiojodtherapie, ☐ nach Thyreoidektomie

Anamnese

- | | | | | |
|--|--|---|---|---|
| ☐ Unruhe
☐ Herzrasen
☐ Schwitzen
☐ Fingertremor

☐ Nikotinkonsum:
☐ Glaukom in Vorgeschichte
☐ Dermopathie | ☐ Kälteempfinden
☐ Leistungsminderung
☐ Tränenlaufen
☐ trockene Augen
☐ Photophobie

☐ Noch nie
☐ Aktueller Raucher:

☐ Diabetes
☐ andere Begleiterkrankungen | ☐ Sehstörung
☐ Doppelbilder
☐ Retrobulbärer Druck
☐ Augenschmerzen →
☐ Gorman-Score:

☐ Ex-Raucher: PY: ____
☐ Aktueller Konsum: ____

☐ RR: ____/____ mm Hg | ☐ Radiojodtherapie ____
☐ Schilddrüsen-OP ____
☐ Dekompression ____
☐ spontan / ☐ bei Bewegung
☐ Keine Doppelbilder
☐ Doppelbilder unregelmäßig
☐ Abstinenz seit ____

☐ Karunkel/Plica-Schwellung: ☐ re: ☐ ja ☐ nein
☐ li: ☐ ja ☐ nein | ☐ Gewichtszunahme
☐ Gewichtsverlust
☐ Obstipation/Diarrhöe

☐ Doppelbilder intermitt.
☐ Doppelbilder konstant
☐ Rauchfreies Intervall:
PY: ____

☐ sichtbare Struma |
|--|--|---|---|---|

Befund

- | | | |
|---|---|--|
| Gewicht: ____ kg
SD-Stoffwechsellaage:
Schweregrad EO:
Visusminderung:
Optikusneuropathie:
Motilitätsstörungen:
Unvollständiger Lidschluss:
Lidretraktion:
Augenlidschwellung:

Augenrötung:

Konjunktiva Rötung:

Chemosis:

CAS-Score
Beste korrigierte Sehschärfe: ____
Farbsehen: ____
Lid Spalte: ____ mm
Cornea:
Linse:
Sehnerv:

Aderhautfalten:
Bei DON: | Größe: ____ cm
☐ euthyreot ☐ hyperthyreot ☐ hypothyreot
☐ Inaktiv ☐ Aktiv → ☐ Mild ☐ Moderat ☐ Schwer
Exophthalmus (Hertel): Basis ____ RA ____ LA ____ [mm]
Sonographie SD
Knochendichte
☐ abnormal
☐ normal
☐ nicht getestet
☐ nicht getestet
☐ nicht getestet
☐ nicht getestet
☐ ja
☐ ja
☐ nein
☐ nein

li: ____/7
☐ normal ☐ abnormal ☐ nicht getestet
☐ Keratopathie
☐ klar
CDR: ____
li: CDR: ____
☐ re ☐ li
Visuelles Feld: | Puls: ____/____ min
☐ Knoten (____ Anzahl) ☐ Vaskularisation vermehrt
☐ normal ☐ Osteopenie ☐ Osteoporose
☐ nicht getestet
☐ nicht getestet
☐ nicht getestet
☐ nicht getestet
☐ mild
☐ mild

Karunkel/Plica-Schwellung: ☐ re: ☐ ja ☐ nein
☐ li: ☐ ja ☐ nein
Intraokulärer Druck: ____ ☐ RAPD ☐ re. ☐ li.
li: ☐ normal ☐ abnormal ☐ nicht getestet
Bell sign: ☐ re: ☐ li. ☐ Proptosis
li: ☐ Keratopathie ☐ Ulzeration
li: ☐ klar ☐ Katarakt
☐ Atrophie ☐ Schwellung
☐ Atrophie ☐ Schwellung
☐ fraglich ☐ li: ☐ fraglich
☐ normal ☐ li: ☐ pathologisch ☐ normal |
|---|---|--|

Farbseh-Test: Protan: re: ☐ pathologisch ☐ nicht pathologisch li: ☐ pathologisch ☐ nicht pathologisch
 Tritan: re: ☐ pathologisch ☐ nicht pathologisch li: ☐ pathologisch ☐ nicht pathologisch

Nachweis einer DON im CT/MRT ☐ nein ☐ ja → ☐ CT ☐ MRT
 Nachweis von „Apical Crowding“ ☐ nein ☐ ja ☐ unklar
 Kopfeigung ☐ nein ☐ ja
 Unilaterale DON ☐ nein ☐ ja → ☐ re ☐ li
 NO SPECS Score re: ____/6 li: ____/6

Therapie

☐ SD-Hormonsubstitution: ☐ L-Thyroxin ☐ Triiodthyronin / L-Thyroxin Dosierung ____ µg/d
☐ Thyreostatische Therapie: ☐ Methimazol ☐ Carbimazol ☐ Propylthiouracil ☐ Lithium Dosierung ____ mg/d
☐ Radiojodtherapie ☐ Schilddrüsen-OP
☐ β-Blocker ☐ Propranolol ☐ Bisoprolol Dosierung ____ mg/d
☐ Steroide i.v. (vor 9 Uhr): Injektionen/Wo: ____ Wo ____ je ____ mg Wo ____ je ____ mg
☐ Steroide p.o. (vor 9 Uhr): Dosis ____ mg/d Dauer ____ Wo
☐ Immunsuppressiva: ☐ Mycophenolsäure ☐ Dosierung ____ mg/d
☐ Osteoporose Therapie ☐ Kalzium ____ mg/d ☐ Vitamin D ____ IE/d ☐ Bisphosphonate ____ mg/Wo
☐ Selen ____ µg/d Dauer der Selen-Therapie: ____
☐ Tränenersatz-Therapie ☐ Comeregel Fluid ☐ Hylo-Comod ☐ Tears Again ☐ ____
☐ Operative Therapie der EO: ☐ Orbitadekompression ☐ Schiel-OP ☐ Lid-OP
☐ Orbitabestrahlung: Gesamtherddosis ____ Gy Einzelherddosis ____ Gy ____ Sitzungen/Woche

☐ Alle weiteren Medikamente: _____

Laborwerte:

FT4: ☐ normal ☐ hoch ☐ niedrig
 FT3: ☐ normal ☐ hoch ☐ niedrig
 T3- Test: ☐ normal ☐ hoch ☐ niedrig
 TSH: ____ mU/L
 TSH-Rez.-Ak. ☐ normal ☐ hoch

Familienanamnese:

☐ Autoimmune Schilddrüsenerkrankung ☐ Andere Autoimmunerkrankung: _____

Weiteres Vorgehen / Fazit

☐ „Watchful Monitoring“ ☐ lokale Maßnahmen ☐ Botox s.c.
☐ Lokale Maßnahmen ☐ Dekompressions-OP ☐ Selen
☐ Steroide ☐ Lid-OP → Indikation: ____ ☐ Botox → Indikation: ____

☐ Mitbetreuung durch Universitäts- Augenklinik Mainz ☐ Auslassen der Schilddrüsenmedikation bis ____
☐ Wiedervorstellung erbeten am/im ____ ☐ Krankschreibung / Arbeitsunfähig bis ____
☐ Übergaben des Patienten in hausärztlicher Behandlung

5. Ergebnisse

5.1 Internistischer Befund

5.1.1 Allgemeine Vorerkrankungen

Unter den 60 Patienten ließen sich folgende allgemeine Vorerkrankungen feststellen:

Vorerkrankung	Häufigkeit	Prozent
Arterielle Hypertonie	17	28,3
Diabetes mellitus Typ 2	3	5,0
Hypercholesterinämie	3	5,0
Koronare Herzkrankheit (KHK)	1	1,7
Atherosklerose	1	1,7
Asthma bronchiale	3	5,0
COPD	2	3,3
Schlafapnoe-Syndrom	2	3,3
Allergisches Asthma	1	1,7
Neurodermitis	1	1,7
M. Bechterew	2	3,3
Arthrose	1	1,7
Polyarthrititis	1	1,7
Migräne	1	1,7
Fibromyalgie	1	1,7
Depression	1	1,7
Panikstörung	1	1,7
Z.n. Mamma-Ca	2	3,3
Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCO)	1	1,7
Netzhautablösung	1	1,7
Acne inversa	1	1,7
Lymphödem	1	1,7

5.1.2. Autoimmunassoziierte Vorerkrankungen

Vorerkrankung	Häufigkeit	Prozent
Diabetes mellitus Typ 1	2	3,3
Psoriasis	1	1,7
Colitis ulcerosa	1	1,7
Zöliakie	1	1,7

5.2 Demographische Charakteristika

5.2.1 Alter der Patienten:

Mittelwert	50,5
Median	54
Standardabweichung	12,5
Schiefe	0,7
Minimum	20
Maximum	73
Perzentile	
25	41,5
50	54
75	58

Im Mittel waren die Patienten 54 Jahre alt zum Zeitpunkt der Datenerhebung (Median: 54, Bereich: 20-73).

Das Alter hinsichtlich des Geschlechts ausgewertet:

Frauen:

Mittelwert	50,1
Median	54
Standardabweichung	12,2
Schiefe	0,9
Minimum	20
Maximum	70
Perzentile	

25	42
50	54
75	58

Männer:

Mittelwert	51,8
Median	55
Standardabweichung	13,4
Schiefe	0,6
Minimum	22
Maximum	73
Perzentile	
25	40
50	55
75	60

Das Erkrankungsalter lag bei Frauen tiefer (Median: 54) als bei Männern (Median: 55).

	Häufigkeit	Prozent
Frauen	44	73,3
Männer	16	26,7

Im Vergleich waren deutlich mehr Frauen betroffen (44 Patienten) im Gegensatz zu Männern (16 Patienten).

5.3 Internistische Daten

5.3.1 Autoimmunerkrankungen in der Familie

Positive Familienanamnese hinsichtlich autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen:

	Häufigkeit	Prozent
Ja	16	26,7
Nein	44	73,3

16 Patienten (26,6 %) weisen eine positive Familienanamnese bezüglich autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen auf.

Positive Familienanamnese hinsichtlich anderer Autoimmunerkrankungen:

	Häufigkeit	Prozent
Ja	4	6,7
Nein	56	93,3

4 Patienten (0,7 %) haben eine positive Familienanamnese hinsichtlich anderer Autoimmunerkrankungen.

5.3.2 Kardiale Risikofaktoren

41,7 % der Patienten weisen einen oder mehrere kardiale Risikofaktoren auf.

	Häufigkeit	Prozent
aHT	17	28,3
DM2	3	5,0
Hypercholesterinämie	3	5,0
KHK	1	1,7
Atherosklerose	1	1,7
Keine	35	58,3

28,3 % der Patienten leiden an einer arteriellen Hypertonie. 5 % an einem Typ 2 Diabetes mellitus. 5 % an einer Hypercholesterinämie. 1,7 % an einer KHK und weitere 1,7 % an Atherosklerose.

5.3.3 Raucheranamnese

	Häufigkeit	Prozent
Nicht-Raucher	42	70
Raucher	18	30

Bei 70 % der Patienten handelt es sich um Nicht-Raucher, 30 % der Patienten rauchen.

Pack-Years

PY	Häufigkeit	Prozent
0	19	31,6
1	1	1,7
2	2	3,3
5	5	8,3
10	6	10,0
12	1	1,7
15	3	5,0
16	1	1,7
20	4	6,7
25	4	6,7
30	5	8,3
35	3	5,0
40	6	10,0

19 Patienten (31,6 %) weisen 0 Pack Years auf. 23,3 % haben bis zu 10 Pack Years geraucht. 45,1 % haben über 10 bis zu 40 Pack Years geraucht.

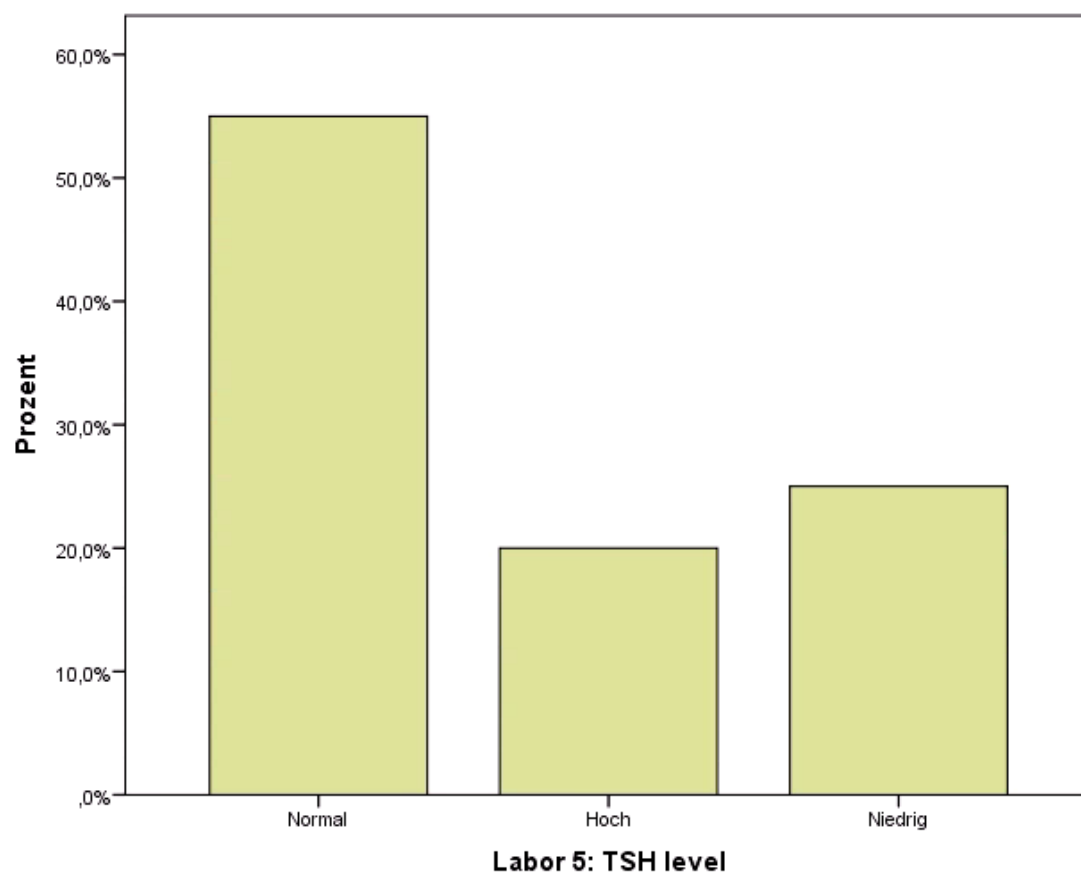
5.4 Endokrinologisch-laborchemischer Befund

5.4.1 Laborbefunde

	Häufigkeit	Prozent
Euthyreose	33	55
Hypothyreose	14	23,3
Hyperthyreose	13	21,7

Der größte Teil der Patienten befindet sich zum Zeitpunkt der Erhebung in einer Euthyreose (55%). 14 Patienten (23,3%) befinden sich in einer Hypothyreose, 13 Patienten (21,7%) in einer Hyperthyreose.

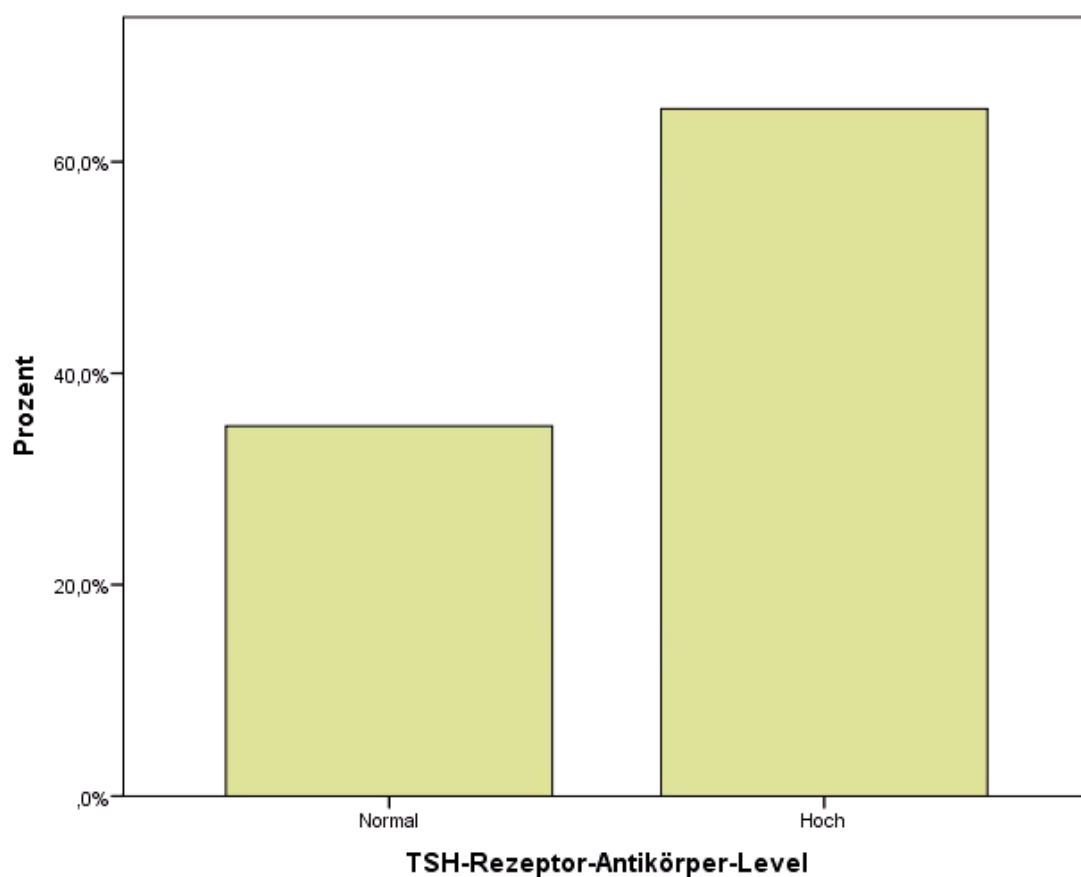
TSH-Level in %



TRAK	Häufigkeit	Prozent
normal	21	35
hoch	39	65

Der größere Teil der Patienten von 39 (65 %) weist ein hohes Level der TSH-Rezeptor-Antikörper auf, während der kleinere Teil von 21 (35 %) ein normales TRAK-Level zeigt.

TSH-Rezeptor-Antikörper-Level in %



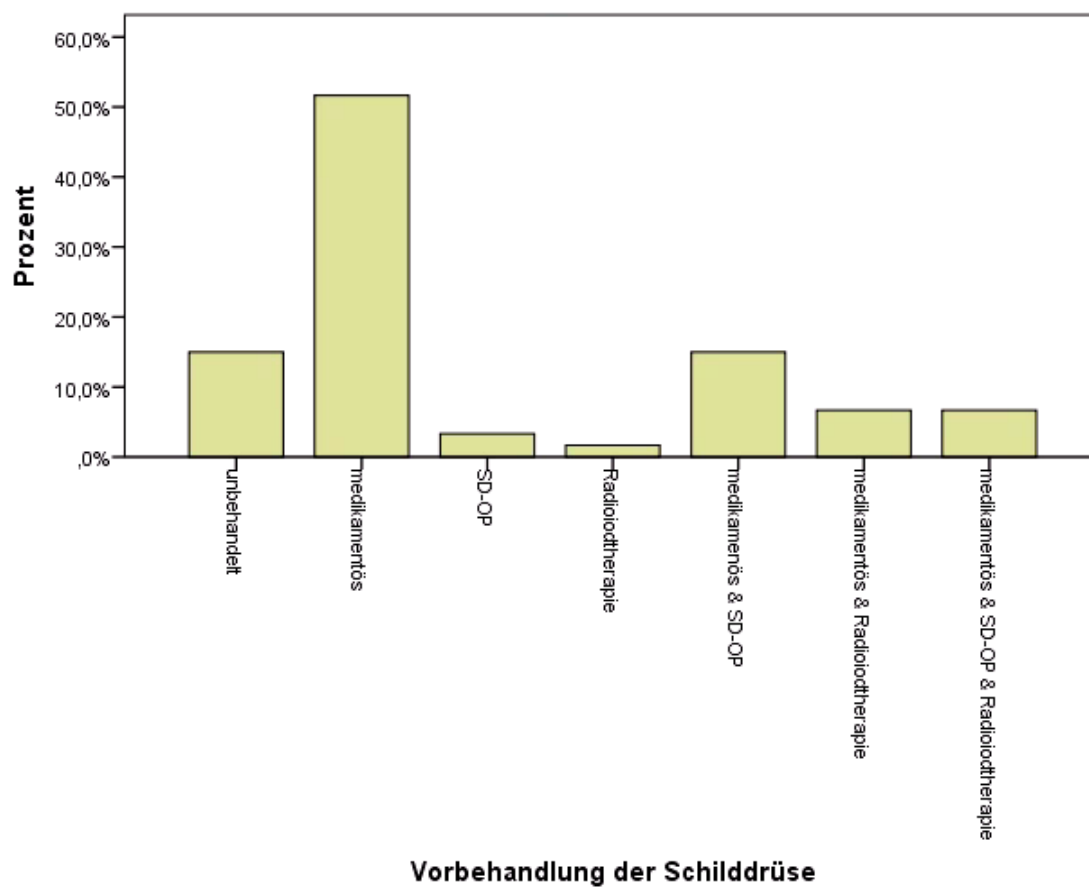
5.4.2 Vorbehandlung der Patienten

	Häufigkeit	Prozent
--	------------	---------

unbehandelt	9	15
medikamentös	31	51,7
SD-OP	2	3,3
Radioiodtherapie	1	1,6
medikamentös & SD-OP	9	15
medikamentös & Radioiodtherapie	4	6,7
medikamentös & SD-OP & Radioiodtherapie	4	6,7

Die Mehrheit der Patienten wurde rein medikamentös vorbehandelt (51,7%). 15 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung unbehandelt. Eine kombinierte Vorbehandlung erhielten 28,4 %.

Vorbehandlung der Schilddrüse in % der Patienten

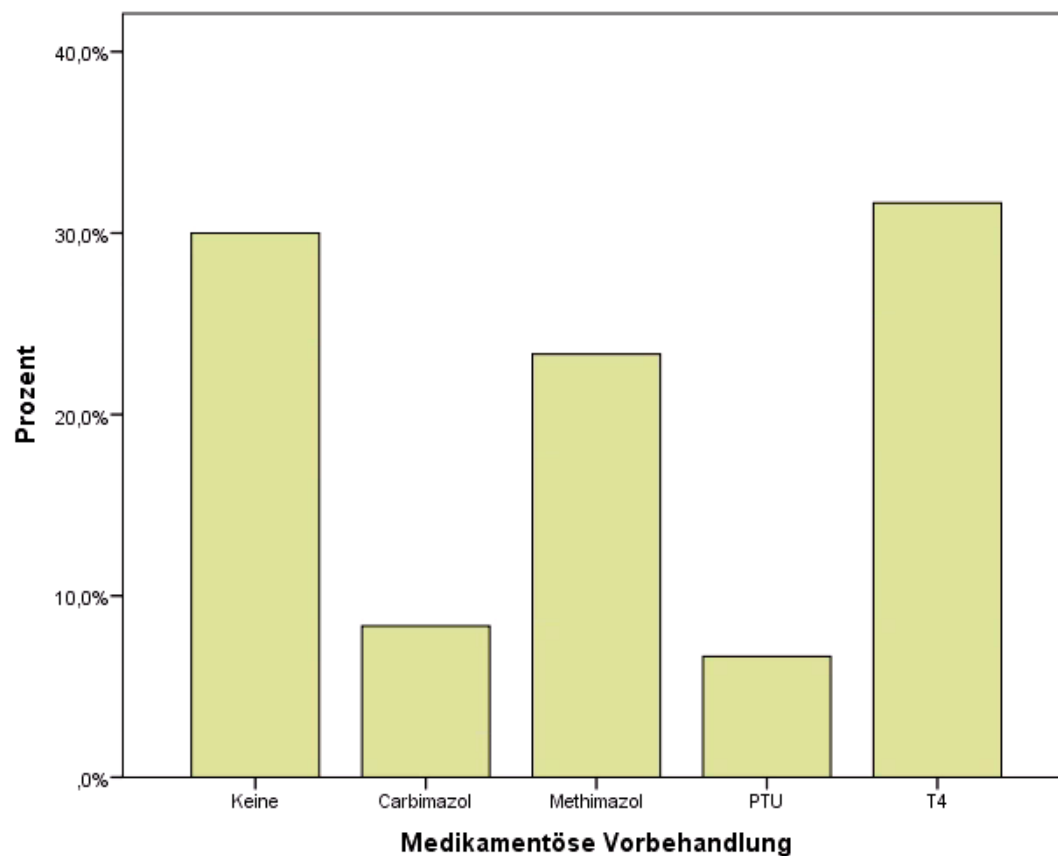


Medikamentöse Vorbehandlung der Patienten:

	Häufigkeit	Prozent
Carbimazol	5	8,3
Methimazol	14	23,3
Propylthiouracil	4	6,7
L-Thyroxin	19	31,7
Keine Medikation	18	30

Der größte Teil der untersuchten Patienten (31,7 %) nahm zum Zeitpunkt T4 ein. 18 Patienten (30 %) nahmen keine Medikation zu sich. 14 Patienten (23,3 %) nahmen Methimazol ein.

Medikamentöse Vorbehandlung in % der Patienten



PTU: Propylthiouracil

T4: L-Thyroxin

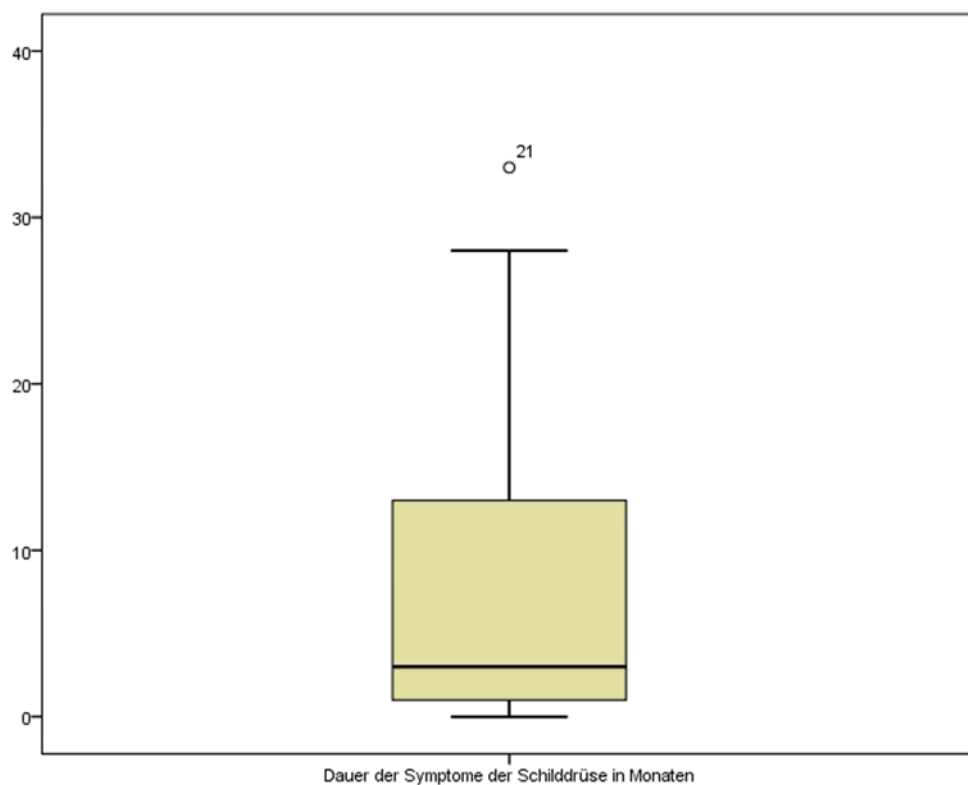
5.4.3 Dauer der Symptome

Dauer von Beginn der Schilddrüsensymptomatik bis zur Vorstellung und Diagnosestellung des M. Basedow:

Mittelwert	7,8
Median	3
Minimum	0
Maximum	33
Perzentile	
25	1
50	3
75	13

Die Dauer von Beginn der Symptome bis zur Vorstellung und Diagnosestellung des M. Basedow betrug im Mittel 7,8 Monate.

Dauer der Schilddrüsensymptomatik in Monaten



Dauer von Diagnosestellung der Endokrinen Orbitopathie bis zur Vorstellung im Orbita Zentrum:

Mittelwert	4,7
Median	5
Minimum	0
Maximum	12
Perzentile	
25	2
50	5
75	6,75

Vergangene Zeit seit Erstdiagnose der Endokrinen Orbitopathie in Monaten



5.4.4 Einnahme von Selen

	Häufigkeit	Prozent
Ja	28	46,7
Nein	32	53,3

28 Patienten (46,7 %) nahmen eine tägliche Dosis von Selen ein, während 32 Patienten (53,3 %) kein Selen einnahmen.

5.4.5 Einnahme von Beta-Blockern

	Häufigkeit	Prozent
Ja	10	16,7
Nein	50	83,3

Zum untersuchten Zeitpunkt nahm der Großteil der Patienten (50 Patienten, 83,3 %) keine Beta-Blocker ein. Lediglich 10 Patienten (16,7 %) nahmen Beta-Blocker zu sich.

5.4.6 Vorbehandlung mit Steroiden

	Häufigkeit	Prozent
Ja	13	21,7
Nein	47	78,3

Der Großteil der Patienten (47 Patienten, 78,3 %) hat keine Vorbehandlung in Form von Steroiden bekommen, 13 Patienten (21,7 %) wurden mit Steroiden vorbehandelt.

5.4.7 Vorbehandlung durch orbitale Bestrahlung

	Häufigkeit	Prozent
Ja	4	6,7
Nein	56	93,3

4 Patienten (6,7 %) erhielten eine orbitale Bestrahlung in der Vorbehandlung.

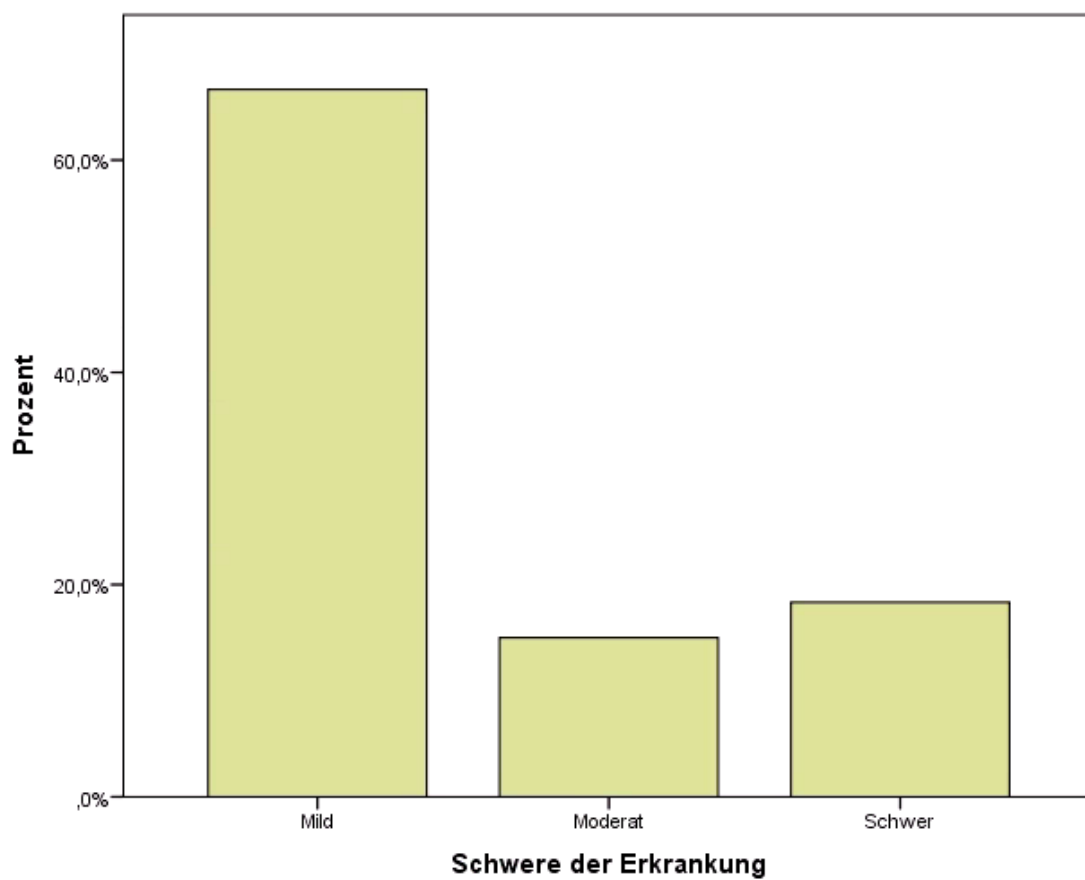
5.5 Ophthalmologischer Befund

5.5.1 Schwere der Erkrankung

Zum Zeitpunkt der Untersuchung wiesen 40 Patienten (66,7 %) eine milde Form der EO auf. 9 Patienten (15 %) zeigten eine moderate Form und 11 Patienten (18,3 %) eine schwere Form.

	Häufigkeit	Prozent
mild	40	66,7
moderat	9	15
schwer	11	18,3

Schwere der Erkrankung nach EUGOGO-Schema in % der Patienten

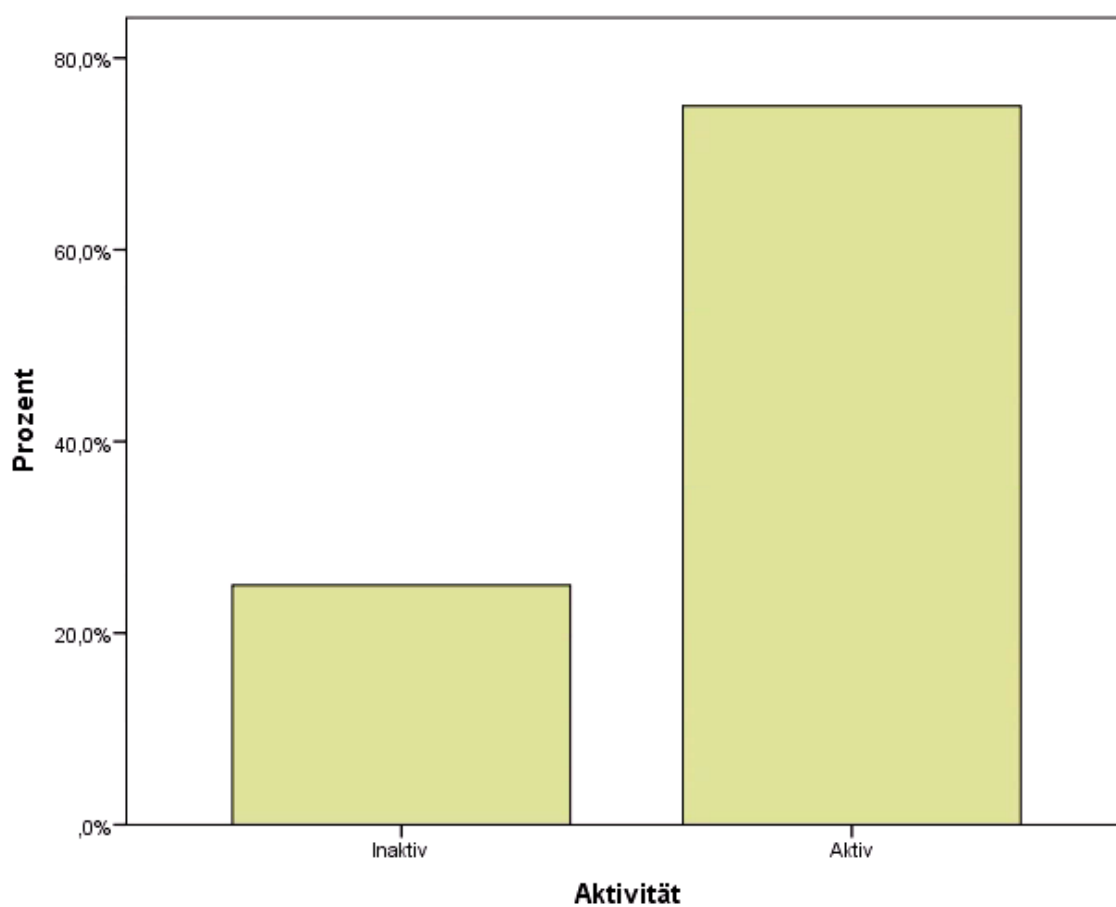


Nach dem CAS ergab sich folgende Darstellung der klinischen Aktivität:

	Häufigkeit	Prozent
inaktiv	15	25
aktiv	45	75

15 Patienten (25 %) zeigten sich in einer inaktiven Phase der EO, während 45 Patienten (75%) aktiv waren.

Aktivität nach CAS-Score in % der Patienten



CAS-Score <3: inaktiv

CAS-Score ³3: aktiv

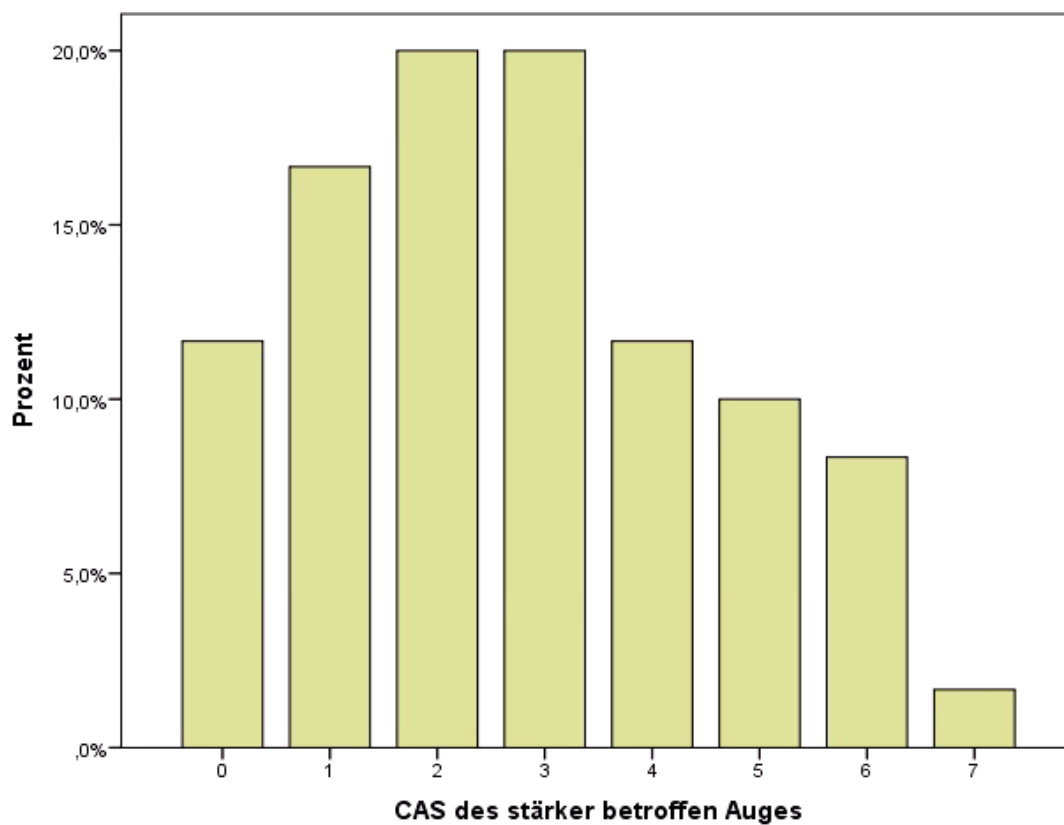
CAS des schweren betroffenen Auges:

	Häufigkeit	Prozent
0	7	11,7
1	9	15,0
2	12	20,0
3	13	21,7
4	7	11,7
5	6	10,0
6	5	8,3
7	1	1,7

Mittelwert	2,8
Median	3
Standardabweichung	1,8
Schiefe	0,3
Minimum	0
Maximum	7
Perzentile	
25	1
50	3
75	4

Der Median des CAS liegt 3 mit einer Standardabweichung von 1,8 und einer Schiefe von 0,3.

CAS des stärker betroffenen Auges in % der Patienten



5.5.2 Ophthalmologische Charakteristika

5.5.2.1 Kornea

	Häufigkeit	Prozent
Keine Beteiligung	57	95
Keratopathie	2	3,3
Ulzera	1	1,7

Keine Beteiligung der Kornea zeigten 57 Patienten (95 %), eine Keratopathie wiesen 2 Patienten (3,3 %) auf und ein Ulkus konnte bei einem Patienten (1,7 %) gefunden werden.

5.5.2.2 Linse

	Häufigkeit	Prozent
Klar	56	93,3

Katarakt	4	6,7
----------	---	-----

Eine klare Linse wiesen der Großteil der Patienten von 56 (93,3 %) auf, während 4 Patienten (6,7 %) ein Katarakt aufwiesen.

5.5.2.3 Proptosis

Die Proptosis in mm des stärker betroffenen Auges stellt sich wie folgt dar:

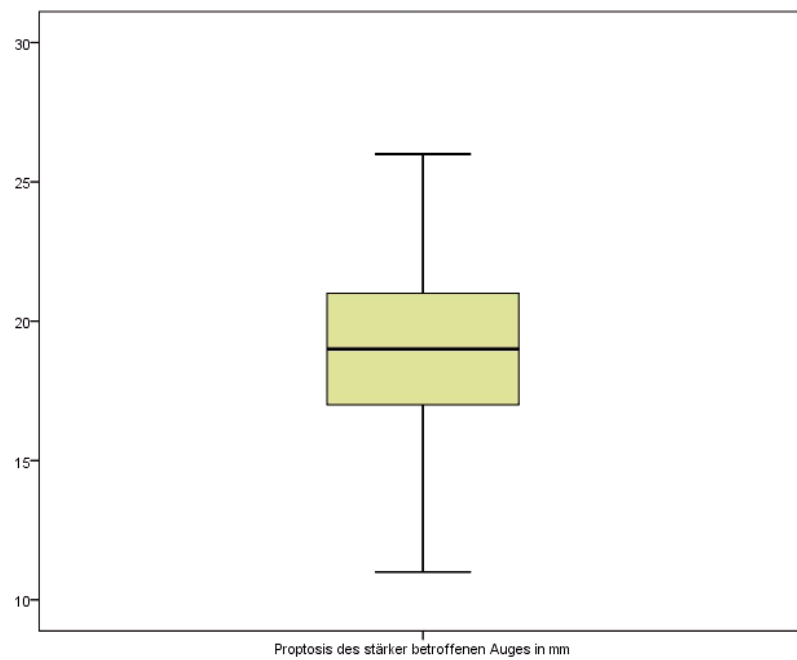
	Häufigkeit	Prozent
13	1	1,7
14	5	8,3
15	1	1,7
17	9	15
18	4	6,7
19	11	18,3
20	3	5
21	8	13,3
22	5	8,3
23	5	8,3
24	1	1,7

25	4	6,7
26	1	1,7
27	1	1,7
28	1	1,7

Mittelwert	19,8
Median	19
Standardabweichung	3,4
Schiefe	0,1
Minimum	13
Maximum	28
Perzentile	
25	17
50	19
75	22

Im Mittel wiesen die Patienten eine Proptosis von 19,8 mm auf.

Proptosis des stärker betroffenen Auges in mm



5.5.2.4 Lidspaltenöffnung

Lidspaltenöffnung in mm des stärker betroffenen Auges:

	Häufigkeit	Prozent
8	3	5
9	12	20
10	7	11,7
11	11	18,3
12	11	18,3
13	5	8,3
14	7	11,7
15	2	3,3
16	1	1,7
17	1	1,7

Mittelwert	11,4
Median	11

Standardabweichung	2,1
Schiefe	0,5
Minimum	8
Maximum	17
Perzentile	
25	9,3
50	11
75	13

Im Mittel wiesen die Patienten eine Lidspaltenöffnung von 11,4 auf.

5.5.2.5 Lagophthalmus

	Häufigkeit	Prozent
Nicht-Vorhanden	45	75
Vorhanden	15	25

15 Patienten (25 %) zeigten einen Lagophthalmus, während der Großteil (75%) einen unauffälligen Befund zeigten.

5.5.2.6 Lid-Lag

	Häufigkeit	Prozent
Nicht-Vorhanden	42	70
Vorhanden	18	30

42 Patienten (70 %) zeigten keinen Lid-Lag, während lediglich 18 Patienten (30 %) dieses Phänomen aufwiesen.

5.5.2.7 Lidretraktion

	Häufigkeit	Prozent
Nicht-Vorhanden	31	51,7
Vorhanden	29	48,3

29 Patienten (48,3 %) zeigen eine Lidretraktion, während 31 (51,7 %) nichts aufweisen.

5.5.2.8 Doppelbilder

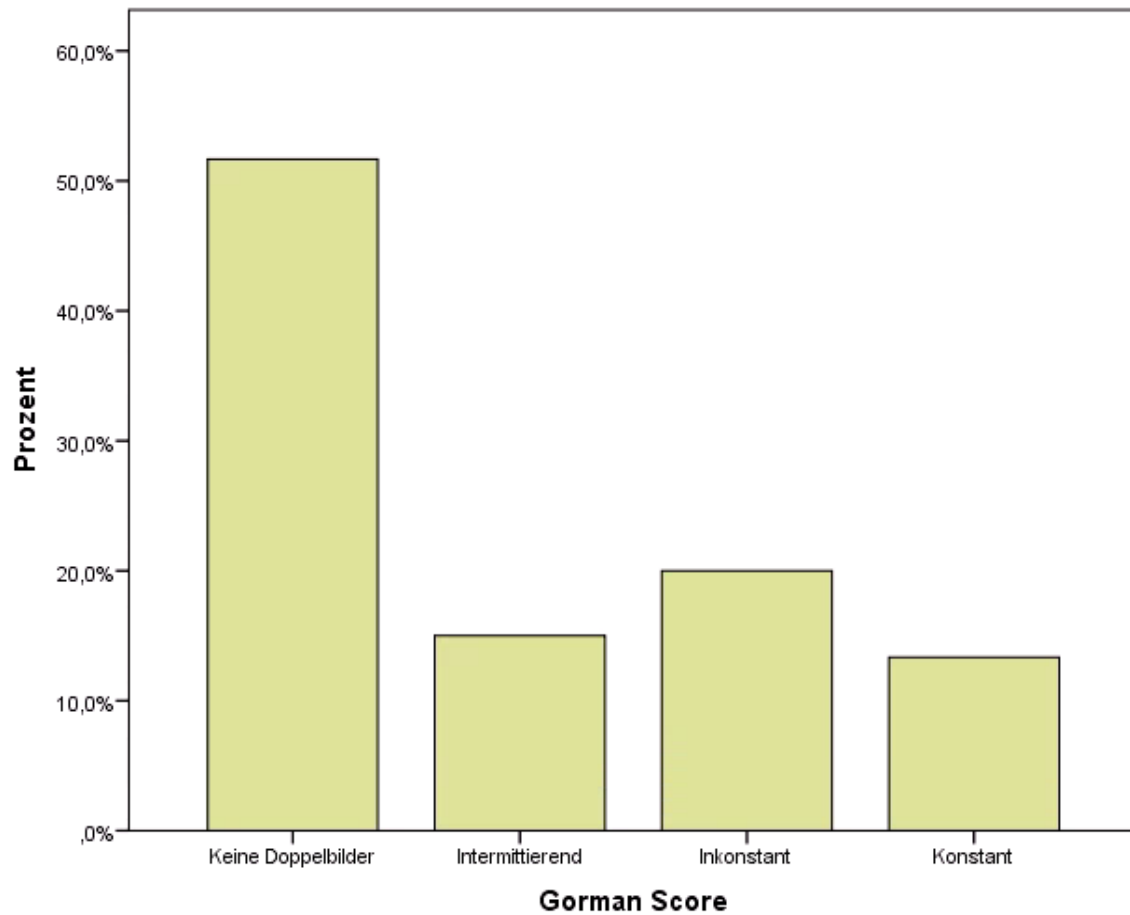
Doppelbilder nach dem Gorman-Score:

	Häufigkeit	Prozent
keine	31	51,7
intermittierend	9	15
inkonstant	12	20
konstant	8	13,3

31 Patienten (51,7 %) geben an keine Doppelbilder in Ruhe oder in Bewegung wahrzunehmen. 9 Patienten (15 %) haben intermittierende, 12 Patienten (20 %) inkonstante und 8 Patienten (13,3 %) geben an konstant Doppelbilder wahrzunehmen.

Gorman-Score:

Aufteilung in: Keine Doppelbilder, Intermittierend, Inkonstant und Konstant in % der Patienten

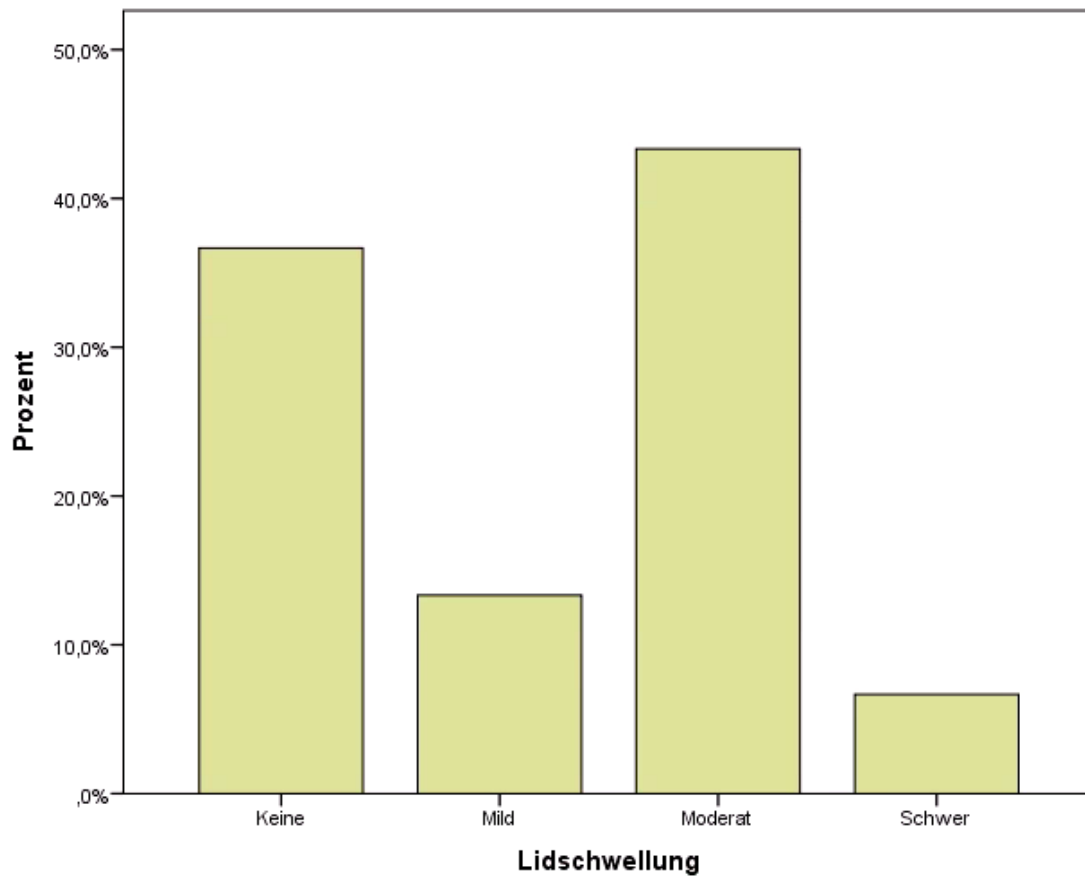


5.5.2.9 Lidschwellung

	Häufigkeit	Prozent
Keine	22	36,7
Mild	8	13,3
Moderat	26	43,3
Schwer	4	6,7

Die meisten Patienten (26 Patienten, 43,3 %) weisen eine moderate Lidschwellung auf. Lediglich 4 Patienten (6,7 %) zeigen eine schwere Lidschwellung.

Lidschwellung in % der Patienten



5.5.2.10 Lidrötung

	Häufigkeit	Prozent
Nicht-Vorhanden	40	66,7
Vorhanden	20	33,3

Beim Großteil der Patienten (40 Patienten, 66,7 %) lag keine Lidrötung vor. 20 Patienten (33,3 %) zeigten eine Lidrötung.

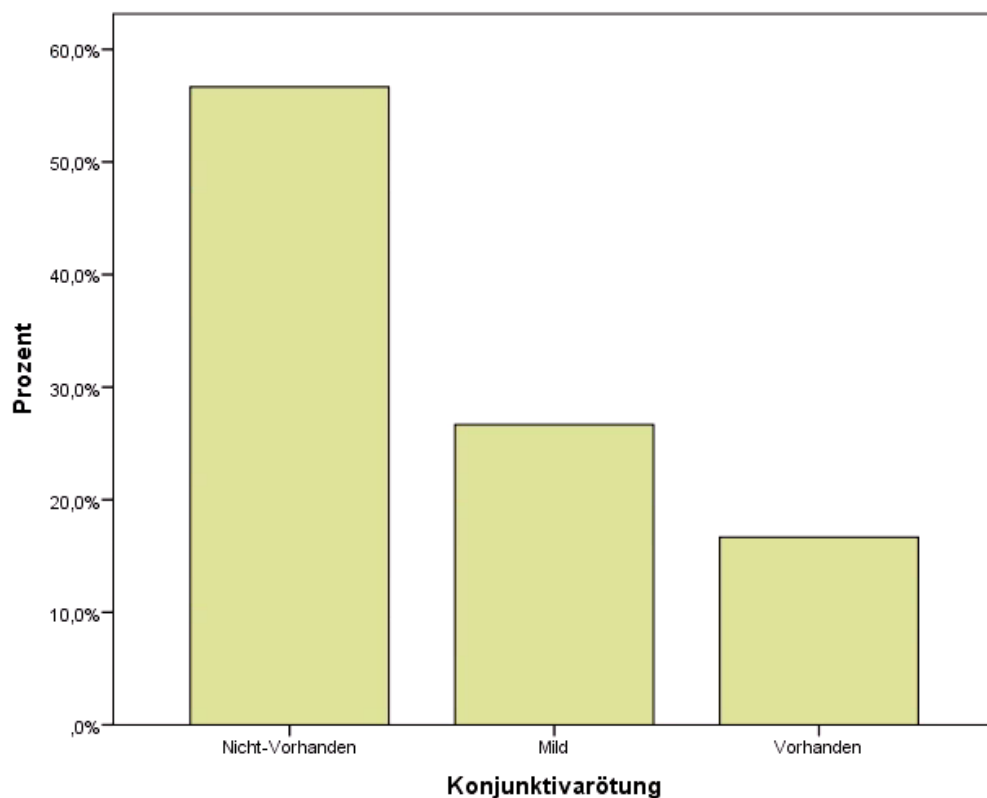
5.5.2.11 Konjunktiva-Rötung

	Häufigkeit	Prozent
Nicht-Vorhanden	34	56,7

Mild	16	26,7
Vorhanden	10	16,7

Der Großteil der Patienten (16 Patienten, 56,7 %) wies keine Konjunktiva-Rötung auf, 16 Patienten (26,7 %) zeigten eine milde Rötung, während bei 10 Patienten (16,7 %) eine Rötung zu erkennen war.

Konjunktiva-Rötung in % der Patienten



5.5.2.12 Chemosis

	Häufigkeit	Prozent
Nicht-Vorhanden	38	63,3
Vorhanden	22	36,7

Bei 38 Patienten (63,3 %) konnte keine Chemosis nachgewiesen werden, 22 Patienten (36,7 %) zeigten eine Chemosis.

5.5.2.13 Sehnerv-Beteiligung

	Häufigkeit	Prozent
Normal	59	98,3
Atrophie	1	1,7

59 Patienten (98,3 %) zeigen einen normalen Sehnerv. Lediglich ein Patient (1,7 %) zeigt eine Atrophie des Sehnervs.

5.5.2.14 Sehvermögen (unkorrigierter Visus)

	Häufigkeit	Prozent
0,2	2	3,3
0,3	1	1,7
0,4	3	5,0
0,5	2	3,3
0,6	4	6,7
0,8	19	31,7
0,9	1	1,7
1,0	28	46,6

0,8-1,0	48	80
< 0,8	12	20

Der größte Teil der Patienten (48 Patienten, 80 %) hat einen unkorrigierten Visus von 0,8 oder besser. 12 Patienten (20 %) haben einen Visus kleiner als 0,8.

5.5.2.15 Farbsehen

	Häufigkeit	Prozent
Normal	59	98,3
Abnormal	1	1,7

59 Patienten (98,3 %) wiesen ein normales Farbsehen auf. Lediglich ein Patient (1,7 %) zeigte ein abnormales Farbsehen.

5.5.2.16 Aderhautfalten

	Häufigkeit	Prozent
Nicht-Vorhanden	58	96,7
Vorhanden	2	3,3

58 Patienten (96,7 %) zeigten keine Aderhautfalten. Lediglich 2 Patienten (3,3 %) wiesen Aderhautfalten auf.

5.5.3 Klassische Charakteristika der EO

5.5.3.1 Retrobulbäres Druckgefühl

	Häufigkeit	Prozent
Vorhanden	31	51,7
Nicht-Vorhanden	29	48,3

31 Patienten (51,7 %) gaben ein retrobulbäres Druckgefühl an, im Gegensatz zu 29 Patienten (48,3 %), die kein Druckgefühl wahrnahmen.

5.5.3.2 Schmerzen bei versuchter Bewegung

	Häufigkeit	Prozent
Vorhanden	22	36,7
Nicht-Vorhanden	38	63,3

22 Patienten (36,7 %) gaben ein Schmerzgefühl bei versuchter Bewegung an, während 38 Patienten (63,3 %) keine Schmerzen empfanden.

5.5.3.3 Augentränen

	Häufigkeit	Prozent
Vorhanden	28	46,7
Nicht-Vorhanden	32	53,3

32 Patienten (53,3 %) gaben an, dass ihre Augen vermehrt tränen, 28 Patienten (46,7 %) zeigten kein vermehrtes Augentränen.

5.5.3.4 Lichtempfindlichkeit

	Häufigkeit	Prozent
Vorhanden	34	56,7
Nicht-Vorhanden	26	43,3

34 Patienten (56,7 %) gaben an auf Licht überempfindlich zu reagieren, während 26 Patienten (43,3 %) das Phänomen verneinten.

5.5.3.5 Trockene Augen

	Häufigkeit	Prozent
Vorhanden	35	58,3
Nicht-Vorhanden	25	41,7

35 Patienten (58,3 %) gaben an trockene Augen zu haben, während 25 Patienten (41,7 %) nicht davon berichteten.

5.5.3.6 Doppelbilder

	Häufigkeit	Prozent
Vorhanden	28	46,7
Nicht-Vorhanden	32	53,3

32 Patienten (53,3 %) geben keine Doppelbilder an, 28 Patienten (46,7 %) erleben Doppelbilder.

5.5.7 Intraokulärer Druck in mmHg

Intraokulärer Druck in mmHg	Häufigkeit	Prozent
9	1	1,7
10	1	1,7
11	2	3,3
12	8	13,3
14	9	15,0
15	7	11,7
16	5	8,3
17	7	11,7
18	8	13,3
19	3	5,0
20	4	6,7
22	1	1,7
23	1	1,7
24	1	1,7
26	1	1,7
28	1	1,7

Mittelwert	16,2
Median	16
Standardabweichung	3,8
Schiefte	0,8
Minimum	9
Maximum	28
Perzentile	
25	14
50	16
75	18

Der intraokuläre Druck liegt im Mittel bei 16,2 mmHg, der Median liegt bei 16. Das Minimum wird mit 16 mmHg angegeben, das Maximum bei 28 mmHg. Ab einem Wert von > 21 mmHg spricht man von einem erhöhten intraokulären Druck, sodass ein Anteil von 0,083 Patienten unter einem erhöhten intraokulären Druck leiden.

5.5.5 RAPD

	Häufigkeit	Prozent
Vorhanden	3	5,0
Nicht-Vorhanden	57	95,0

Lediglich 3 Patienten (5,0 %) der Patienten zeigen eine RAPD, bei 57 Patienten (95 %) ist diese nicht-vorhanden.

5.5.6 Glaukom

	Häufigkeit	Prozent
Vorhanden	5	8,3
Nicht-Vorhanden	55	91,7

5 der Patienten (8,3 %) haben ein Glaukom in der Vorgeschichte.

6. Diskussion

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der klinischen Darstellung und Versorgungslage von Patienten mit EO. Die Epidemiologie der Endokrinen Orbitopathie kann sich über die Zeit ändern. Das Ziel der prospektiven observativen PREGO-Studie war es, die Veränderungen in der Versorgungslage der Patienten mit EO darzustellen. So lag ein Hauptfokus auf der Überweisung von peripheren Ärzten an spezialisierte Zentren wie dem Orbita Zentrum der Universitätsmedizin Mainz, sowie auf der Veränderung der klinischen Darstellung der gesehenen Patienten und deren Vorbehandlung. In Bezug auf die Vorstudien von 2000 und 2012 wurden die Patientendaten ausgewertet und im Folgenden verglichen.

6.1 Patientenkollektiv

Alle neu aufgenommenen Patienten mit EO zwischen dem 1. September 2019 und dem 31. Dezember 2019 wurden erfasst und die Daten ausgewertet.

Dreiviertel der betroffenen Patienten waren Frauen, ein Viertel Männer. Dies entspricht nicht ganz der Verteilung des M. Basedow von circa 5:1 in der Gesamtbevölkerung. [37]

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren die Patienten im Mittel 50 Jahre alt. Dies entspricht der in der Literatur angegebenen Norm, nach der sich zwei Drittel der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen dem 35ten und 50ten Lebensjahr befinden. [8]

6.2 Demographische Daten

Hinsichtlich demographischer Daten wie Alter und Geschlecht der Patienten konnte kein signifikanter Unterschied zur Vorgruppe dargestellt werden.

Während 2000 die Patienten im Mittel 49 Jahre, 2012 48 Jahre alt waren, waren unsere Patienten zum Zeitpunkt des Besuchs 50,5 Jahre alt. Der Anteil der männlichen Patienten belief sich 2000 auf 23%, 2012 auf 22,7% und 2019 auf 26,7%. [52]

6.3 Familienanamnese

26,6 % weisen eine positive Familienanamnese bezüglich autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen auf. Ein Viertel der Patienten weist also mindestens ein weiteres Familienmitglied auf, das ebenso an einer Autoimmunerkrankung leidet.

Nur ein geringer Teil der Patienten (0,7 %) haben eine positive Familienanamnese hinsichtlich anderer Autoimmunerkrankungen.

In der Literatur wird beschrieben, dass nur 15 % der Verwandten 1. Grades an einer unentdeckten EO leiden. [38]

Hinsichtlich anderer Autoimmunerkrankungen hatten 2000 9% zusätzlich einen Diabetes, 2012 3,7% und 2019 3,3%. Andere Autoimmunerkrankungen wiesen 2000 9%, 2012 5,9% und 2019 5% der Patienten auf. [52]

In der Familienanamnese gaben 2000 33% der Patienten an ein weiteres Mitglied mit einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung zu haben. 2012 waren 38,6 und 2019 26,7%. Andere Autoimmunerkrankungen in der Familie wurden 2000 mit 12%, 2012 mit 7,1% und 2019 mit 6,7% angegeben.

6.4 Kardiale Risikofaktoren

Zwei Fünftel (41,7 %) der Patienten weisen einen oder mehrere kardiale Risikofaktoren auf. Wie in der Literatur beschrieben stellen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, KHK und Atherosklerose Risikofaktoren für EO dar, sowie eine Prognoseverschlechterung. [47]

28,3 % der Patienten leiden an einer arteriellen Hypertonie. Dies entspricht in etwa der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung von 30.9%. [48]

5 % an einem Typ 2 Diabetes mellitus. In der Literatur wird eine Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland von 9,7 % angegeben, sodass die Verteilung nicht ganz die Realität abbildet. [49]

5 % an einer Hypercholesterinämie. Auch hier bildet sich in der Allgemeinbevölkerung eine höhere Prävalenz ab mit 17.9 % aller Männer und 20.3 % aller Frauen. [50]

1,7 % an einer KHK und weitere 1,7 % an Atherosklerose. Die Lebenszeitprävalenz liegt für eine Koronare Herzkrankheit bei 9.3 % (Für Frauen 6.4 %, Für Männer 12.3 %). [50]

Für die Unterschiede in Prävalenz im Patientenkollektiv und in der Allgemeinbevölkerung kann ergänzt werden, dass unser Patientenkollektiv mit einem Alters-Mittel von 50,5 Jahren deutlich jünger war, als es die Lebenszeitprävalenz widerspiegelt.

6.5 Raucheranamnese

60 % weisen 0 Pack Years auf. 16,7 % haben bis zu 10 Pack Years geraucht. 23,3 % haben über 10 bis zu 40 Pack Years geraucht. 30% der Patienten geben an aktuell zu rauchen. Dies entspricht weniger als

der in der EUGOGO-Studie angegeben Verteilung von Rauchern, die 40% der EO-Patienten als Raucher beschreibt. [39]

Da Zigarettenkonsum als stärkster Risikofaktor sowohl das Krankheitsbild als auch Prognose und Therapieerfolg negativ beeinflusst, gehört die Raucheranamnese zur Basisdiagnostik der EO. [40-42]

Der Anteil der aktuellen Raucher ist im Vergleich zur Vorgruppe signifikant gesunken. 2000 gaben 40% der Patienten an zu rauchen, 2012 40,2%, während es 2019 nur noch 30% waren. [52]

6.6 Laborparameter

Der größte Teil der Patienten befindet sich zum Zeitpunkt der Erhebung in einer Euthyreose (55%). 23,3% befinden sich in einer Hypothyreose, 21,7% in einer Hyperthyreose.

Der größere Teil der Patienten (65 %) weist ein hohes Level der TSH-Rezeptor-Antikörper auf, während der kleinere Teil (35 %) ein normales TRAK-Level zeigt. TRAK-Antikörper sind normal in über 95 % der Fälle erhöht. [43]

6.7 Vorbehandlung

Die Mehrheit der Patienten wurde rein medikamentös vorbehandelt (51,7%). 15 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung unbehandelt. Eine kombinierte Vorbehandlung erhielten 28,4 %.

Hinsichtlich der Vorbehandlung der Patienten ist eine signifikante Verbesserung zu beobachten. Diese zeigt sich in einer Reduktion der Vorbehandlung mit einer Radioiodtherapie, eine Reduktion der vorangegangenen Thyreidektomien und dem Anteil an Patienten die unbehandelt kamen.

2000 waren 51,1% der Patienten medikamentös vorbehandelt, 2012 waren es noch 47,6% und 2019 51,7%. Eine Radioiodtherapie hatten 2000 29,8% zuvor erhalten, 2012 19,1% und 2019 waren es nur noch 1,6%. 2000 wurde bei 19,1% der Patienten zuvor eine Thyreidektomie durchgeführt, 2012 bei 24% und 2019 nur noch bei 3,3%. Der Anteil der unbehandelten Patienten stieg von 2000 von 0, auf 9,3% 2012 bis hin zu 15% 2019. [52]

Der größte Teil der untersuchten Patienten (31,7 %) nahm zum Zeitpunkt T4 ein. 30 % nahmen keine Medikation zu sich. 23,3 % nahmen Methimazol ein.

Zum untersuchten Zeitpunkt nahm der Großteil der Patienten 83,3 % keine Beta-Blocker ein. Lediglich 16,7 % nahmen Beta-Blocker zu sich.

Der Großteil der Patienten 78,3 % hat keine Vorbehandlung in Form von Steroiden bekommen, 21,7 % wurden mit Steroiden vorbehandelt.

Die Vorbehandlung mit Steroiden lag 2000 bei 28%, 2012 bei 23% und sank 2019 auf 21,7%. [52]

6.8 Selenaufnahme

46,7 % nahmen eine tägliche Dosis von Selen ein, während 53,3 % kein Selen einnahmen.

Eine signifikante Verbesserung konnte hinsichtlich der Gabe von Selen gezeigt werden. Während 2000 keinem der Patienten, 2012 21,2% der Patienten, wurden 2019 46,7% der Patienten Selen angeboten und gegeben.

In der Literatur wird beschrieben, dass Selen erwiesenermaßen den Schweregrad von M. Basedow und EO vermindert, Lebensqualität verbessert, sowie eine verzögerte Progression der Erkrankung bewirkt.

Randomisierte klinische Studien zeigen, dass Selen die wichtigste Rolle als Antioxidans spielt. Es ist aktuell das einzige Antioxidans, dass für EO empfohlen wird. [51]

6.9 Überweisungszeitraum

Die Dauer von Beginn der Schilddrüsensymptome bis zur Überweisung und Diagnosestellung an einem spezialisierten Zentrum nahm zu den Gruppen von 2000 und 2012 bis hin zu 2019 ab. 2000 betrug die Zeitspanne 12 Monate, 2012 6 Monate und 2019 nur noch 7,8 Monate im Mittel.

Genauso verhielt sich die Dauer von Diagnosestellung der EO von einem Arzt bis hin zur Überweisung an ein spezialisiertes Zentrum. 2000 betrug die Zeitspanne 12 Monate, 2012 6 Monate und 2019 4,7 Monate im Mittel.

Die Verkürzung der Zeitdauer lässt vermuten, dass überweisende Ärzte aufgeklärter über die Auswirkungen einer Vorbehandlung und dem damit verbundenen Therapieerfolg sind und schneller die Therapieentscheidungen an ein spezialisiertes Zentrum abgeben. Die Daten weisen darauf hin, dass Patienten schneller gesehen und dadurch auch schneller behandelt werden. Ein schneller Beginn der Therapie setzt einen besseren Therapieerfolg voraus, sodass die beobachteten Daten dafürsprechen, dass Patienten mit EO generell besser versorgt werden im Vergleich zu den Vorjahren 2000 und 2012.[44]

6.10 Schwere der Erkrankung

Eine Abmilderung in Schwere und Inzidenz wurde durch eine Mehrzahl von Klinikern über die Jahre festgestellt. [21, 45, 46]

Hinsichtlich der ophthalmologischen Charakteristika verhielten sich unsere Daten im Vergleich zu 2000 und 2012 wie folgt:

Eine milde EO konnte 2000 bei 41,2% dokumentiert werden, 2012 bei 60,5% und 2019 bei 66,7%.

Eine inaktive EO konnte 2000 bei 39,9% dokumentiert werden, 2012 bei 63,2% und 2019 bei 25%. [52]

Zum Zeitpunkt der Untersuchung wiesen 66,7 % eine milde Form der EO auf. 15 % zeigten eine moderate Form und 18,3 % eine schwere Form.

25 % zeigten sich in einer inaktiven Phase der EO, während 75% aktiv waren.

Unsere Daten bestätigen die Angaben aus Literatur, dass eine Abmilderung in Schwere und Inzidenz der EO zu sehen ist.

6.11 Ophthalmologische Parameter

6.11.1 Kornea

Eine korneale Beteiligung zeigten lediglich 5 % der Patienten. Keine Beteiligung der Kornea zeigten 95 %, eine Keratopathie wiesen 2 Patienten 3,3 % auf und ein Ulkus konnte bei 1,7 % gefunden werden.

Eine deutlich höhere korneale Beteiligung zeigte sich in der Literatur:

2000 bei 16%, sowie 2012 bei 13,9%. [52] Ein Rückgang der kornealen Beteiligung zeigt den deutlichen Fortschritt in Früherkennung der Erkrankung und Progress von Diagnostik und Therapie bei EO.

6.11.2 Linse

Eine klare Linse wiesen der Großteil der Patienten (93,3 %) auf, während 6,7 % ein Katarakt aufwiesen.

In der Literatur wird eine Prävalenz von 10.3% von Patienten mit EO angegeben, die ein Katarakt aufweisen. [53] Hier zeigt sich eine signifikante Reduktion in Prävalenz des Katarakts.

6.11.3 Proptosis

Im Mittel wiesen die Patienten eine Proptosis von 19,8 auf.

Auch hier sieht man einen deutlichen Rückgang. zu Vorwerten in der Literatur:

Die Proptosis lag im Mittel 2000 bei 21,5 mm und 2012 bei 20,7 mm. [52]

6.11.4 Lidspaltenöffnung

Im Mittel wiesen die Patienten eine Lidspaltenöffnung von 11,4 auf.

Vorwerte aus der Literatur zeigen hier eine Verkleinerung zu 2000, keine deutliche Änderung jedoch zu 2012:

Die Lidöffnung lag im Mittel 2000 bei 13,3 mm, 2012 11,43 mm und 2019 bei 11,4 mm. [52]

6.11.5 Lagophthalmos

25 % zeigten einen Lagophthalmos, während der Großteil (75%) einen unauffälligen Befund zeigte.

Im Vergleich zu Vordaten aus der Literatur konnte keine signifikante Änderung gezeigt werden.

Der Lagophthalmus zeigte sich 2000 bei 25 %, 2012 bei 17,3% und 2019 bei 25%. [52]

In der Literatur wird eine Prävalenz von 20-30 % aller EO-Patienten angegeben, sodass sich unser Patientenkollektiv bewegt. [62]

6.11.6 Lid-Lag

70 % zeigten keinen Lid-Lag, während lediglich 30 % dieses Phänomen aufwiesen. In der Literatur, als von Graefe-Zeichen genannt, zeigen sich folgende Vordaten:

2000 ein Anteil von 59 %, 2012 46 %, sodass auch hier eine signifikante Reduktion zu vermerken ist bei lediglich 30 % 2019. [52]

6.11.7 Lidretraktion

48,3 % zeigen eine Lidretraktion, während 51,7 % nichts aufweisen. Durch den Zusammenhang mit

Lid-Lag und dem von Graefe-Zeichen kann auch hier eine signifikante Verbesserung vermerkt werden. [52]

6.11.8 Doppelbilder

53,3 % geben keine Doppelbilder an, 46,7 % erleben Doppelbilder.

51,7 % geben an keine Doppelbilder in Ruhe oder in Bewegung wahrzunehmen. 15 % gaben an intermittierende, 20 % inkonstante und 13,3 % konstant Doppelbilder wahrzunehmen.

Doppelbilder gaben 2000 49% der Patienten an, 2012 31,5% und 2019 38,3%. Hier konnte zwar eine Reduktion zur Gruppe von 2000 aber nicht zur Gruppe von 2012 gezeigt werden. [52]

6.11.9 Lidschwellung

Die meisten Patienten (43,3 %) weisen eine moderate Lidschwellung auf. Lediglich 6,7 % zeigen eine schwere Lidschwellung.

Hier zeigt sich im Vergleich zu Vordaten aus der Literatur auch eine signifikante Verbesserung dar: 2000 zeigten 75 % aller Patienten eine Lidschwellung auf, 2012 62 %. [52]

6.11.10 Lidrötung

33,3 % der Patienten zeigten eine Lidrötung. Beim Großteil der Patienten (66,7 %) lag keine Lidrötung vor.

In der Literatur werden Daten für die Prävalenz einer Lidrötung mit 40-60 % aller Patienten mit EO angegeben. [61] Hier zeigte sich eine signifikante Reduktion in Prävalenz von Lidrötung im Vergleich zu Vordaten.

6.11.11 Konjunktiva-Rötung

Der Großteil der Patienten (56,7 %) wies keine Konjunktiva-Rötung auf, (26,7 %) zeigten eine milde Rötung, während bei 16,7 % eine Rötung zu erkennen war.

In der Literatur wird die Prävalenz von Patienten mit Konjunktiva-Rötung mit 60-80 % aller Patienten mit EO angegeben, sodass auch hier ein signifikant kleinerer Anteil an Patienten unter einer Konjunktiva-Rötung litt. Die Konjunktiva-Rötung ist ein klassisches Symptom der EO, das häufig zu Leidensdruck führt. [61]

6.11.12 Chemosis

36,7 % aller Patienten zeigten eine Chemosis. Bei 63,3 % konnte keine Chemosis nachgewiesen werden. In der Literatur wird die Chemosis mit einer Prävalenz von 50-60 % bei Patienten mit EO angegeben, sodass eine signifikante Reduktion der Prävalenz in unserem Patientenkollektiv zu vermerken ist. Die Chemosis dient als Marker für Erkrankungsschwere und die entzündliche Aktivität der EO. [63]

6.11.13 Beschädigung des Sehnervs

Lediglich ein Patient (1,7 %) zeigt eine Atrophie des Sehnervs. 98,3 % zeigen einen normalen Sehnerv. Im Vergleich zu Vordaten aus der Literatur konnte eine signifikante Reduktion der Patienten mit einer Beschädigung des N. Sehnervs gezeigt werden:

Eine Beschädigung des Sehnervs zeigte sich 2000 in 21% der Patienten und 2012 in 3,9% der Patienten. [52] In der weiteren Literatur werden höhere Prävalenzen von 3-8% angegeben, die eine signifikante Reduktion in unserem Patientenkollektiv verdeutlichen. [64]

6.11.14 Visus

Der größte Teil der Patienten (80 %) hat einen unkorrigierten Visus von 0,8 oder besser. 20 % haben einen Visus kleiner als 0,8. Hier konnte keine signifikante Verbesserung zur Vordaten aus der Literatur gezeigt werden:

Ein Sehvermögen von <0,8 zeigte sich 2000 bei 28% der Patienten, 2012 bei 12,3% und 2019 bei 20%.

Hier konnte keine signifikante Verbesserung gezeigt werden. [52]

6.11.15 Choroidale Falten

Choroidale Falten zeigten 2000 0,6% der Patienten, 2012 0% und 2019 0,3%.

96,7 % zeigten keine choroidalen Falten. Lediglich 3,3 % wiesen choroidale Falten auf. [52]

6.11.16 Retrobulbäres Druckgefühl

51,7 % gaben ein retrobulbäres Druckgefühl an, im Gegensatz zu 48,3 %, die kein Druckgefühl wahrnahmen. In der Literatur werden Daten von um die 50 % angegeben, sodass sich hier kein signifikanter Unterschied zeigt. [53]

6.11.17 Schmerzen bei versuchter Bewegung

36,7 % gaben ein Schmerzgefühl bei versuchter Bewegung an, während 63,3 % keine Schmerzen empfanden. In der Literatur wird eine Prävalenz von Schmerzen bei versuchter Bewegung von um die 50 % angegeben, sodass eine signifikante Reduktion zu vermerken ist. [53]

6.11.18 Augentränen

53,3 % gaben an, dass ihre Augen vermehrt tränen, 46,7 % zeigten kein vermehrtes Augentränen. In der Literatur, als Epiphora angegeben, werden Prävalenzen von 25-50 % angegeben. Es ist eins der häufigsten Symptome von EO und eines unter dem Patienten mitunter besonders stark leiden. [54]

6.11.19 Lichtempfindlichkeit

56,7 % gaben an auf Licht überempfindlich zu reagieren, während 43,3 % das Phänomen verneinten.

Hier zeigt ein Überblick in der Literatur eine Prävalenz von 30-50 %. [55]

6.11.20 Trockene Augen

58,3 % gaben an trockene Augen zu haben, während 41,7 % nicht davon berichteten. In der Literatur wird eine Prävalenz von 60-85 % angegeben, sodass hier eine leicht-signifikante Reduktion zu sehen ist. [56]

6.11.21 Intraokulärer Druck

Der intraokuläre Druck liegt im Mittel bei 16,2 mmHg, der Median liegt bei 16. Das Minimum wird mit 16 mmHg angegeben, das Maximum bei 28 mmHg. Der Anteil an Patienten in unserem Kollektiv, die an einem erhöhten intraokulären Druck, größer > 21 mmHg, leiden liegt bei 0,083, deutlich unter der Prävalenz in der Literatur. In der Literatur wird eine Prävalenz von 9-24 % an Patienten mit erhöhtem intraokulärem Druck, ab 21 mmHg, angegeben. [56] [57] Hier konnte eine signifikante Reduktion der Prävalenz gesehen werden.

6.11.22 RAPD

5,0 % der Patienten zeigen eine RAPD, bei 95 % ist diese nicht-vorhanden.

In der Literatur wird eine Prävalenz von 8-10 % angegeben, sodass hier eine signifikante Reduktion zu sehen ist. Der RAPD ist eng mit der "Dysthyroid optic neuropathy" (DON) verknüpft, die eine schwere Verlaufsform der EO darstellt. Der RAPD stellt einen wichtigen prognostischen Indikator für eine asymmetrische Beteiligung des Sehnervs dar. Eine Abnahme in der Prävalenz im Patientenkollektiv lässt auf eine Abnahme der Prävalenz der Gesamtschwere der EO deuten. [58] [59]

6.11.23 Farbsehen

59 Patienten (98,3 %) wiesen ein normales Farbsehen auf. Lediglich ein Patient (1,7 %) zeigte ein abnormales Farbsehen.

Ein abnormales Farbsehen wiesen 2000 6% der Patienten auf, 2012 waren es 7,1% und 2019 nur noch 1,7%. Auch in der Literatur wird eine höhere Prävalenz angegeben von 5 %. [58] [60] Hier konnte eine signifikante Verbesserung gezeigt werden.

6.11.24 Orbitale Bestrahlung

Eine orbitale Bestrahlung als Vorbehandlung hatten 2000 9%, 2012 6% und 2019 6,7% der Patienten erhalten. Eine vorangegangene Augen-OP haben 2000 11% der Patienten, 2012 2% und 2019 1,6% der Patienten erhalten. In der Literatur wird eine orbitale Bestrahlung als Second-line-Therapie bei moderat-bis-schwerem Verlauf bei 15-25% angegeben. [60] Sodass der Anteil der vorbehandelten Patienten sich im Vergleich deutlich reduziert zeigt und eine signifikante Verbesserung gesehen wird. In der Literatur wird für vorangegangene Augen-OPs eine Prävalenz von 20-30 % angegeben, sodass auch hier eine signifikante Reduktion an Vorbehandlungen zu sehen ist. [65]

6.11.25 Lidschwellung

Eine Lidschwellung zeigten 2000 75% der Patienten, 2012 62% und 2019 63,3%. Hier konnte keine signifikante Änderung gezeigt werden. In der Literatur wird eine Prävalenz von 60 % angegeben. [61]

7. Zusammenfassung

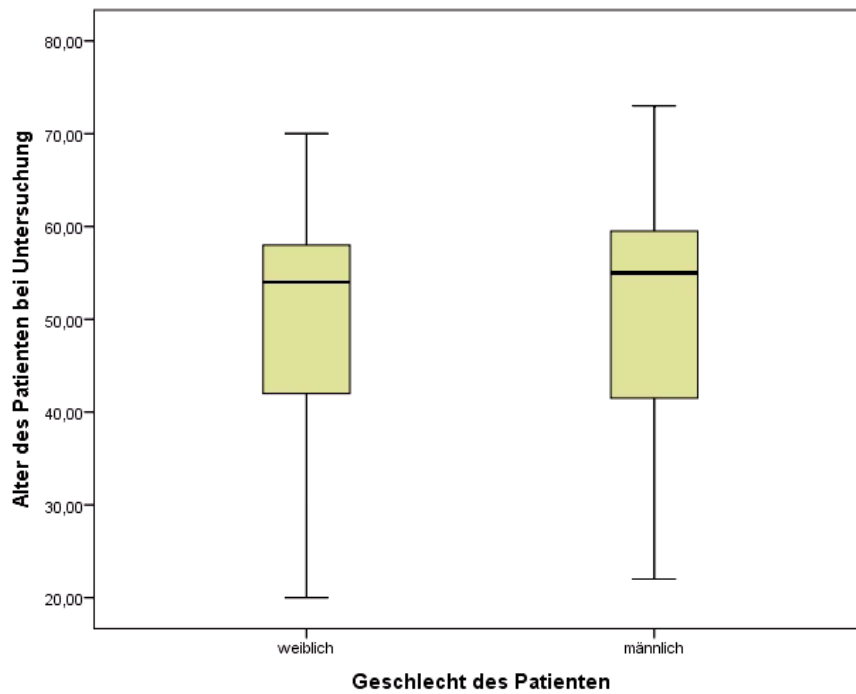
Die Erkrankung der Endokrinen Orbitopathie stellt sowohl für Patienten als auch für praktizierende Ärzte eine Herausforderung dar. Schnelle Erkennung des Krankheitsbildes, schnelle Überweisung an spezialisierte Zentren und der damit verbundene zügige Therapiebeginn sind essenziell für eine suffiziente Versorgung der Patienten. Anhand unseres Patientenkollektivs von 60 Patienten am Orbitazentrum sollte ein Eindruck der aktuellen Versorgungslage und Ausschnitt des klinischen Bildes von Patienten mit Endokriner Orbitopathie gegeben werden. Im Zeitraum vom 1. September bis zum 31. Dezember 2019 wurden alle neuvorstelligen unvorbehandelten Patienten ohne Vorbehandlung mit Endokriner Orbitopathie aufgenommen. Alle Patienten wurden endokrinologisch, ophthalmologisch und laborchemisch untersucht. Es wurde von mir ein Fragebogen entworfen, der die Parameter zur EO ausführlich erfragt. Die gesammelten Parameter wertete ich anonymisiert in einer „Statistical Package for the Social Sciences-Datei“ (SPSS-Datei) aus.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der PREGO-Vorstudien von 2000 und 2012 konnte eine Verbesserung hinsichtlich folgender Parameter gezeigt werden: eine Verbesserung der Versorgungslage hinsichtlich kürzerer Überweisungszeiträumen im Sinne einer Verkürzung der Dauer von Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung an einem spezialisierten Zentrum, sowie eine Abnahme in Schwere und Inzidenz der Erkrankung. Weitere Verbesserung konnte gesehen werden: Verringerung des Raucheranteils und damit Reduktion eines der wichtigsten prognostischen Risikofaktoren für Verlauf und Schwere der EO. Es konnte eine signifikante Reduktion der vorbehandelten Patienten mit einer Radioiodtherapie, einer Thyreidektomie und einer medikamentösen Vorbehandlung gezeigt werden. Generell hat sich der Anteil der vorbehandelten Patienten deutlich reduziert. Positiv zeigt sich auch, dass sich der Anteil, der Patienten, die Selen angeboten bekommen und eingenommen haben, sich deutlich vermehrt hat. Hinsichtlich ophthalmologischer Parameter konnte eine Verbesserung in einer Reduktion der kornealen Beteiligung, einer Abnahme in Katarakt, Proptosis, Lid-Lag, Lidretraktion, Lidschwellung, Lidrötung, konjunktivale Rötung, Chemosis, Beschädigung des Sehnervs, Schmerzen bei versuchter Bewegung, trockenen Augen, intraokulärem Druck, RAPD, Farbsehen, sowie orbitaler Bestrahlung als Vorbehandlung gezeigt werden.

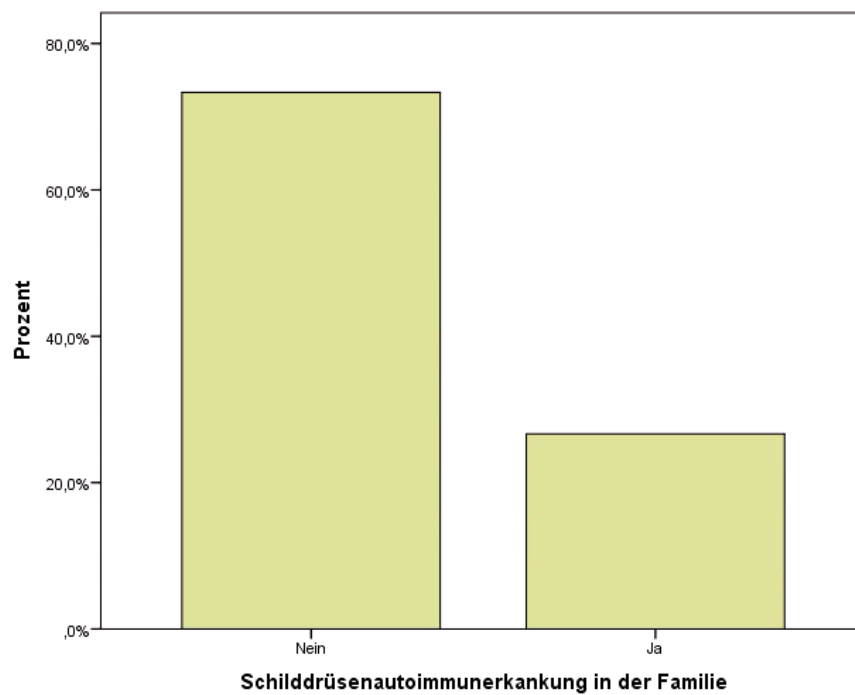
All diese Veränderungen zeigen eine verbesserte Versorgungslage von Patienten mit Endokriner Orbitopathie und lassen auf einen deutlichen Fortschritt in Diagnostik und Therapie von Endokriner Orbitopathie rückschließen.

8. Anhang

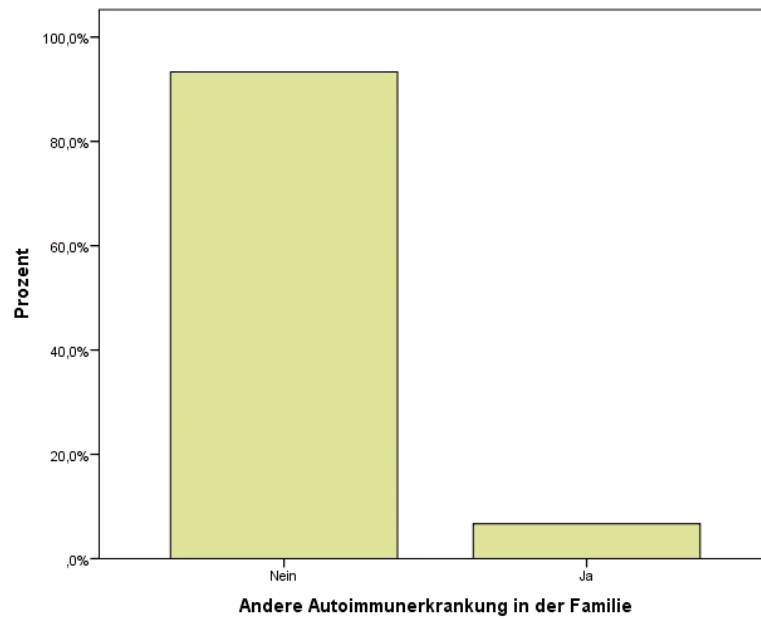
Alter der Patienten nach Geschlecht aufgeteilt



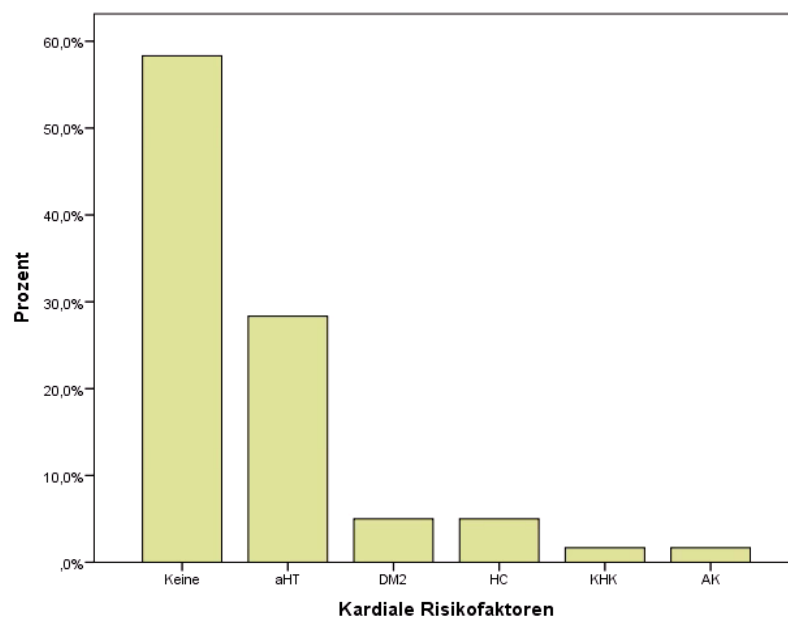
Schilddrüsenautoimmunerkrankung in der Familie in %



Andere Autoimmunerkrankungen in der Familie in %



Kardiale Risikofaktoren in %



aHT: arterielle Hypertonie

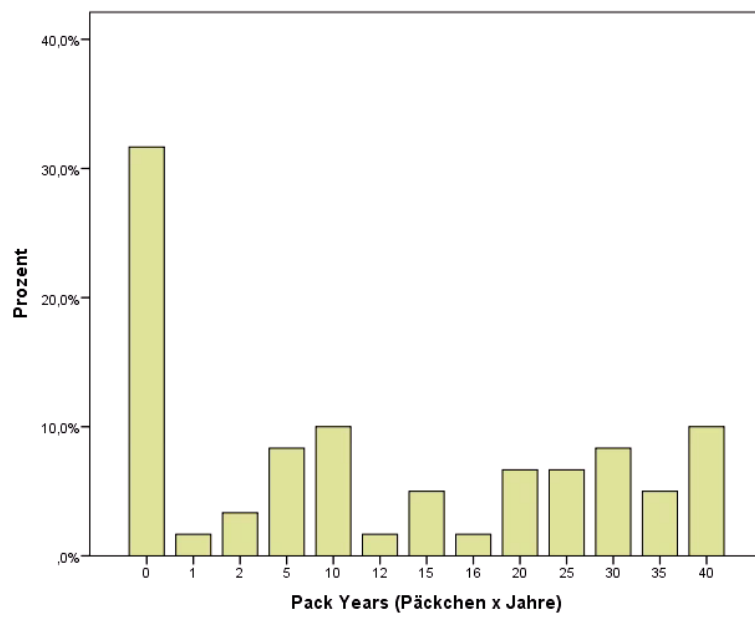
DM2: Diabetes mellitus Typ 2

HC: Hypercholesterinämie

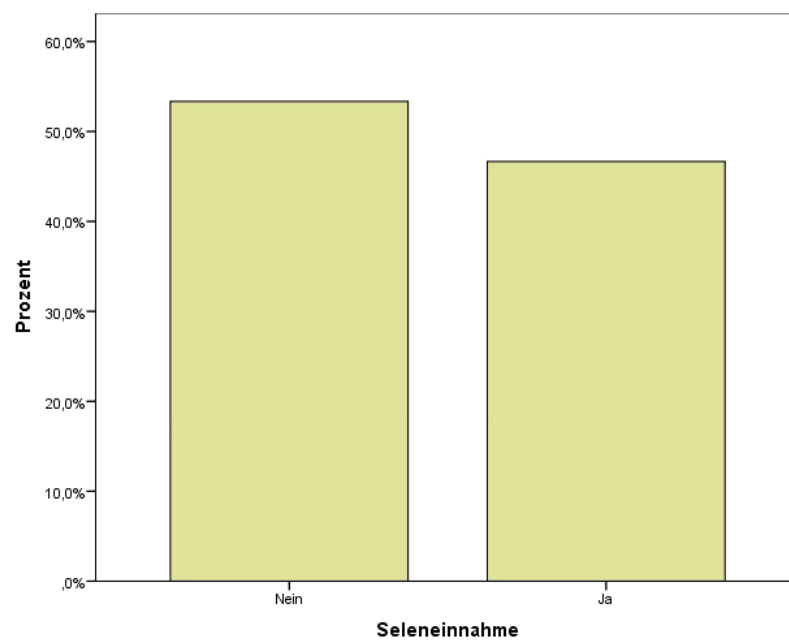
KHK: Koronare Herzkrankheit

AK: Atherosklerose

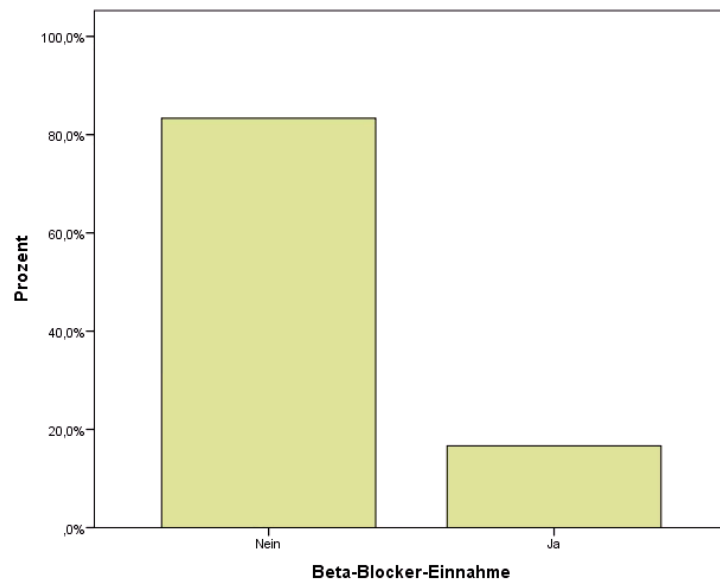
Pack years in %



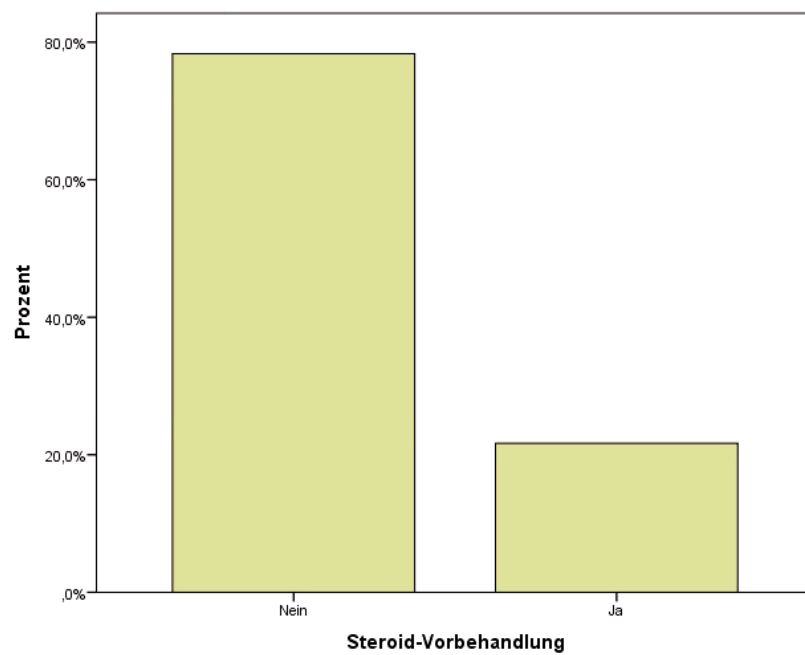
Seleneinnahme in % der Patienten



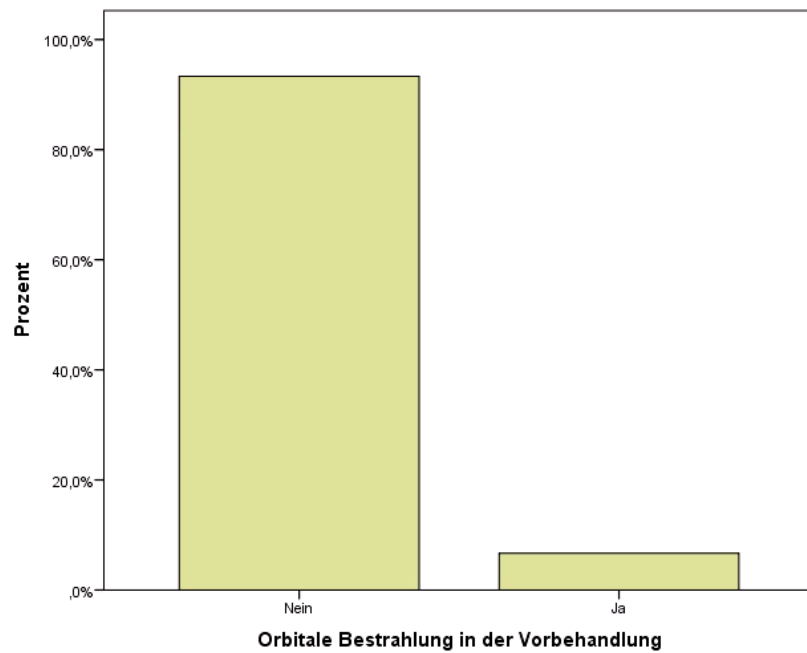
Beta-Blocker-Einnahme in % der Patienten



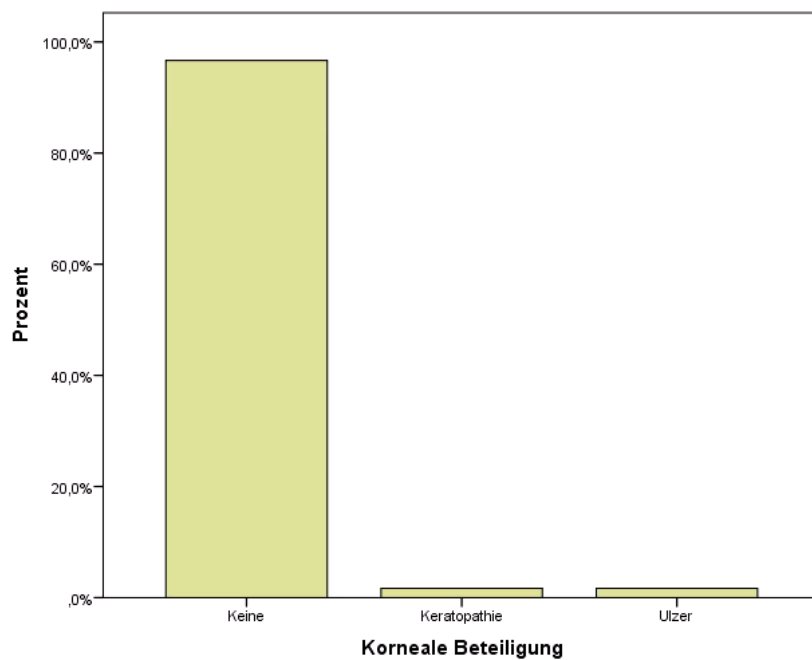
Steroid-Vorbehandlung in % der Patienten



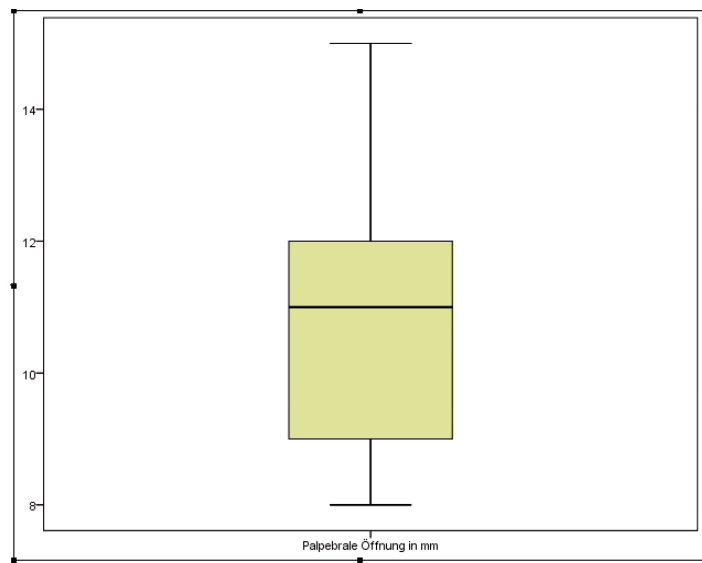
Orbitale Bestrahlung in der Vorbehandlung in % der Patienten



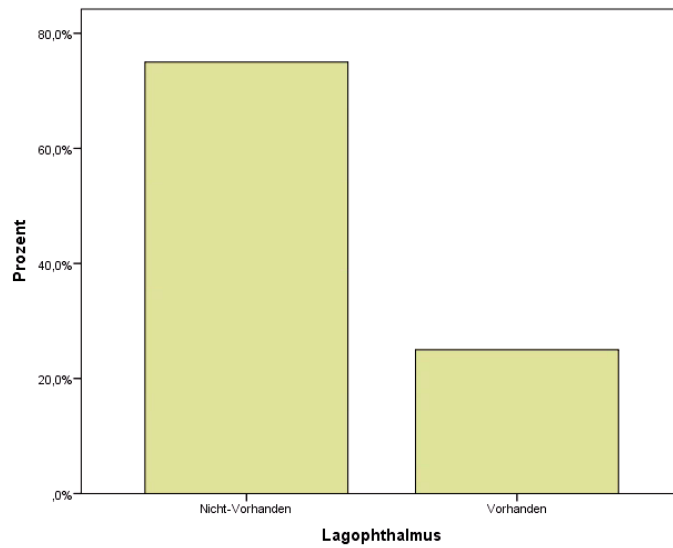
Korneale Beteiligung in % der Patienten



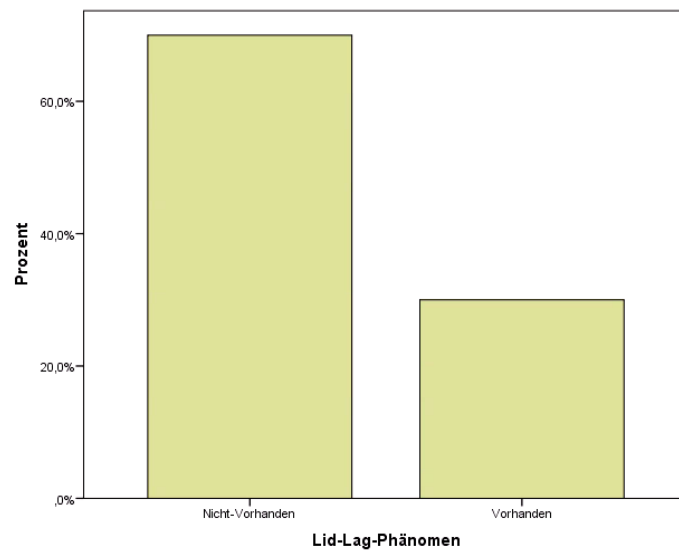
Palpebrale Öffnung in mm



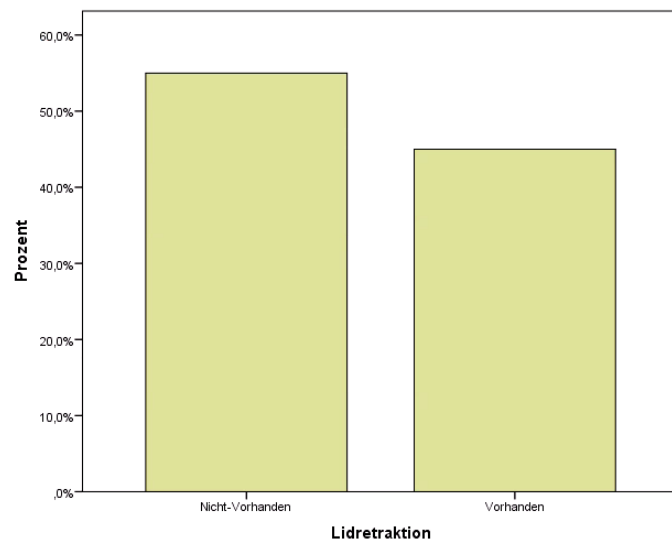
Lagophthalmus in % der Patienten



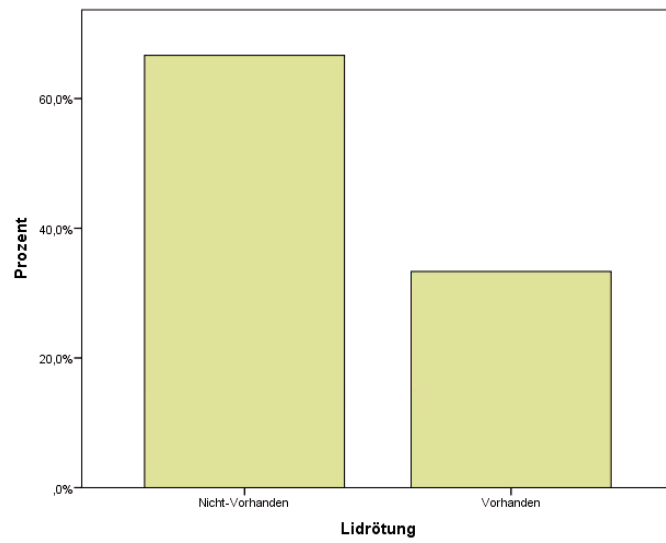
Lid-Lag-Phänomen in % der Patienten



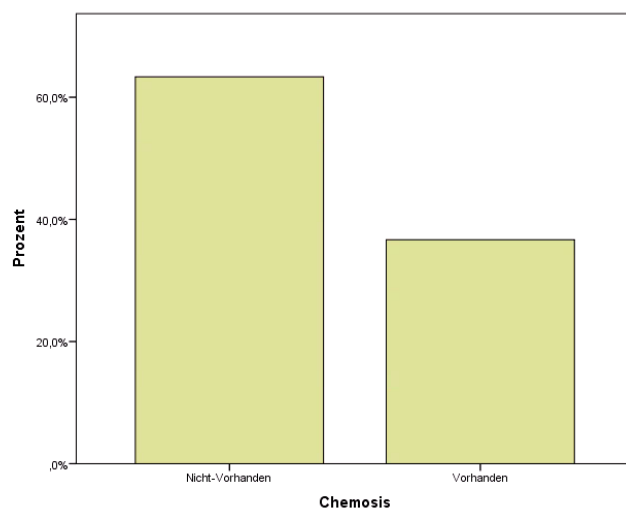
Lidretraktion in % der Patienten



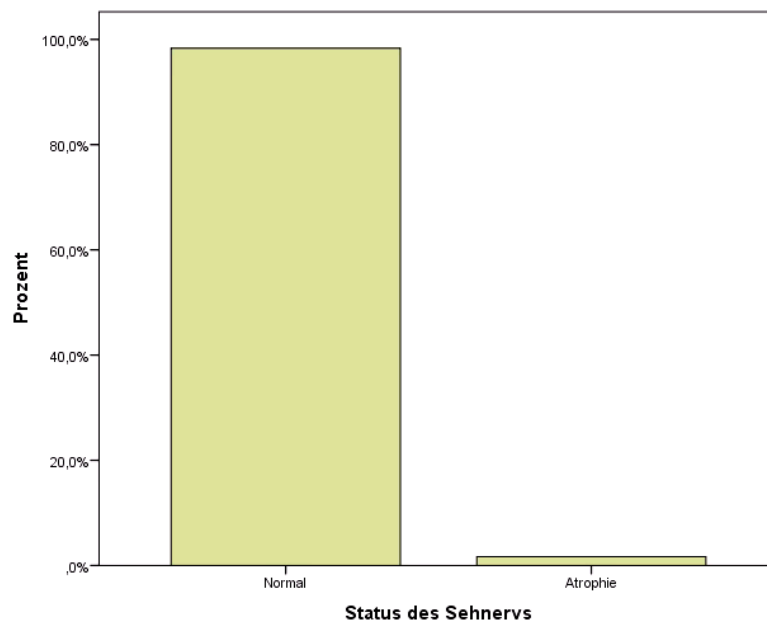
Lidrötung in % der Patienten



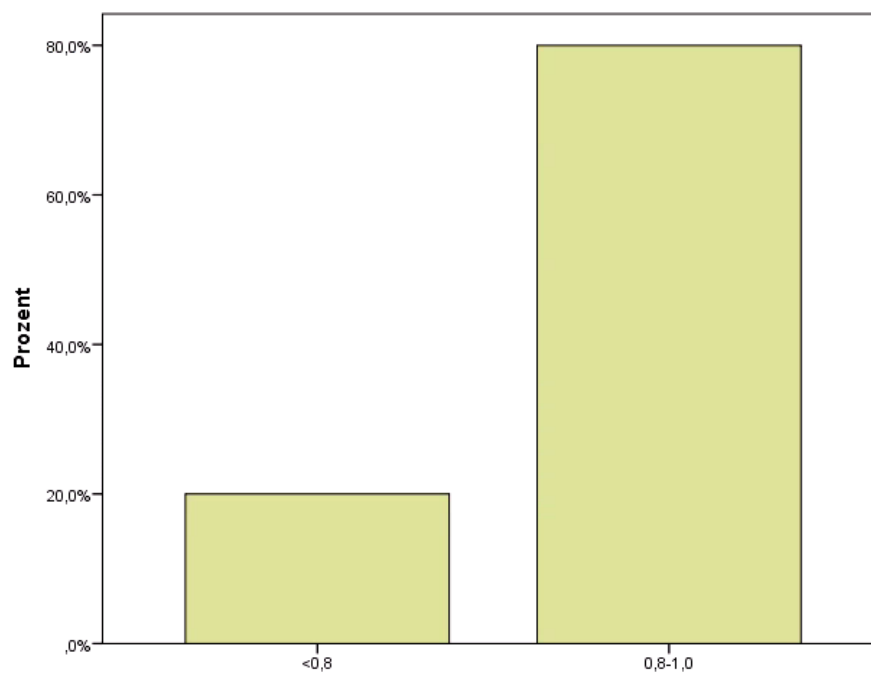
Chemosis in % der Patienten



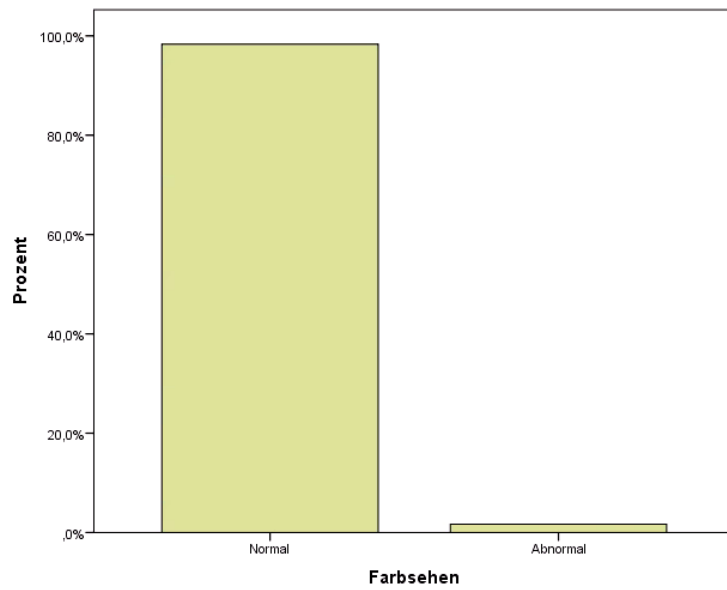
Status des Sehnervs in % der Patienten



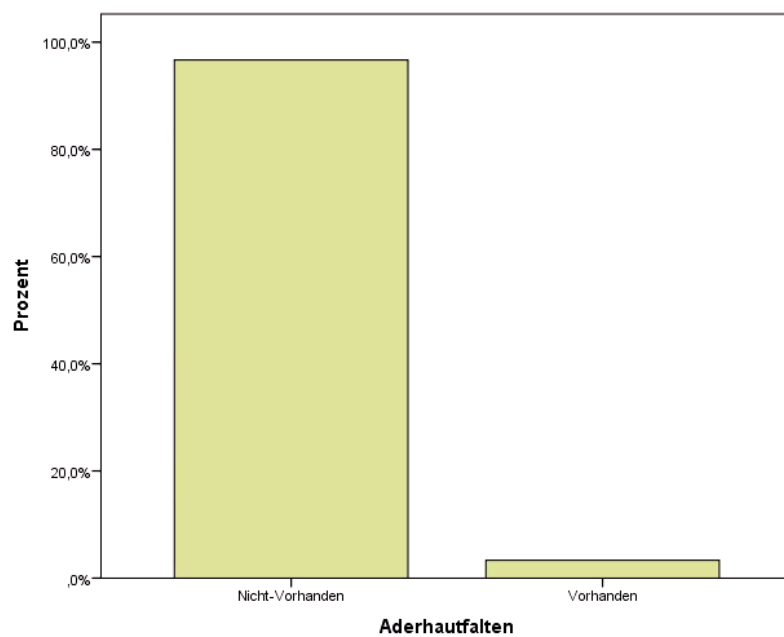
Sehvermögen in % der Patienten



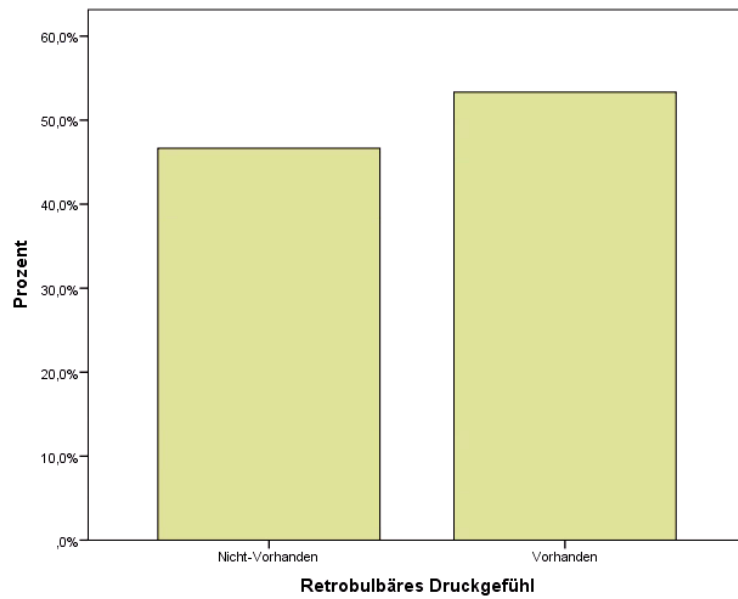
Farbsehen in % der Patienten



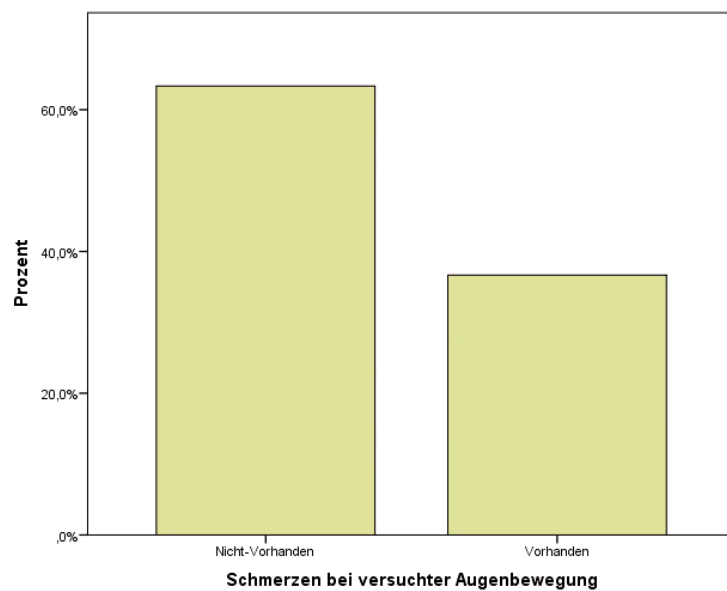
Aderhautfalten in % der Patienten



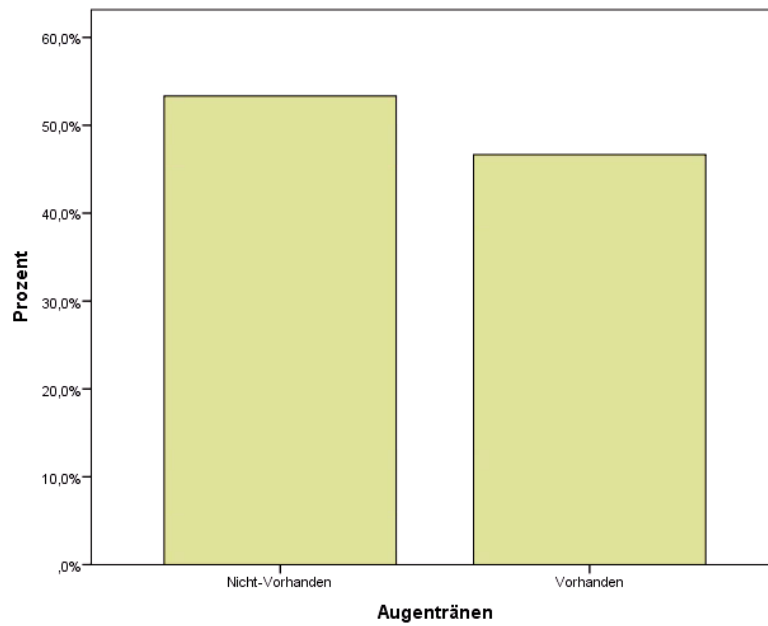
Retrobulbäres Druckgefühl in % der Patienten



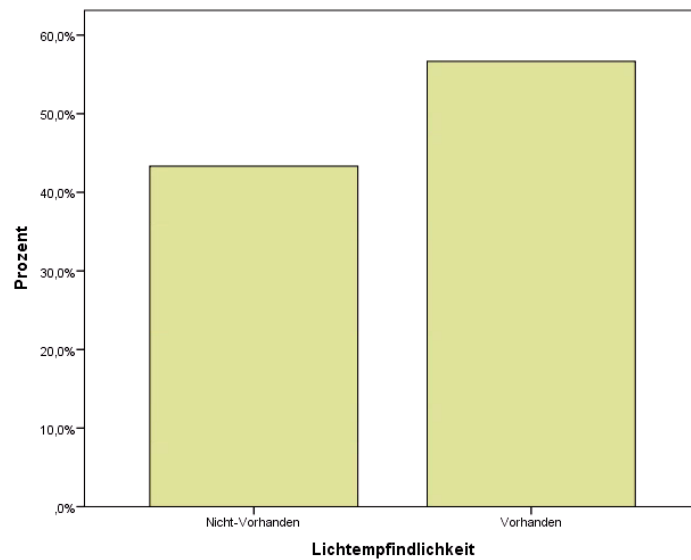
Schmerzen bei versuchter Augenbewegung in % der Patienten



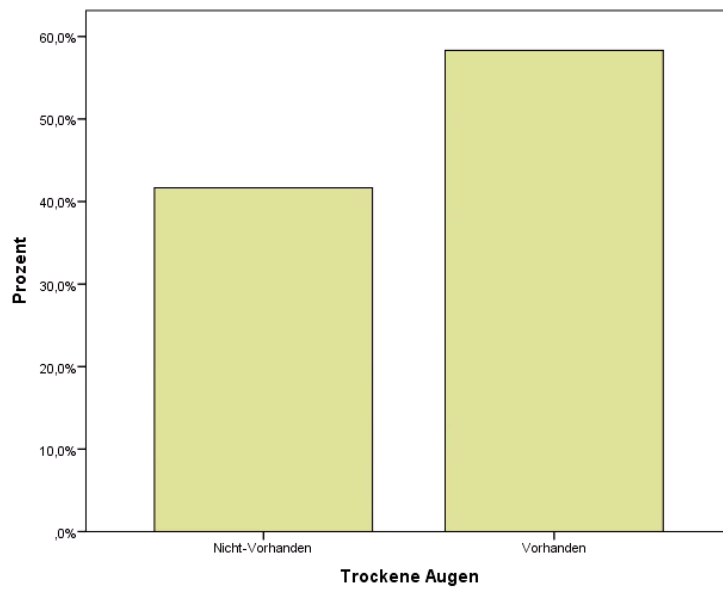
Augentränen in % der Patienten



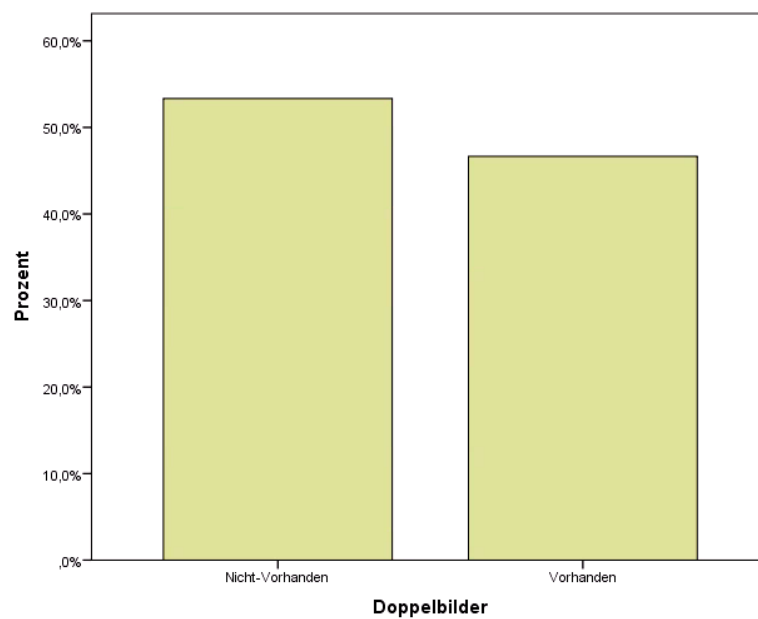
Lichtempfindlichkeit in % der Patienten



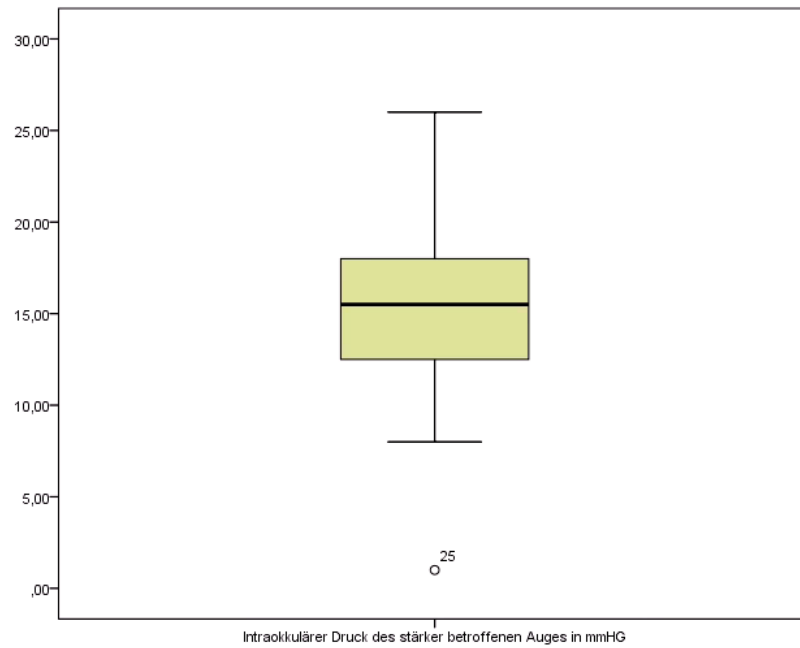
Trockene Augen in % der Patienten



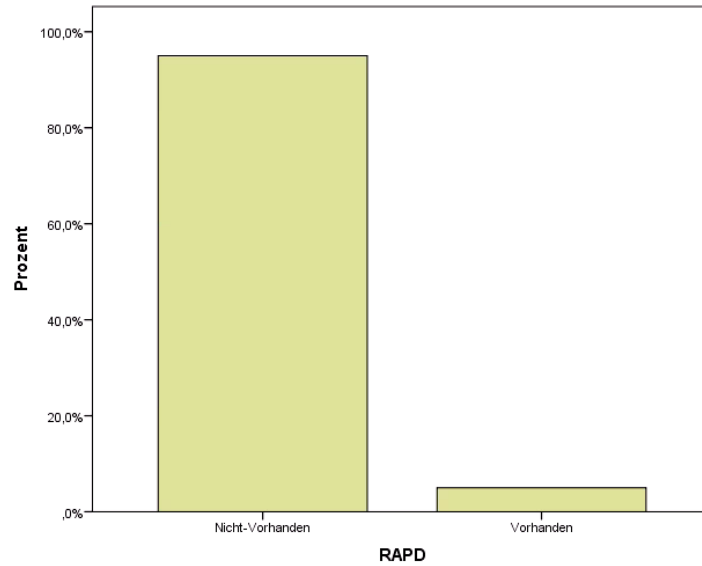
Doppelbilder in % der Patienten



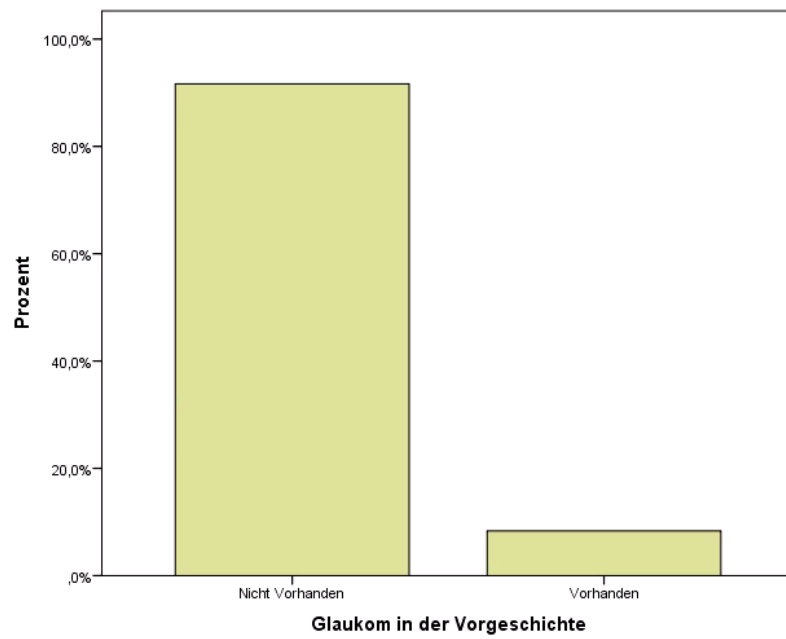
Intraokulärer Druck des stärker betroffenen Auges in mmHG



RAPD in % der Patienten



Glaukom in der Vorgeschichte in % der Patienten



9. Literaturverzeichnis

1. European Group of Graves, O., et al., *A questionnaire survey on the management of Graves' orbitopathy in Europe*. Eur J Endocrinol, 2006. **155**(2): p. 207-11.
2. Wiersinga, W.M., *The philosophy of Graves' ophthalmopathy*. Orbit, 2005. **24**(3): p. 165-71.
3. Doubleday, A.R. and R.S. Sippel, *Hyperthyroidism*. Gland Surg, 2020. **9**(1): p. 124-135.
4. Bartley, G.B., et al., *Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort*. Am J Ophthalmol, 1996. **121**(3): p. 284-90.
5. Kravets, I., *Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment*. Am Fam Physician, 2016. **93**(5): p. 363-70.
6. Urruts-Zavalia, J.A., et al., *The eye and the skin in endocrine metabolic diseases*. Clin Dermatol, 2016. **34**(2): p. 151-65.
7. Ponto, K.A. and G.J. Kahaly, *[Current management of endocrine orbitopathy]*. Med Klin (Munich), 2008. **103**(10): p. 717-30; quiz 729-30.
8. Hadecke, J. and U. Schneyer, *[Endocrinological findings in endocrine orbitopathy]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2005. **222**(1): p. 15-8.
9. Eckstein, A. and J. Esser, *[Endocrine orbit disorders. Pathogenesis, clinical presentation and examination, stage-dependent therapy]*. Ophthalmologe, 2003. **100**(10): p. 857-80.
10. Bartley, G.B., *The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota*. Trans Am Ophthalmol Soc, 1994. **92**: p. 477-588.
11. Cooper, D.S., *Antithyroid drugs*. N Engl J Med, 1984. **311**(21): p. 1353-62.
12. Bartalena, L., et al., *Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism*. N Engl J Med, 1989. **321**(20): p. 1349-52.
13. Nguyen, C.T. and J.H. Mestman, *Graves' hyperthyroidism in pregnancy*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2019. **26**(5): p. 232-240.
14. Decallonne, B., et al., *Graves Disease With Thyroid-Stimulating Hormone Receptor-Blocking Autoantibodies During Pregnancy*. Ann Intern Med, 2020.
15. G., H., *Innere Medizin, chapter Endokrine Orbitopathy*. 2012: Gerd Herold. 740-741.
16. Orgiazzi, J., *Pathophysiology*. 2007: p. 47-56.
17. Sorisky, A., et al., *Evidence of adipocyte differentiation in human orbital fibroblasts in primary culture*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(9): p. 3428-31.
18. Douglas, R.S., et al., *Increased generation of fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(1): p. 430-8.
19. Bahn, R., *The EUGOGO consensus statement on the management of Graves' orbitopathy: equally applicable to North American clinicians and patients*. Thyroid, 2008. **18**(3): p. 281-2.
20. Wiersinga, W.M., *Smoking and thyroid*. Clin Endocrinol (Oxf), 2013. **79**(2): p. 145-51.
21. Piantanida, E., et al., *Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in the XXI century*. J Endocrinol Invest, 2013. **36**(6): p. 444-9.
22. Baldeschi, L., et al., *Reactivation of Graves' orbitopathy after rehabilitative orbital decompression*. Ophthalmology, 2007. **114**(7): p. 1395-402.
23. Smith, T.J., *Pathogenesis of Graves' orbitopathy: a 2010 update*. J Endocrinol Invest, 2010. **33**(6): p. 414-21.
24. Kendall-Taylor, P. and P. Perros, *Clinical presentation of thyroid associated orbitopathy*. Thyroid, 1998. **8**(5): p. 427-8.
25. Ponto, K.A., et al., *Prevalence, Phenotype, and Psychosocial Well-Being in Euthyroid/Hypothyroid Thyroid-Associated Orbitopathy*. Thyroid, 2015. **25**(8): p. 942-8.
26. Drui, D., et al., *Graves' orbitopathy: Diagnosis and treatment*. Ann Endocrinol (Paris), 2018. **79**(6): p. 656-664.
27. DeGroot, L.J., *Diagnosis and Treatment of Graves' Disease*, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000: South Dartmouth (MA).

28. Bartalena, L., et al., *The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy*. Eur Thyroid J, 2016. **5**(1): p. 9-26.
29. Mourits, M.P., et al., *Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy*. Clin Endocrinol (Oxf), 1997. **47**(1): p. 9-14.
30. Bartalena, L., et al., *Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy*. Thyroid, 2008. **18**(3): p. 333-46.
31. Bartalena, L., et al., *Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO*. Eur J Endocrinol, 2008. **158**(3): p. 273-85.
32. Benker, G., G.J. Kahaly, and D. Reinwein, *What can the European Multicenter Trial on the treatment of Graves' disease with antithyroid drugs teach us about the course of thyroid-associated orbitopathy (TAO)? European Multicenter Trial Group*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1999. **107 Suppl 5**: p. S186-9.
33. Kahaly, G.J., et al., *2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism*. Eur Thyroid J, 2018. **7**(4): p. 167-186.
34. Kahaly, G.J., et al., *Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Selenium in Graves Hyperthyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2017. **102**(11): p. 4333-4341.
35. Eckstein, A.K., et al., *Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies*. Acta Ophthalmol Scand, 2004. **82**(3 Pt 1): p. 291-7.
36. Kahaly, G., et al., *[Recent interdisciplinary diagnosis and therapy of endocrine orbitopathy]*. Dtsch Med Wochenschr, 1997. **122**(1-2): p. 27-32.
37. Herold, G., *Innere Medizin*. 2012: p. 736-740.
38. Kahaly, G.J., *Polyglandular autoimmune syndromes*. Eur J Endocrinol, 2009. **161**(1): p. 11-20.
39. Vannucchi, G., et al., *Graves' orbitopathy activation after radioactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(9): p. 3381-6.
40. Salvi, M., et al., *Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study*. Eur J Endocrinol, 2007. **156**(1): p. 33-40.
41. Khanna, D., et al., *Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy*. Ophthalmology, 2010. **117**(1): p. 133-139 e2.
42. Drexhage, H.A., *Are there more than antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor that meet the eye in Graves' disease?* Endocrinology, 2006. **147**(1): p. 9-12.
43. Nash PT, F.T., *Tumor necrosis factor inhibitors*. Med J, 2005: p. 183:205-208.
44. Perros, P., et al., *PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012*. Br J Ophthalmol, 2015. **99**(11): p. 1531-5.
45. Tanda, M.L., et al., *Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(4): p. 1443-9.
46. Lazarus, J.H., *Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26**(3): p. 273-9.
47. Le Moli, R. *Type 2 diabetic patients with Graves' disease have more frequent and severe Graves' orbitopathy*. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2014. **55**(3): p. 222-4.
48. Pallarés-Carratalá, V., *Prevalence Rates of Arterial Hypertension According to the Threshold Criteria of 140/90 or 130/80 mmHg and Associated Cardiometabolic and Renal Factors: SIMETAP-HTN Study*. MDPI, 2023. **67**(4): p. 159-3.
49. Tamayo, T. *The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany*. Dtsch Arztebl Int., 2016. **48**(2): p:111-2.

50. Scheidt-Nave, C. *Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1)*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013. **88**(5): p. 133-2.
51. Buonfiglio, F. *Redox mechanisms in autoimmune thyroid eye disease*. Autoimmunity Reviews, 2024. **56**(3): p. 122-4.
52. Perros, P. *PREGO (Presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012*. BJO, 2015. **25**(3): p. 251-6.
53. Tanda, M. L. *Efficacy and Safety of Orbital Radiotherapy for Graves' Orbitopathy*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2012. **33**(4): p.152-8.
54. Bartalena, L. *Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy*. Frontiers in Endocrinology, 2020. **45**(3): p. 131-9.
55. Bello, O. M. *Graves' ophthalmopathy: the clinical and psychosocial outcomes of different medical interventions – a systematic review*. BMJ Open Ophthalmology, 2024. **23**(2): p.125-8.
56. Selter, J. *The relationship between Graves' ophthalmopathy and dry eye syndrome*. Dove medical press, 2014. **44**(3): p.182-4.
57. Da Silva, F. L. M. *Graves' orbitopathy: frequency of ocular hypertension and glaucoma*. Nature, 2008. **76**(4): p.101-3.
58. Pakdel, F. *Dysthyroid Optic Neuropathy*. EyeWiki, 2024. **43**(3): p.111-4.
59. Taylor, R. *TED-Related Glaucoma: Often Under the Radar and Underdiagnosed*. EyeNet Magazine, 2024. **77**(4): p.137-5.
60. Wiersinga, W. M. *Predictive score for the development or progression of Graves' orbitopathy in patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism*. Eur J Endocrinol 2018. **88**(2): p.621-643.
61. Gontarz-Nowa, K. *Current Knowledge on Graves' Orbitopathy*. J. Clin. Med., 2021. **44**(3): p.177-8.
62. Baeg, J. *Update on the surgical management of Graves' orbitopathy*. Front. Endocrinol., 2023. **75**(4): p.655-8.
63. Boddu, N. *Not All Orbitopathy Is Graves': Discussion of Cases and Review of Literature*. Front. Endocrinol., 2017. **67**(3):p.777-897.
64. Chan, L.L. *Graves Ophthalmopathy: The Bony Orbit in Optic Neuropathy, Its Apical Angular Capacity, and Impact on Prediction of Risk*. AJNR Am J Neuroradio.l, 2009, **26**(5):p.865-884.
65. Boulakh, L. *Nationwide Incidence of Thyroid Eye Disease and Cumulative Incidence of Strabismus and Surgical Interventions in Denmark*. JAMA Ophthalmol. 2022. **188**(4):p.738-877

