

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

Untersuchung des Einflusses ophthalmologischer, laborchemischer und
radiologischer Parameter bei der Erstvorstellung auf das Ansprechen der Therapie
der Dysthyreoiden Optikusneuropathie

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

Vorgelegt von

Paula Guckelsberger
aus Limburg an der Lahn

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 18.09.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	III
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	4
2.1 Dysthyreoider Optikusneuropathie.....	4
2.1.1 Epidemiologie.....	4
2.1.2 Anatomie	4
2.1.3 Pathogenese	7
2.1.4 Risikofaktoren.....	11
2.1.5 Klinik und Klassifikation.....	13
2.1.6 Diagnostik.....	14
2.1.7 Therapie und Prognose	17
3 Material und Methoden	22
3.1 Patientenkollektiv	22
3.2 Anamnese	22
3.3 Objektive/Ophthalmologische Befunde.....	23
3.4 Laborchemische Untersuchungen	24
3.5 Fundusfotografien.....	24
3.5.1 Auswertung der Fundusfotografien mit Vesselmap2®	24
3.5.2 Bewertungsgrundlagen Vesselmap2®[107]	29
3.6 CT und MRT	30
3.6.1 Vermessung der Muskelparameter.....	31
3.7 Datenerfassung und Einordnung	34
3.8 Statistische Auswertung	34
4 Ergebnisse	35
4.1 Patientenkollektiv.....	35
4.2 Beschreibende Statistik aller Patienten im akuten Stadium der DON sowie im Erkrankungsverlauf.....	36
4.3 Beschreibende Statistik Patienten aufgeteilt nach Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression.....	41
4.3.1 Alter	41
4.3.2 Geschlecht und Augenbeteiligung.....	41
4.3.3 Schilddrüsenerkrankung, Schilddrüsenfunktion und Aktivität der EO ..	42
4.3.4 Risikofaktoren Rauchen, Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus ..	44
4.3.5 Laborparameter im akuten Stadium der DON	46
4.3.6 Gesamtdosis der intravenösen Steroidtherapie.....	49
4.3.7 Diagnostikparameter 1 im akuten Stadium der DON.....	50
4.3.8 Diagnostikparameter 1 im Erkrankungsverlauf.....	51
4.3.9 Diagnostikparameter 2 im akuten Stadium der DON.....	52

4.3.10	Diagnostikparameter 3 im akuten Stadium der DON.....	53
4.3.11	Diagnostikparameter 2 im Erkrankungsverlauf.....	56
4.3.12	Diagnostikparameter 3 im Erkrankungsverlauf.....	59
4.3.13	Muskeldicke im CT im akuten Stadium der DON.....	60
4.3.14	Durchmesser der Vena ophthalmica im akuten Stadium der DON.....	62
4.3.15	Zentrale Gefäßäquivalente im akuten Stadium der DON	62
4.4	Beschreibende Statistik Patienten aufgeteilt nach Barrett's Index < 60% sowie Barrett's Index > 60%.....	63
4.4.1	Durchmesser der V. ophthalmica im CT bei akuter DON	63
4.4.2	Zentrale Gefäßäquivalente im akuten Stadium der DON	64
4.4.3	Zentrale Venenäquivalente prä- sowie postoperativ.....	65
5	Diskussion.....	66
5.1	Diskussion der Ergebnisse	67
5.1.1	Demographische Daten.....	67
5.1.2	Risikofaktoren.....	67
5.1.3	TSI-Wert.....	68
5.1.4	RAPD	69
5.1.5	Visuell evozierte Potentiale.....	69
5.1.6	Muskeldicke im CT	70
5.1.7	Durchmesser der V. ophthalmica im CT.....	71
5.1.8	Zentralvenenäquivalent (CRVE).....	72
5.1.9	Barrett's Index	72
5.2	Limitationen	73
6	Zusammenfassung	74
7	Literaturverzeichnis.....	76
8	Danksagung	82
9	Lebenslauf.....	83

Abkürzungsverzeichnis

DON	Dysthyreide Optikusneuropathie
EO	Endokrine Orbitopathie
CS	Kortikosteroide
OCT	Optische Kohärenztomographie
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
TSH	Thyreotropin
TRAK	Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper
TSI	Thyreoidea stimulierende Immunglobuline
TBII	Thyreotropin-Rezeptor bindende inhibitorische Immunglobuline
ft3	Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
IGF-1R	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor-1-Rezeptor
i.v.	intravenös
cAMP	zyklische Adenosinmonophosphatase
OR	Odds Ratio
DM	Diabetes mellitus
IDDM	Inulinabhängiger Diabetes mellitus
RAI	Radiojodtherapie
CAS	Clinical Activity Score
EOM	Extraokuläre Muskulatur
VEP	Visuell evoziertes Potential
RAPD	Relatives afferentes Pupillendefizit
CRAE	Zentrales retinales Arterien Äquivalent
CRVE	Zentrales retinales Venen Äquivalent

AVR	Arterien-Venen-Ratio
TIRM	Turbo inversion recovery magnitude
STIR	Short-tau inversion recovery
HNO	Hals-Nasen-Ohren
EUGOGO	European Group on Graves' Orbitopathy
%	Prozent
et al.	et alia
Vs.	versus

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Lage der äußeren Augenmuskeln, rechtes Auge, Ansicht von kranial ...	5
Abbildung 2: Sagittalschnitt durch die rechte Orbita, Ansicht von medial	7
Abbildung 3: Screenshot einer Fundusaufnahme eines rechten Auges.....	25
Abbildung 4: Screenshot einer Fundusaufnahme mit Markierung der Papille des rechten Auges.....	25
Abbildung 5: Screenshot einer Fundusaufnahme mit Markierung der Gefäßquelle des rechten Auges.....	26
Abbildung 6: Screenshot einer Fundusaufnahme mit venöser Gefäßmarkierung eines rechten Auges.....	27
Abbildung 7: Screenshot einer Fundusaufnahme mit venöser und arterieller Gefäßmarkierung eines rechten Auges	28
Abbildung 8: Screenshot einer Fundusaufnahme mit Berechnung der Gefäßparameter eines rechten Auges	28
Abbildung 9: CT-Bild eines Schädels in der Frontalebene: keine wesentliche Vergrößerung der Augenmuskulatur.....	31
Abbildung 10: CT-Bild eines Schädels in der Frontalebene: massiv vergrößerte Augenmuskulatur beidseitig.....	31
Abbildung 11: CT-Bild einer rechten Augenhöhle in der Frontalebene mit Durchmesser der Augenmuskulatur.....	32
Abbildung 12: Horizontaler Durchmesser der gesamten Augenhöhle.....	32
Abbildung 13: Vertikaler Durchmesser der Augenhöhle	33
Abbildung 14: Geschlechterverteilung bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression	42
Abbildung 15: Clinical Activity Score bei Steroidtherapie	43
Abbildung 16: Clinical Activity Score bei Steroidtherapie + Notfalldekompression ...	43
Abbildung 17: Risikofaktor Rauchen bei Steroidtherapie	44
Abbildung 18: Risikofaktor Rauchen bei Steroidtherapie + Notfalldekompression....	45
Abbildung 19: TSI-Wert bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression	47
Abbildung 20: ROC-Kurve für die Bestimmung des TSI Cut-off-Wertes	48
Abbildung 21: Gesamtdosis intravenöse Steroide bei Steroidtherapie und Steroidtherapie + Notfalldekompression	49
Abbildung 22: Augenmotilität im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie.....	55
Abbildung 23: Augenmotilität im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie + Notfalldekompression	55
Abbildung 24: Clinical Activity Score im akuten Stadium der DON sowie im Therapieverlauf bei Steroidtherapie	58
Abbildung 25: Clinical Activity Score im akuten Stadium der DON sowie im Therapieverlauf bei Steroidtherapie + Notfalldekompression.....	58
Abbildung 26: Muskeldicke im CT im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie	61
Abbildung 27: Muskeldicke im CT im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie + Notfalldekompression	61
Abbildung 28: Durchmesser der V. ophthalmica im CT im akuten Stadium der DON bei Barrett's Index < 60% sowie Barrett's Index > 60%.....	63
Abbildung 29: Zentrale Venenäquivalente im akuten Stadium der DON bei Barrett's Index < 60% sowie Barrett's Index > 60%.....	64
Abbildung 30: Zentrale Venenäquivalente präoperativ und postoperativ bei Barrett's Index < 60% sowie Barrett's Index > 60%.....	65

Tabelle 1: Clinical Activity Score [56]	13
Tabelle 2: EUGOGO Klassifikation[56]	14
Tabelle 3: Patientenkollektiv mit Geschlecht, Schilddrüsenerkrankung, Schilddrüsenfunktion, Aktivitätsgrad der EO, Rauchanamnese, Begleiterkrankungen und betroffenem Auge der DON	36
Tabelle 4: Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung der laborchemischen Parameter bei DON	37
Tabelle 5: Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung der laborchemischen Parameter im Therapieverlauf.....	37
Tabelle 6: Häufigkeiten von subjektiven sowie objektiven Symptomen bei Vorliegen der DON sowie im Verlauf aufgeteilt nach Orbitae.....	38
Tabelle 7: Diagnostikparameter im akuten Stadium der DON.....	39
Tabelle 8: Diagnostikparameter im Erkrankungsverlauf.....	40
Tabelle 9: Altersverteilung bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression	41
Tabelle 10: Geschlechterverteilung und Augenbeteiligung bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression	41
Tabelle 11: Verteilung der Schilddrüsenerkrankung, Schilddrüsenfunktion und der Aktivität der EO bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression	42
Tabelle 12: Risikofaktoren aufgeteilt nach Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression	44
Tabelle 13: Laborparameter im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression	46
Tabelle 14: TSI Cut-off-Wert mit entsprechenden Messwerten.....	48
Tabelle 15: Gesamtdosis der intravenösen Steroide bei Steroidtherapie und Steroidtherapie + Notfalldekompression	49
Tabelle 16: Diagnostikparameter 1 im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Dekompression.....	50
Tabelle 17: Diagnostikparameter 1 im Erkrankungsverlauf bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression	51
Tabelle 18: Diagnostikparameter 2 im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression	53
Tabelle 19: Diagnostikparameter 3 im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression	54
Tabelle 20: Vergleich der Häufigkeit von pathologischen Blickfeldern bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression im akuten Stadium der DON.....	56
Tabelle 21: Diagnostikparameter 2 Erkrankungsverlauf bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression	57
Tabelle 22: Diagnostikparameter 3 im Erkrankungsverlauf bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression	60
Tabelle 23: Muskeldicke im CT im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression	60
Tabelle 24: Durchmesser der V. ophthalmica im CT im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression.....	62
Tabelle 25: Zentrale Gefäßäquivalente im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression.....	62
Tabelle 26: Durchmesser der V. ophthalmica im CT bei Barrett's Index < 60% sowie Barrett's Index > 60%.....	63
Tabelle 27: Zentrale Gefäßäquivalente im akuten Stadium der DON bei Barrett's Index < 60% sowie Barrett's Index > 60%.....	64

1. Einleitung

Die dysthyreoider Optikusneuropathie (DON) ist eine der gefürchtetsten Manifestationen der Endokrinen Orbitopathie (EO), einer autoimmunen Orbitaerkrankung. [1-5] Die EO ist die häufigste extrathyreoidale Manifestation des Morbus Basedow. [2, 6] In seltenen Fällen kann sie auch bei Patienten mit (der ebenfalls autoimmun ausgelösten) Hashimoto-Thyreoiditis oder ganz ohne Assoziation mit einer Schilddrüsenerkrankung auftreten. Typischerweise manifestiert sich die EO in engem zeitlichem Zusammenhang von 6 Monaten vor bis 12 Monate nach Erstdiagnose der Schilddrüsenerkrankung. [6] Die enge klinische Assoziation zwischen autoimmuner Hyperthyreose und Orbitopathie deutet darauf hin, dass das für diese verschiedenen Erkrankungen verantwortliche Antigen von der Schilddrüse und den orbitalen Geweben relevante Ähnlichkeiten aufweist. Die Krankheit hat eine selbstlimitierende aktive Phase, die normalerweise 18 bis 24 Monate dauert und langsam abklingt, gefolgt von einer inaktiven (statischen) Phase. In der aktiven Phase bestimmen Entzündungen, die Ansammlung von Glykosaminoglykanen und ein erhöhter Fettgehalt die Gewebeausdehnung innerhalb der relativ festen Platzverhältnisse der knöchernen Orbita. [2] Klinisch repräsentiert sich die EO in ihrer aktiven Phase mit typischen Symptomen, welche anhand des Clinical Activity Scores (CAS) beurteilt werden können. Zeichen und Symptome des CAS umfassen peribulbäre Schmerzen, spontan und/oder bei Augenbewegungen, Liderythem, Bindehauthyperämie, Lidschwellung, Chemosis, Karunkel und/oder Plica-Schwellung. [6]

5-8% der Patienten mit EO entwickeln eine DON. [4, 7] Charakterisiert wird die DON durch direkte Kompression des Sehnervs, durch Überdehnung des Sehnervs bei massivem Exophthalmus und/oder Fettprolaps durch den Canalis nervi optici. [1, 6] Über 90% der DON-Fälle sind auf eine Vergrößerung der extraokulären Muskulatur zurückzuführen, der Rest wird durch eine Dehnung des Sehnervs ohne Kompression verursacht. [7]

Klinische Merkmale der DON können eine Verringerung des zentralen Sehvermögens und des Farbsehens, ein relatives afferentes Pupillendefizit und/oder ein Ödem der Papille sowie Gesichtsfelddefekte, bis hin zum tiefgreifenden Sehverlust umfassen. Durch die Vergrößerung der extraokulären Muskulatur sind eine eingeschränkte Beweglichkeit und eine venöse Stauung des Weichgewebes

üblich. [5, 7] Gesichtsfelder und optische Kohärenztomographie (OCT) helfen bei der Bestätigung der Diagnose, während CT- oder MRT-Scans eine apikale Kompression des Sehnervs oder eine Proptosis mit Dehnung des Sehnervs zeigen.

Die Standardtherapie umfasst intravenöse Kortikosteroide (CS) mit partiellem Ansprechen in den meisten Fällen, aber häufigen Rückfällen während des Ausschleichens. [8] Die Vorteile der neueren biologischen zielgerichteten Therapie sind bisher noch nicht ganz klar. Veröffentlichungen zum Einsatz dieser Wirkstoffe zur Behandlung von DON bestehen größtenteils aus Fallberichten und kleinen Fallserien. Chang S et al. zeigen in ihrer Studie, dass Rapamycin die Parameter Sehschärfe, Farbsehen und Gesichtsfelder bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf intravenöse CS und maximaler chirurgischer Dekompression verbessert. [9] In einer retrospektiven Studie von Ayabe et al. wird festgestellt, dass Adalimumab, ein monoklonaler Anti-TNF- α -Antikörper, die Entzündung bei aktiver endokriner Orbitopathie signifikant verbessert, allerdings nur bei Patienten mit einem hohen Entzündungsindex zu Studienbeginn. [10] Teprotumumab, ein monoklonaler Anti-IGF-1R-Antikörper, zeigt positive Auswirkungen bei der Reduzierung der Proptosis als auch des Clinical Activity Scores. [11]

Kommt es trotz Gabe von intravenösen CS zu keiner Besserung oder sogar zur Verschlechterung der DON kommt häufig eine orbitale Dekompressionsoperation in Frage. [5, 7, 12] Eine Operation bei DON soll das Weichteilvolumen der Augenhöhle verringern und/oder das Knochenvolumen erweitern, um den Sehnerv an der Augenhöhlspitze zu dekomprimieren. Fett kann an jeder Stelle innerhalb der Augenhöhle entfernt werden und die knöcherne Ausdehnung kann entlang jeder Augenhöhlenwand erfolgen. Die inferomediale Wand reicht tiefer in die Augenhöhlspitze hinein und stellt im Allgemeinen den ersten Ansatz zur Dekomprimierung der Augenhöhlspitze dar, obwohl eine tiefe Knochenentfernung in der Seitenwand und/oder reine Fettentfernung auch die Augenhöhlspitze dekomprimieren kann. Es werden mehrere Zugänge zur medialen Wand beschrieben, darunter der transantrale, der transkutane, der endonasale und der transkarunkuläre Zugang. [2] In seltenen Fällen kann jedoch trotz vollständiger Therapie ein dauerhafter Sehverlust durch eine DON auftreten. [7]

Zu den Risikofaktoren zur Entstehung einer DON zählen ein fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, Rauchen, Diabetes mellitus sowie hohe TSH-Rezeptor-Antikörper Spiegel. [7]

Die DON ist eine multifaktorielle Entität, deren Diagnose aufgrund ihres frühen subklinischen Stadiums, des Vorhandenseins von Störfaktoren und alternativen Ursachen für den Sehverlust bei einer EO äußerst schwierig ist. [1, 13] Eine gründliche Bewertung der DON und eine anschließende rechtzeitige Behandlung ist entscheidend, um eine dauerhafte Erblindung zu vermeiden. [1] Da die Beurteilung und Behandlung der DON noch immer kontrovers diskutiert werden, muss der Krankheitsverlauf noch besser verstanden und die diagnostischen Kriterien für dieses Syndrom evaluiert und verbessert werden. [14]

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war zu prüfen, ob relevante Unterschiede im Erkrankungsverlauf zwischen Patienten, welche alleine durch eine Steroidtherapie behandelt wurden und Patienten, welche zusätzlich eine Dekompressionsoperation erhielten, bestehen. Außerdem sollte geprüft werden ob bei Patienten mit dickeren Muskeln im Vergleich zum orbitalen Fett zur Entlastung des Sehnervs häufiger eine knöcherne Dekompressionsoperation durchgeführt werden muss, als bei solchen mit dünnen Muskeln. Weiterhin sollte im zweiten Teil der Arbeit analysiert werden, ob ein Zusammenhang bei Patienten mit dickeren Muskeln im Vergleich zum orbitalen Fett und einem erhöhten intraorbitalen Druck besteht. Der intraorbitale Druck wird in der vorliegenden Arbeit indirekt durch Bestimmung der Retinalen Venen Äquivalente und durch Messung des Kalibers der Vena ophthalmica geschätzt.

1 Literaturdiskussion

1.1 Dysthyreioide Optikusneuropathie

1.1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der EO in der Allgemeinbevölkerung wird auf 16 Frauen bzw. 3 Männer pro 100 000 im Jahr geschätzt. [6] Etwa jeder fünfte von 100 Patienten mit einer EO entwickelt eine DON. [1] Während vor allem Frauen 3-4-mal häufiger von einer Endokrinen Orbitopathie betroffen sind als Männer, ist es jedoch das männliche Geschlecht welches öfter einen schwerwiegenderen Verlauf aufweist und somit eine DON entwickelt. [1, 6] Das Durchschnittsalter bei Patienten mit einer EO beträgt 40-50 Jahre.[6] Bei Patienten mit einer DON zeigt sich ein Durchschnittsalter von 61 Jahren und eine spätere Manifestation der Erkrankung. [2]

1.1.2 Anatomie

1.1.2.1 Knöcherner Aufbau der Orbita

Die Orbita ist pyramidenförmig aufgebaut und besteht aus sieben verschiedenen Knochen. Das Os frontale begrenzt die Orbita nach kranial und bildet das „Orbitadach“. Nach kaudal wird der „Orbitaboden“ durch das Os palatinum, Os zygomaticum und die Maxilla gebildet. Medial befinden sich das Os lacrimale, Os ethmoidale, Ala minor des Os sphenoidale, Os frontale und die Maxilla. Lateral wird die Orbita durch das Os zygomaticum und Ala major des Os sphenoidale begrenzt. Dorsal der Orbita befindet sich das Os zygomaticum. [15]

1.1.2.2 Gefäßversorgung der Orbita

Die arterielle Versorgung der Orbita erfolgt ausschließlich über Äste der A. ophthalmica, welche kurz über dem Sinus cavernosus abzweigt und durch den Canalis opticus in die Orbita eintritt.

Der venöse Abfluss wiederum erfolgt über verschiedene Zuflüsse in die V. ophthalmica superior und V. ophthalmica inferior, welche dann in den Sinus durae matris des Gehirns münden. [15, 16]

1.1.2.3 Innervation der Orbita

Das Auge wird durch sensible, sympathische und parasymphatische Nerven innerviert. Sensibel innerviert der N.maxillaris das Unterlid und der N.opthalmicus das restliche Auge. Die sympathische Versorgung findet über das Ganglion cervicale superius statt. Parasympathisch wird das Auge über das Ganglion ciliare und das Ganglion pterygopalatinum versorgt. [15]

1.1.2.4 Muskulatur der Orbita

1.1.2.4.1 Äußere Augenmuskeln

Die Bewegung des menschlichen Auges wird durch sechs verschiedene extraokuläre Muskeln gesteuert, darunter der M. rectus superior, M. rectus inferior, M. rectus lateralis, M. rectus medialis, M. obliquus superior und der M. obliquus inferior. Die vier Rektusmuskeln sind physiologischerweise ungefähr 40mm lang und 10mm breit. [16]

Die motorische Innervation des M.rectus superior, M. rectus inferior, M. rectus medialis und M. obliquus inferior erfolgt über den N. oculomotorius. Der M. rectus lateralis wird durch den N. abducens und der M. obliquus superior durch den N. trochlearis innerviert. [15]

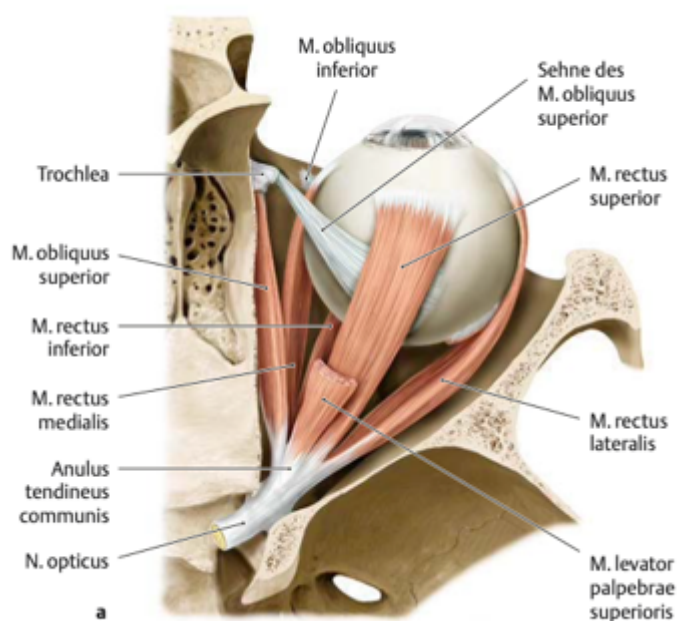


Abbildung 1: Lage der äußeren Augenmuskeln, rechtes Auge, Ansicht von kranial [17]

1.1.2.4.2 Innere Augenmuskeln

Die inneren Augenmuskeln bestehen aus glatter Muskulatur und sind für die Pupillenweite und die Akkommodation des Auges zuständig. Zu ihnen zählen der M. sphinkter pupillae, der M. dilatator pupillae und der M. ciliaris. Funktion des M. sphinkter pupillae ist die Miosis, also die Engstellung der Pupille bei Nahakkommodation oder starkem Lichteinfall. Innerviert wird dieser Muskel hauptsächlich durch die parasympathischen Fasern des N. oculomotorius. Der M. dilatator ist im Gegensatz dazu für die Mydriasis, also die Weitstellung der Pupille bei Dunkelheit zuständig, um eine bessere Belichtung der Retina zu gewährleisten. Die Innervation erfolgt über den Sympathikus. Der M. ciliaris ist für die Nahakkommodation des Auges zuständig. Während der M. ciliaris kontrahiert, werden die Zonulafasern des Auges entspannt, sodass die Linsenkrümmung (und damit die Brachkraft) zunimmt. Wie auch der M. sphinkter pupillae wird auch der M. ciliaris durch parasympathische Fasern des N. oculomotorius versorgt. [15]

1.1.2.5 Nervus Opticus

Der Nervus Opticus ist der Nerv, der dem Sehen dient. Er wird von Fortsätzen des 3. Neurons der Sehbahn (=Ganglienzellen der Netzhaut) gebildet. Nachdem sich die Axone der Ganglienzellen der Netzhaut zum N. opticus vereinigt haben, verlässt dieser die Netzhaut durch die Papilla nervi optici und durchquert den Anulus tendinosus communis und tritt durch den Canalis opticus in die mittlere Schädelgrube ein. Dort zieht er weiter zum Chiasma opticum, wo die temporalen Teile der einen Seite mit den nasalen (kreuzenden) Teilen der Gegenseite gemeinsam als Tractus opticus weiter zum Corpus geniculatum laterale ziehen und verschaltet werden. Als Radiatio optica endet der Nerv in seinem Zielorgan, der primären Sehrinde. [15]

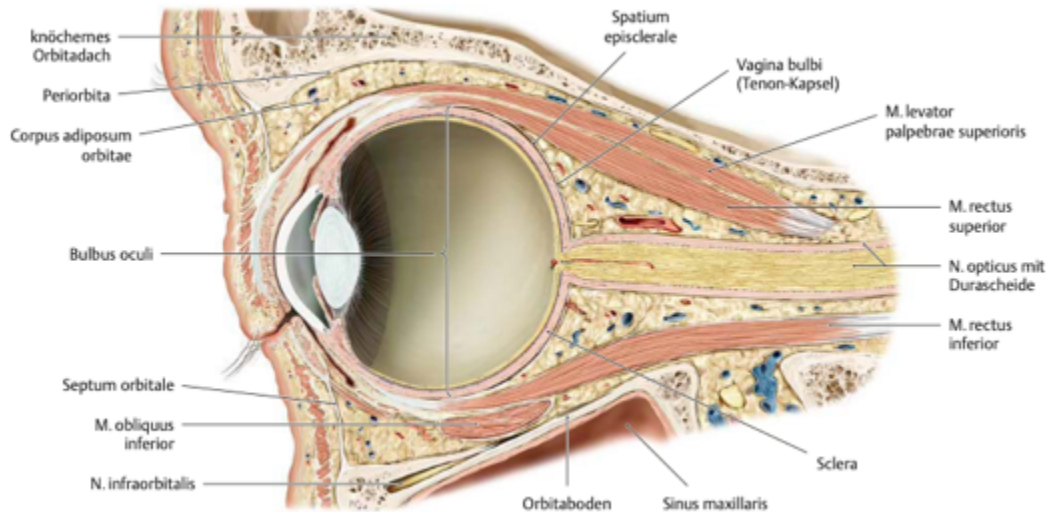


Abbildung 2: Sagittalschnitt durch die rechte Orbita, Ansicht von medial [17]

1.1.3 Pathogenese

Die DON ist die schwerste Komplikation der EO, welche durch eine Volumenzunahme in der Orbita zu Kompression und Stretching des Sehnervens mit Schwellung der Papille und Erhöhung des Augeninnendrucks entsteht.

1.1.3.1 Morbus Basedow

Der M. Basedow ist einer der häufigsten Gründe für eine Schilddrüsenüberfunktion. Letztlich wird die Hyperthyreose der betroffenen Patienten durch die Produktion von sogenannten TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) gegen den Thyreotropin-Rezeptor (TSH-Rezeptor), welcher sich auf den Follikelzellen der Schilddrüse befindet, verursacht. Diese Autoantikörper können nun die Wirkung des Hormons auf die Schilddrüsenzellen nachahmen und so die autonome Produktion von Thyroxin und Trijodthyronin anregen, sodass es zu einer Thyreotoxikose kommen kann. Durch die anhaltende Dauerstimulation der Rezeptoren kommt es in Folge zu einem chronischen Wachstumsreiz und einer sich daraus entwickelnden Struma. Die Störung der Immunfunktion, welche letztendlich zur Produktion dieser pathologischen Autoantikörper führt, ist sehr komplex und umfasst neben dem TSH-Rezeptor auch B- und T-Zellen sowie mehrere Autoantigene. [18, 19]

1.1.3.2 Hashimoto Thyreoiditis

Die Autoimmunthyreoiditis Hashimoto ist in Regionen mit ausreichender Jodversorgung die häufigste Thyreoiditisform und gleichzeitig die häufigste Ursache für eine Hypothyreose. Ätiologisch wird eine autoimmunologisch vermittelte chronische lymphozytäre Entzündung des Schilddrüsengewebes angenommen, wobei die genauen pathophysiologischen Mechanismen nicht eindeutig geklärt sind. Klinisch bleibt die Hashimoto-Thyreoiditis initial meist asymptomatisch; sie führt erst im Spätstadium (als Folge der Destruktion des Organparenchyms) zum Bild einer Hypothyreose. Zur Diagnosesicherung werden die spezifischen Antikörper (Thyreoperoxidase-Antikörper, Thyreoglobulin-Antikörper) und die Schilddrüsenhormone bestimmt sowie eine Sonografie durchgeführt. Die Therapie besteht in der lebenslangen kontrollierten Substitution von L-Thyroxin. [20-22]

1.1.3.3 Endokrine Orbitopathie

Im Bindegewebe der Orbita von Patienten mit endokriner Orbitopathie findet man im aktiven Entzündungsstadium vermehrt eine Infiltration von T-Zellen, Mastzellen und Fibrozyten (mit Stammzeleigenschaften) und ortständige Fibroblasten, die eine ganze Reihe von Entzündungsmediatoren (Zytokine, Prostaglandine) freisetzen. Für die Pathogenese der Schilddrüsenüberfunktion spielen die TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) eine entscheidende Rolle. Sie stimulieren den TSH-Rezeptor der Schilddrüsenzellen und unterbinden die hypophysäre Kontrolle der Schilddrüsenüberfunktion. [23]

Auch im Bindegewebe der Orbita wird der TSH-Rezeptor auf Orbitafibroblasten als vor allem auch auf Präadipozyten exprimiert. Damit sind diese Zellen die Ziele für die Autoimmunreaktion in der Augenhöhle. Die Stimulation des TSH-Rezeptors auf diesen Zellen durch eine ganze Reihe von Liganden (TSH, TSH-Rezeptor-Antikörper, Thyreoidea stimulierende Immunglobuline (TSI)) führt zur Fettvermehrung und zur Hyaluronsäureproduktion. Auch T-Zellen von Patienten mit EO können die Orbitafibroblasten entzündlich stimulieren. [24] Diese Stimulation wird über die Interaktion zwischen CD40–CD154 vermittelt.

Weiterhin exprimieren Orbitafibroblasten den insulinähnlichen Wachstumsfaktor-1-Rezeptor (IGF-1R), eng benachbart zum TSH-Rezeptor. [25] Neben der molekularen

Nähe zeigten In-vivo-Studien bei der Stimulation des TSH-Rezeptors mit monoklonalen TSH-Rezeptor-Antikörpern einen synergistischen „Cross Talk“ zwischen diesen beiden Rezeptoren mit Einfluss auf die Signalwege, die im Zusammenhang mit der Pathogenese der EO stehen (Hyaluronsäureproduktion, Proliferation). Die meisten Studien zur Pathogenese finden an Ex-vivo-Zellkulturen von Orbitafibroblasten statt (Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen). Bei der Untersuchung der Zellpopulationen der Zellkulturen zeigte sich eine heterogene Zusammensetzung. Dies ist möglicherweise der Grund für die Anfälligkeit der orbitalen Bindegewebe. Obwohl sich die TSH-Rezeptor-Expression zwischen EO und Kontrollgewebe nicht unterscheidet, haben EO-Orbitafibroblasten ein signifikant erhöhtes Adipogenesepotential. Neue Fettzellen differenzieren sich aus mesenchymalen Stammzellen und exprimieren dabei den TSH-Rezeptor. Da das Orbitabindegewebe von der Neuralleiste abstammt, unterscheidet es sich möglicherweise in der Reaktionsweise von anderen Bindegeweben.

Zwei Gewebeveränderungen verursachen die Symptome der EO. Zum einen die Überproduktion von extrazellulärer Matrix (Muskelfibrose und Proptosis) und zum anderen die Adipogenese (Proptosis). Hypoxische Signalwege spielen bei der Entzündung in der Orbita eine signifikante Rolle und wirken synergistisch zu TSH und TSH-Rezeptor-Antikörpern.

1.1.3.4 Dysthyreoidie Optikusneuropathie

Die Pathogenese der DON scheint multifaktoriell zu sein. Sie wurde mit mechanischen, vaskulären und entzündlichen Komponenten beschrieben. Der am meisten verbreitete Mechanismus ist, dass es sekundär zu einem Apex- oder Kompartmentsyndrom durch orbitale Fibroblastenablagerung von Hyaluronsäure kommt, was zu einer Vergrößerung der äußeren Augenmuskeln, einer Vergrößerung des Orbitalfetts und einer insgesamt erhöhten Gefäßstauung führt. [26-28]

Laufen die äußeren Augenmuskeln an der Orbitalspitze zusammen, bilden ihre gemeinsamen Insertionen den Zinnring. Hier liegt der Musculus medialis am weitesten proximal zum Sehnerv und die Kompression durch die Schwellung der äußeren Augenmuskeln kann eine Sehnervenischämie verursachen oder den axonalen Fluss hemmen. Das mediale Rektusvolumen, das durch den axialen Durchmesser des medialen Rektusmuskel angenähert werden kann, scheint der stärkste Prädiktor für eine DON zu sein. [29] Orbitale Computertomographie (CT)-

Studien zeigen bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten mit DON eine signifikante Verengung des Sehnervs an der Augenhöhle Spitze und können auch einen intrakraniellen Fettprolaps oder einen vergrößerten Durchmesser der oberen Augenvene zeigen. [26, 30-32] Ein weiterer Hinweis auf eine direkte Kompression des Sehnervs bei DON ist die Abnahme des retrobulbären Drucks nach einer Dekompressionsoperation. [33]

Orbitale Fibroblasten stellen die Haupteffektorzellen bei einer EO dar. Zusätzlich zur Produktion von Hyaluronsäure können Fibroblasten differenzieren und sich vermehren. Der TSH-Rezeptor dient als Autoimmunziel bei der EO und die Antikörperspiegel korrelieren mit der Krankheitsaktivität und -schwere. Orbitale Fibroblasten bei EO-Patienten exprimieren im Vergleich zu gesunden Personen höhere TSH-Rezeptorspiegel, was auf seine potentielle Rolle als Autoantigen hindeutet. [34] Unterschieden werden weiterhin sogenannte Thyreoidea stimulierende Immunglobuline (TSI) sowie TSH-Rezeptor bindende inhibitorische Immunglobuline (TBII). Diese binden an den Rezeptor und aktivieren eine zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) - abhängige Signaltransduktionskaskade oder blockieren wiederum die TSH-Bindungsstelle am Rezeptor. [35] Ponto et al. konnten in einer Studie zwischen EO- und DON-Patienten zeigen, dass die Höhe des TSI-Wertes mit der Krankheitsaktivität korreliert und dass Patienten mit DON einen höheren TSI-Wert aufweisen als Patienten mit EO allein. Somit kann der TSI-Wert als wichtiger diagnostischer Parameter zur Erkennung einer akuten DON dienen. [36] Der insulinähnliche Wachstumsfaktor-1-Rezeptor scheint orbitale Fibroblasten zu aktivieren, um eine Zellproliferation, Adipogenese und Hyaluronsäure-Synthese zu bewirken. [34] Eine Untergruppe von Fibroblasten kann aus Fibrozyten entstehen, bei denen es sich um CD34+-Mesenchymzellen handelt, die aus dem Knochenmark stammen. Diese zirkulieren als mononukleäre Zellen, die in der Lage sind, Gewebe zu infiltrieren, um an Entzündung, Heilung und Fibrose teilzunehmen. Dies führt zu fibrotischen, weniger nachgiebigen Muskeln im Apex, was zur Entwicklung einer DON beitragen kann. [27]

Zusätzlich zur Apexkompression und -entzündung können Veränderungen der Vaskularisation der Orbita mit einer DON zusammenhängen. Die Doppler-Sonographie zeigt die Vena ophthalmica superior als am anfälligsten für Veränderungen, mit vermindertem Fluss im aktiven Stadium und umgekehrtem oder fehlendem Fluss bei schwerer Orbitopathie. [37] Diese Gefäßveränderungen können

zur Entwicklung einer DON beitragen. Selten können ein kurzer Sehnerv oder eine Dehnung des Sehnervs bei gravierendem Exophthalmus eine DON verursachen, ohne dass eine Beteiligung der äußeren Augenmuskulatur vorliegt. [38] Der Mechanismus, durch den dies auftritt, kann das Gefäßsystem des Sehnervs involvieren, um eine Ischämie zu erzeugen.

Einige oder mehrere dieser Faktoren gemeinsam können bei einem einzelnen Patienten eine Rolle spielen. [2, 5]

1.1.4 Risikofaktoren

Mehrere Gene, die mit der Immunmodulation, dem Schilddrüsenhormonstoffwechsel und anderen Mechanismen in Verbindung stehen, wurden in die Pathogenese einer EO verwickelt, jedoch wurde keines als notwendig, ausreichend oder spezifisch für die Entwicklung einer EO und/oder DON befunden. [39] Zahlreiche andere Risikofaktoren sind mit einer EO verbunden, darunter Alter, Geschlecht, Genetik, Rauchen, Schilddrüsenfunktionsstörungen sowie die Behandlungen einer Hyperthyreose. Diskordante Studien mit eineiigen Zwillingen deuten darauf hin, dass sowohl genetische als auch Umweltfaktoren eine Rolle spielen können. [2] Einige dieser Risikofaktoren können auch mit der Entwicklung einer DON in Verbindung gebracht werden.

Die Prävalenz von Rauchern bei Patienten mit EO ist im Vergleich zu allen anderen Schilddrüsenerkrankungen deutlich erhöht. [40] Tabakkonsum ist mit einem 7–8-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer EO, einer erhöhten Schwere der Erkrankung und einem gedämpften Ansprechen auf die Behandlung verbunden. [41, 42] Rauchen kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine DON darstellen, auch wenn die Studien nicht so detailliert sind. [2] Eine kürzlich durchgeführte Überprüfung von 604 Patienten mit EO ergab ein Odds Ratio (OR) von 1,5 für aktuelle Raucher, die DON entwickeln, dies war jedoch statistisch nicht signifikant. [43] Wiersinga et al. identifizierten männliches Geschlecht, höheres Alter und starkes Rauchen als die größten Risikofaktoren für die Entwicklung einer DON, es wurden jedoch keine detaillierten Statistiken vorgelegt. [2, 44] Eine weitere retrospektive Studie ergab, dass Rauchen der stärkste prädiktive Faktor für die Entwicklung sowohl einer moderat-schweren EO (OR = 6,57) als auch einer DON (OR = 10,00) ist. [45] Diabetes mellitus Typ II (DM) wurde auch als Risikofaktor für die Entstehung einer EO genannt. Es besteht ein komplexes Wechselspiel zwischen glykämischer

Kontrolle und Schilddrüsenfunktion. Während die Prävalenz von Diabetikern mit einer EO ähnlich der Normalbevölkerung ist (0,22 – 0,26%), ist die Prävalenz von Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus (IDDM) signifikant höher (1,7%), und bei diesen Patienten ist der Krankheitsverlauf im Allgemeinen schwerer und refraktärer. [46] Die mit DM assoziierte Vaskulopathie führt zu einer marginalen Oxygenierung des Sehnervs, wodurch dieser anfälliger für Schäden durch eine Expansion der äußeren Augenmuskulatur und einer daraus folgenden Sehnervenkompression wird. Eine medikamentöse und/oder chirurgische Behandlung kann bei der Verbesserung des Sehergebnisses bei Patienten mit Diabetes weniger wirksam sein. [47]

Schilddrüsenfunktionsstörungen stehen in engem Zusammenhang mit der Entwicklung und dem Schweregrad der EO. Es wurde lange beobachtet, dass eine dysthyreoidale Stoffwechsellage zur Entwicklung und Progression einer EO beiträgt. Zu den potentiellen Risiko-Cofaktoren gehören Hyperthyreose sowie Schweregrad, Dauer und neuerlicher Beginn der Hyperthyreose. Die Etablierung und Aufrechterhaltung einer Euthyreose ist von wesentlicher Bedeutung. [48] Die spezifische Behandlung der Schilddrüsenfunktionsstörung kann den Verlauf der EO beeinflussen. [48] Eine Radiojodtherapie (RAI) kann das Risiko einer EO-Progression um 15–39% gegenüber Schilddrüsenmedikamenten oder Thyreoidektomie erhöhen. [39] Auf die gleiche Weise kann RAI das Risiko der Entwicklung einer DON erhöhen, obwohl keine aussagekräftigen Daten vorliegen, um diese Extrapolation zu validieren. [2]

Auch Alter und Geschlecht scheinen den Schweregrad der EO zu beeinflussen, einschließlich der Entwicklung einer DON. Höheres Alter korreliert mit einem größeren Schweregrad der Schilddrüsen-Augenerkrankung und das Alter kann einer der größten Risikofaktoren für die DON darstellen. [49, 50] Nugent, R.A., et al. zeigten, dass Patienten mit DON im Durchschnitt signifikant älter sind als Patienten mit einer EO allein. [51] In einer anderen großen retrospektiven Studie von Neigel, J.M., et al., entwickelten 8,6% der Patienten mit EO eine DON, und Patienten mit DON waren älter (54 Jahre gegenüber 46 Jahren) als Patienten ohne DON. [26] Mehrere andere Studien zeigen ebenfalls eine starke Korrelation zwischen Alter und DON. [52, 53] Mit jedem Jahrzehnt, in dem das Alter beim Auftreten einer EO zunimmt, kann die Wahrscheinlichkeit, eine DON zu entwickeln, um 58% steigen. [43] Das Alter kann auch das Ansprechen auf die DON-Behandlung beeinflussen,

wobei ein jüngeres Alter ein besseres Ergebnis vorhersagt ($p = 0,049$). [54] Auch das männliche Geschlecht zeigt eine starke Korrelation in Bezug auf die Entwicklung einer DON, insbesondere mit fortschreitendem Alter. [2, 26, 50-52] Weiterhin konnten Gerding et al. zeigen, dass die Schwere und Aktivität der endokrinen Orbitopathie mit der Höhe der gemessenen TSH-Rezeptor-Antikörpertiter korreliert. Die Ergebnisse dieser Studie stützen die Hypothese einer pathogenetischen Rolle von TSH-Rezeptor-Antikörpern und dem TSH-Rezeptor in der Orbita von Patienten mit endokriner Orbitopathie. [55]

1.1.5 Klinik und Klassifikation

Mehrere objektive Maßnahmen können die körperlichen Anzeichen, Symptome, die Aktivität und den Schweregrad einer EO einstufen. Die Aktivität der EO kann anhand eines von Mourits entwickelten und von der EUGOGO empfohlenen Clinical Activity Scores (CAS) mit einem insgesamt 7- 10-Punkte Systems ermittelt werden. [56]

Symptome/Befunde	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 $> 2\text{mm}$ innerhalb 1-3 Monate	1
Abnahme der Augenbeweglichkeit um $> 8^\circ$ innerhalb 1-3 Monate	1
Abnahme des Visus > 1 Visusstufe innerhalb 1-3 Monate	1
Gesamtscore	10

Tabelle 1: Clinical Activity Score [56]

Bei einem Score ≤ 2 ist die EO inaktiv, bei einem Score ≥ 3 ist die EO aktiv. [6]

Um den Schweregrad der EO zu quantifizieren wurde lange Zeit die modifizierte NOSPECS-Klassifikation von Werner SC. verwendet. Anhand der klinischen Symptomatik konnte hier die Erkrankung in vier Schweregrade unterteilt werden.

Aktuell wird die Klassifikation der EUGOGO zur Quantifizierung des Schweregrads verwendet. Sie unterteilt die EO in eine milde, moderate bis schwere und eine schwere/visusbedrohende EO. Die milde Form lässt sich durch eine geringe Belastung im Alltag definieren, bei der keine immunsuppressive oder chirurgische Therapie gerechtfertigt ist. Patienten ohne DON, die aber im Alltag stark beeinträchtigt sind und bei denen eine immunsuppressive Therapie bei Aktivität und chirurgische Eingriffe bei Inaktivität gerechtfertigt sind, klassifiziert die EUGOGO als moderate bis schwere EO. Zur schweren/visusbedrohenden Untergruppe gehören Patienten mit DON und/oder cornealem „break down“. [56]

Schweregrad	Definition
Milde EO	Geringe Belastung im Alltag, keine immunsuppressive/chirurgische Therapie gerechtfertigt
Moderate bis schwere EO	Patienten ohne DON, aber starke Beeinträchtigung im Alltag, immunsuppressive Therapie bei Aktivität und chirurgische Eingriffe bei Inaktivität gerechtfertigt
Schwere/visusbedrohende EO	Patienten mit DON und/oder cornealem „break down“

Tabelle 2: EUGOGO Klassifikation [56]

1.1.6 Diagnostik

Neben der bislang guten Einstufung einer EO, charakterisiert jedoch kein einzelnes Protokoll eine DON vollständig. [57-60] Patienten können in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Entweder kommt es zu einer überwiegenden Fett- oder zu einer überwiegenden extraokulären Muskel (EOM) - Vergrößerung. [61] Patienten, welche eine EOM-Vergrößerung aufweisen, können häufiger eine DON entwickeln als Patienten mit überwiegender Fettvergrößerung, da Patienten mit einem Muskelindex < 50% generell nur selten eine DON aufweisen. [30, 32, 62, 63] Darüber hinaus ist das retrobulbäre Fettvolumen bei EO-Patienten mit oder ohne DON meist ähnlich. [63] Die meisten Kliniker verwenden eine Kombination aus klinischen und radiologischen Befunden, um eine DON zu diagnostizieren. Die Gewebeergrößerung bei Patienten mit DON führt häufig eher zu einer Stauung an

der Augenhöhle als zu einem schweren Exophthalmus. Ein Exophthalmus allein kann jedoch auch schon zu einer Kompression des Sehnervs führen. [28] Charakteristische Veränderungen wie Zunahme des Exophthalmus $> 2\text{mm}$ in den letzten 1-3 Monaten, Abnahme der Augenmotilität $> 8^\circ$ sowie eine Visusabnahme können bei der Charakterisierung der Sehnervenfunktion für die Diagnose und Behandlung einer DON helfen. [56] Während die verringerte Sehschärfe bei einer EO unspezifisch ist, ist sie bei Augen mit DON stärker verringert als bei denen mit einer EO allein. Ein afferenter Pupillendefekt bei einer EO ist hochspezifisch für das Vorliegen einer DON. [26] Es kann jedoch bei bilateraler DON fehlen oder aus anderen Gründen als einer DON auftreten. Veränderungen des Farbsehens sind ein frühes Zeichen einer Sehnervenkompression. Die Kontrastempfindlichkeit kann bei EO-Patienten abnehmen, welche bis zu diesem Zeitpunkt noch keine anderen Anzeichen einer DON aufweisen, was darauf hindeutet, dass dieser Test eine subklinische Schädigung des Sehnervs bereits früh im Krankheitsverlauf erkennen kann. [64]

1.1.6.1 Gesichtsfeldtest

Gesichtsfeldtests sind eine gute Untersuchungsmethode um eine DON zu erkennen. [46] Nahezu alle Augen mit einer DON entwickeln ein zentrales oder parazentrales Skotom, viele entwickeln auch andere periphere Ausbruchsmuster, einschließlich unterer bogenförmiger Defekte, unterer Höhenfehler, erhöhter blinder Fleck/Nervenbündeldefekt, generalisierte Gesichtsfeldeinengung und inferolaterale Defekte. [26, 51]

1.1.6.2 Visuell evozierte Potentiale

Das visuell evozierte Potential (VEP) kann auch helfen, eine DON zu erkennen und zu verfolgen, und es kann sogar empfindlicher sein als die Gesichtsfelduntersuchung. [26, 65, 66]

1.1.6.3 Fundusfotografie

Die Fundusfotografie ist eine wichtige Untersuchungsmethode um eine retinale Gefäßanalyse durchzuführen. Dabei werden die von Parr an Spears entwickelten Kriterien für die Berechnung der arteriellen und die von Hubbard et al.

weiterentwickelten Kriterien für die Berechnung der venösen retinalen Gefäße angewandt. Es entstanden Formeln für die Vermessung des CRAE (central retinal arteriolar equivalent = zentrales retinales Arterien Äquivalent) und CRVE (central retinal venular equivalent = zentrales retinales Venen Äquivalent). Der Quotient beider Parameter bildet das dimensionslose AVR (Arterien-Venen Ratio). [67, 68] Ein AVR Wert von 1 bedeutet, dass die arteriellen und venösen retinalen Gefäße den gleichen Durchmesser aufweisen. Physiologisch gesehen sind die venösen Gefäße jedoch kaliberstärker als die arteriellen, sodass das AVR Werte unter 1 annimmt.

1.1.6.4 Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren der Orbita, vor allem die Magnetresonanz- als auch die Computertomographie, helfen bei der Diagnose und der Nachverfolgung einer DON. Besondere Bedeutung kommt der Bildgebung bei Patienten mit bilateraler Erkrankung zu, da ein afferenter Pupillendefekt und Farbttests in dieser Situation weniger sinnvoll sind. [62] Zusätzlich zum apikalen Engstand zeigt die größte Mehrheit der CT-Bildgebungsstudien in Fällen von DON eine mittelschwere bis schwere Muskelvergrößerung. [26] Ein Muskelindex von mehr als 70% wird in etwa zwei Dritteln der Fälle von DON beobachtet. [30, 32, 62]

Auch eine Vergrößerung der V. ophthalmica superior kann auf das Vorliegen einer DON hinweisen. [32] Eine nach vorne verlagerte oder vergrößerte Tränendrüse kann bei einer EO mit oder ohne DON beobachtet werden. [69-71]

Die Magnetresonanztomographie (MRT) kann ähnliche Befunde wie die CT-Bildgebung zeigen, ermöglicht jedoch eine überlegene Weichteilbildgebung. [72-75] T2-gewichtete und fettunterdrückte Bilder mit TIRM- (Turbo Inversion Recovery Magnitude) und STIR-Sequenzen (Short-Tau Inversion Recovery) ermöglichen die Erkennung von interstitiellen Ödemen des extraokulären Muskels/Orbitalfetts und damit der Krankheitsaktivität. Dies macht die MRT ideal für die Unterscheidung zwischen aktiver entzündlicher EO und fibrotischer Erkrankung im Endstadium und kann dazu beitragen die Art und den Zeitpunkt der Behandlung festzulegen. [72, 76, 77]

Obwohl die MRT bei der Darstellung von Weichgewebe überlegen ist, ist die CT besser bei der Beurteilung der knöchernen orbitalen Anatomie, die für die chirurgische Planung von entscheidender Bedeutung ist. [2]

1.1.7 Therapie und Prognose

Da die Pathogenese der DON noch nicht ausreichend geklärt ist, gibt es noch keine kausalen Therapieansätze. Die aktuellen Therapieansätze haben vor allem das Ziel einer Symptomlinderung, um damit schwere Komplikationen zu verhindern. Da die DON eine der schwerwiegendsten Komplikationen der EO darstellt, ist häufig eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Ophthalmologen, Radiologen, Strahlentherapeuten, Nuklearmedizinern, HNO-Ärzten und Endokrinologen erforderlich.

1.1.7.1 Kortikosteroide

Die Gabe von Kortikosteroiden ist die am meisten eingesetzte medizinische Behandlung für DON-Patienten. Bartalena L. et al. zeigen in ihrer Studie, dass gepulste intravenöse Glukokortikoide eine EO effektiver behandeln als orale Steroide, mit weniger Nebenwirkungen. [48] Eine aktuelle EUGOGO-Konsenserklärung befürwortet intravenöse Glukokortikoide als Erstlinienbehandlung für Patienten mit schwerer EO. Die empfohlene Dosis beträgt 500–1000 mg i.v.-Methylprednisolon an drei aufeinanderfolgenden Tagen oder abwechselnden Tagen in der ersten Woche. [56] Behandlungsschemata wie diese können in etwa 43% der Fälle zu einer vollständigen Wiederherstellung des Sehvermögens führen. [8] Wenn die Reaktion nach zwei Wochen jedoch nicht wesentlich ist, muss möglicherweise eine dringende Dekompression durchgeführt werden. [78] Einige leichtere Fälle können mit oralen Steroiden und sorgfältiger Überwachung behandelt werden. Da systemische Glukokortikoide eine DON wirksam behandeln können, sollten sie in den meisten Fällen als Erstlinienbehandlung in Betracht gezogen werden. [8]

1.1.7.2 Alternative immunsuppressive Therapien

Zum Erlangen eines besseren Verständnisses der beteiligten molekularen Signalwege wurden verschiedene Immunsuppressiva bei Patienten mit EO und DON untersucht. [7] Teprotumumab ist ein monoklonaler Anti-IGF-1-Rezeptor-Antikörper, der an Rezeptoren bindet, die neben Thyreotropin-Rezeptoren auch auf orbitalen Fibrozyten zu finden sind. [7] Connie M Sears et al. berichten über den ersten Fall einer DON, die auf eine Teprotumumab-Monotherapie mit einer deutlichen

Verbesserung der Sehschärfe, des relativen afferenten Pupillendefekts und der Größe der extraokularen Muskulatur in der orbitalen Bildgebung nach zwei Infusionen anspricht. [79]

Rituximab, ein monoklonaler Anti-CD-20-Antikörper, scheint ebenfalls bei der Behandlung von Patienten mit DON in Frage zu kommen. Khanna et al. konnten in einer Studie darlegen, dass sowohl die Sehschärfe als auch der klinische Aktivitätsscore (CAS) durch die Einnahme von Rituximab verbessert werden können. [80] Tocilizumab, ein monoklonaler Anti-Interleukin-6-Antikörper, kann bei Patienten mit endokriner Orbitopathie die Produktion von Interleukin-6 durch Fibrozyten blockieren und so die T-Zell vermittelte Entzündung bei fortschreitender Erkrankung reduzieren. [7] Auch Lee et al. konnten in einer randomisierten und kontrollierten Studie die Wirksamkeit von Tocilizumab bezüglich einer Entzündungshemmung und damit auch einer Verbesserung des CAS bei Patienten mit EO belegen. [81] Der Nutzen von Anti-Interleukin-6-Antikörpern bei Patienten mit DON wurde bisher nicht untersucht.

1.1.7.3 Retrobulbärbestrahlung

Die Retrobulbärbestrahlung ist ein weiterer Pfeiler bei der Behandlung von Patienten mit EO. Ihre antientzündliche Wirkung entsteht durch die schädigende Wirkung auf infiltrierende Lymphozyten. [6] Das gebräuchlichste Dosierungsschema und somit der Goldstandard sieht eine kumulative Dosis von 20 Gray pro Auge vor, welche über zehn Dosen auf zehn Tage aufgeteilt werden (2 Gray pro Tag). [82] Kahaly et al. fanden in weiteren Studien heraus, dass auch geringere Dosen (1 Gray pro Tag) eine vergleichbare Effektivität bei besserer Verträglichkeit aufweisen. [83] Die auftretenden Nebenwirkungen wie periorbitale Ödeme und konjunktivale Injektion sind zumeist gering und bilden sich nach der Behandlung zurück. [84] Eine der wesentlichen Indikationen für den Einsatz der Retrobulbärbestrahlung bei Patienten mit EO sind Motilitätsstörungen sowie die Verkürzung der Krankheitsaktivität und damit einhergehend die Möglichkeit einer früheren chirurgischen Intervention. [6] Patienten mit DON sollen laut EUGOGO zum aktuellen Zeitpunkt keine Retrobulbärbestrahlung erhalten. [56] Absolute Kontraindikation für die Anwendung der Bestrahlung ist die hypertensive- und/oder diabetische Retinopathie. [85]

1.1.7.4 Dekompressions-Operation

Stellt sich bei Patienten mit DON nach einer zweiwöchigen intravenösen Gabe von Kortikosteroiden keine ausreichende Besserung ein, ist eine operative Dekompression empfohlen. [56] Eine Operation für DON-Patienten soll das orbitale Weichgewebevolumen verringern und/oder sein knöchernes Volumen erweitern, um den Sehnerv an der orbitalen Spitze zu dekomprimieren. Fett kann an jeder Stelle innerhalb der Orbita entfernt werden. Ebenso kann die knöcherne Expansion entlang jeder Orbitawand erfolgen. Die inferomediale Wand erstreckt sich tiefer in die Orbitaspitze und stellt im Allgemeinen den Ansatz der ersten Wahl dar, um die Orbitaspitze zu dekomprimieren. Des Weiteren können sowohl eine tiefe laterale Knochenentfernung als auch eine reine Fettentfernung die Orbitaspitze dekomprimieren. Bislang wurden mehrere Zugänge zur medialen Wand beschrieben, einschließlich transantraler, transkutaner, endonasaler und transkarunkulärer Zugänge. [2]

1.1.7.4.1 Transantrale Dekompression

Garrity JA, Fatourehchi V, Bergstralh EJ, et al. beschreiben, dass der transantrale Zugang die Entfernung der unteren und medialen Augenhöhlenwände durch einen Schleimhautschnitt innerhalb des bukkalen Sulcus und die Entfernung der Vorderfläche des Oberkiefers ermöglicht. Die Technik kann eine DON, mit einer Verbesserung der Sehschärfe und Gesichtsfelddefekten bei etwa 91% der Patienten, erfolgreich behandeln. Allerdings können etwa 2/3 der Patienten nach der Operation eine neu auftretende Diplopie entwickeln. Weitere Komplikationen sind das Entropium des unteren Augenlids (9%), die Hypästhesie des Nervus alveolaris trigeminus (5%) und das Liquorleck (3,5%). [86]

1.1.7.4.2 Transkutane Dekompression

Eine subziliäre Inzision des unteren Augenlids, entweder mit oder ohne schwingendem Augenlidzugang, ergibt eine sehr gute Darstellung der inferomedialen Orbita für die Behandlung von DON-Patienten. [87, 88] Der Ansatz mit schwingendem Augenlid ermöglicht eine bessere Visualisierung des inferolateralen Augenhöhlenfetts und der Seitenwand. [87]

Obwohl dieser Operationsansatz fast veraltet ist, führt ein transkutaner medialer Zugang mit einem kleineren Einschnitt (1,5–2 cm) zu einer angemessenen Exposition und kann zu weniger medialem Lidband, Telekanthus, iatrogenen Diplopie und Schädigung des Tränenabflusssystems führen. [89, 90]

1.1.7.4.3 Endonasale Dekompression

Die inferomediale Orbita kann auch über einen transnasalen endoskopischen Zugang dekomprimiert werden. Der 1990 von Kennedy et al. beschriebene endonasale Ansatz behandelt eine DON wirksam, kann jedoch in 60–80% der Fälle eine neue Diplopie hervorrufen. [91-93] Neuere Versuche einer selektiven posterioren endoskopischen Dekompression für DON-Patienten können zu weniger postoperativer Diplopie führen. [92] Bei diesem Ansatz kann auch Fett entfernt werden, um die Sehschärfe und das Farbsehen mit einer geringen Rate an konsekutiven Doppelbildern zu verbessern. [94]

1.1.7.4.4 Transkarunkuläre Dekompression

Der transkarunkuläre Zugang ermöglicht einen schnellen und sicheren Zugang zur Orbitaspitze, um die mediale und untere Orbitawand zu entfernen. [95-97] Es verursacht zwar eine stärkere Exposition der medialen Wand als der transkutane Zugang, vermeidet jedoch nachteilige strukturelle oder funktionelle Folgen, die mit einem Hautschnitt verbunden sind. Mehrere Studien zeigen eine signifikante Verbesserung aller Parameter der Sehnervenfunktion nach einer Dekompression mit transkarunkulärem Zugang, was eine schnelle Steroidreduktion ermöglicht. [95, 98-100] Diese Technik ermöglicht einen abgestuften Ansatz sowohl zur Entfernung der ethmoidalen Luftzellen als auch der unteren Wand, um so viel von der maxillo-ethmoidalen Strebe wie gewünscht zu erhalten, wodurch das Risiko einer neu auftretenden postoperativen Diplopie verringert wird. [95, 96] Die Metaanalyse von Boboridis KG et al. beschreibt den transkarunkulären Zugang von Techniken zur chirurgischen DON-Dekompression als einfachen und sicheren Zugang zur Augenhöhle. [97]

1.1.7.4.5 Dekompression der lateralen Orbitawand

Die Dekompression der lateralen Orbitawand kann durch einen Schnitt im oberen Augenlid oder einen lateralen Augenlideinschnitt durchgeführt werden und beinhaltet die Entfernung der tiefen lateralen Augenhöhlenwand. [101-104] Goldberg RA et al. zeigen, dass die laterale Wanddekompression mit oder ohne Fettentfernung durchgeführt werden kann und zu einer geringen Rate an neu auftretender postoperativer Diplopie führt. [105] Des Weiteren fanden Choe CH et al. heraus, dass obwohl die laterale Wand sich nicht so weit nach posterior erstreckt wie die mediale Orbitawand, eine aggressive tiefe knöcherne Dekompression mit oder ohne Fettentfernung die Augenhöhle effektiv für die Behandlung von DON-Patienten zu dekomprimieren scheint. [106]

Zusammenfassend fanden Xu, M.N. et al. heraus, dass eine Kombination aus orbitaler Dekompression und Kortikosteroiden die Sehfunktion bei Patienten mit einer DON signifikant verbessern, den Augeninnendruck senken und klinische Symptome wie Oberlidretraktion und Proptosis lindern kann, während Kortikosteroide allein eine begrenzte Wirkung haben. [12]

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Kohortenstudie. Ausgewertet wurden die Daten von Patienten mit endokriner Orbitopathie (EO), bei denen im Rahmen ihrer Vorstellung in der interdisziplinären Orbitasprechstunde der Universitätsmedizin Mainz eine dysthyreoidie Optikusneuropathie (DON) diagnostiziert wurde. Die Behandlung und das Therapieansprechen der Patienten wurde über einen Zeitraum von vier Jahren (2016-2020) beobachtet und ausgewertet. Eingeschlossen wurden Probanden beider Geschlechter und unterschiedlicher ethnischer Herkunft.

2.2 Anamnese

Zu Beginn jeder ophthalmologischen Untersuchung wurde eine ausführliche Anamnese anhand eines standardisierten Fragebogens der Mainzer Orbitasprechstunde durchgeführt. Dabei wurden folgende Parameter erhoben:

- Name, Alter und Geschlecht
- Art und Erstdiagnose einer Schilddrüsenerkrankung (Morbus Basedow/Hashimoto-Thyreoditis)
- Beginn der Endokrinen Orbitopathie
- Einnahme von Augentropfen/-salbe
- Erfolgte Thyreoidektomie
- Erfolgte Radio-Jod-Therapie
- Erfolgte Steroidtherapie und aktuelle Dosierung (intravenös/oral)
- Erfolgte retrobulbäre Bestrahlung
- Erfolgte Dekompressions-Operation
- Erfolgte Schieloperation
- Erfolgte Lidoperation
- Aktuelle Schilddrüsen-Stoffwechsellage (euthyreot/hypothyreot/hyperthyreot)
- Raucheranamnese (aktiver Raucher, Nichtraucher, inaktiver Raucher)
- Subjektive Augenbeschwerden wie beispielsweise Motilitätsschmerzen, Retrobulbäres Druckgefühl, Epiphora, Photophobie, Sandkorngefühl, Verschwommensehen und Doppelbilder

2.3 Objektive/Ophthalmologische Befunde

Auch die ophthalmologischen Untersuchungen erfolgten anhand eines standardisierten Untersuchungsbogens der Mainzer Orbitasprechstunde. Folgende Untersuchungen wurden jeweils an beiden Augen durchgeführt:

- Bestimmung des bestkorrigierten Visus
- Prüfung der Pupillomotorik: Relatives afferentes Pupillendefizit (RAPD)
- Prüfung des Farbensehens
- Bestimmung des Exophthalmus mithilfe des Hertel-Exophthalmometers
- Bestimmung der Lidspaltenweite, der Oberlidretraktion, der Unterlidretraktion und des Lidschlussdefizits
- Beurteilung der Lidschwellung, Lidrötung, Bindehautinjektion, Chemosis, Karunkel/Plica-Schwellung
- Beurteilung der Kornea (Vorliegen einer Stippung oder eines Ulkus)
- Messung des Augeninnendrucks mittels Applanationstonometrie
- Vorhandensein einer Cataract
- Beurteilung der Papille
- Vorhandensein einer Aderhautfalte
- Automatische Gesichtsfeldmessung
- Prüfung auf Farbentsättigung (Rotentsättigung)
- Beurteilung der Augenstellung und -bewegung

Bei Patienten mit auffälligen Befunden und dem Verdacht auf eine Optikusneuropathie schlossen sich weitere Untersuchungen wie Fundusfotografie (s. Abschnitt 3.4.), optische Kohärenztomographie oder die Messung visuell evozierter Potentiale (VEP) an. Zur Beurteilung der Weichteilgewebe, bei nicht eindeutiger Diagnose oder zur präoperativen Planung erfolgten Bildgebungen in Form von Computertomographien (CT) und/oder Magnetresonanztomographien (MRT). (s. Abschnitt 3.5.)

2.4 Laborchemische Untersuchungen

Jeder Patient erhielt bei Aufnahme und im Therapieverlauf eine laborchemische Untersuchung der Parameter Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH), freies Trijodthyronin (fT3), freies Thyroxin (fT4), TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) sowie Thyreoidea stimulierendes Immunglobulin (TSI). Als Normwerte wurden hierbei die Referenzwerte des Endokrinologischen Forschungslabors von Prof. George J Kahaly und des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsklinik-Mainz verwendet. Die angenommen Referenzwerte waren wie folgt:

TSH: 0,4 – 4,9 mU/l

fT3: 1,7 -3,7 pg/ml

fT4: 0,7 – 1,5 ng/dl

TRAK: < 1,8 IU/l

TSI: < 140 SRR%

2.5 Fundusfotografien

Fundusfotografien sind für die Beurteilung des Augenhintergrunds (Sehnerv, Netzhaut und Aderhaut) grundlegend. Die vorliegende Arbeit nutzte die Fotos zur Beurteilung der retinalen Gefäße.

2.5.1 Auswertung der Fundusfotografien mit Vesselmap2®

Die Auswertung der Fundusfotografien erfolgte als statische Retinale Gefäßanalyse, mittels den Programmen Vesselmap2® und Visualis der Firma Imedos Systems (Version 3.02, Jena). [107] Dies ermöglichte die Bestimmung der retinalen Gefäßäquivalente CRVE, CRAE sowie AVR vor Therapiebeginn. Die Berechnungen der Zentraläquivalente entsprechen dem Vorgehen von Hubbards und Parr. (s. Abschnitt 2.1.7.) Die Bilder wurden nacheinander von derselben Person ein zweites Mal ausgewertet, um einen zweiten Satz von CRVE, CRAE sowie AVR Werten nach Therapie zu erhalten.

Der Ablauf der einzelnen Schritte zur Auswertung war wie folgt:

1. Aufruf der Fundusaufnahme



Abbildung 3: Screenshot einer Fundusaufnahme eines rechten Auges

2. Markierung der Papille

Im Bild wird ein Papillenkreis eingezeichnet, welcher annähernd der Größe der Papille im Bild entsprechen muss. Die Papille sollte symmetrisch und randscharf sein.



Abbildung 4: Screenshot einer Fundusaufnahme mit Markierung der Papille des rechten Auges

3. Gefäßquelle markieren

Im Bild wird ein Fadenkreuz eingezeichnet. Das Fadenkreuz muss 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 5: Screenshot einer Fundusaufnahme mit Markierung der Gefäßquelle des rechten Auges

4. Venen markieren

Venen sind auf den Fundusbildern kontrastreicher dargestellt als Arterien, die im Gegensatz zu Venen mehr transparent erscheinen. Venöse Durchmesser $<45\mu\text{m}$ können vernachlässigt werden. Diese werden grau hinterlegt, und in den Berechnungen nicht berücksichtigt.



Abbildung 6: Screenshot einer Fundusaufnahme mit venöser Gefäßmarkierung eines rechten Auges

5. Arterien markieren

Arterien erscheinen auf den Fundusbildern eher transparenter als Venen und lassen sich daher recht gut voneinander unterscheiden. Arterielle Durchmesser $< 45\mu\text{m}$ können vernachlässigt werden. Diese werden grau hinterlegt angezeigt und gehen nicht in die Berechnung ein.

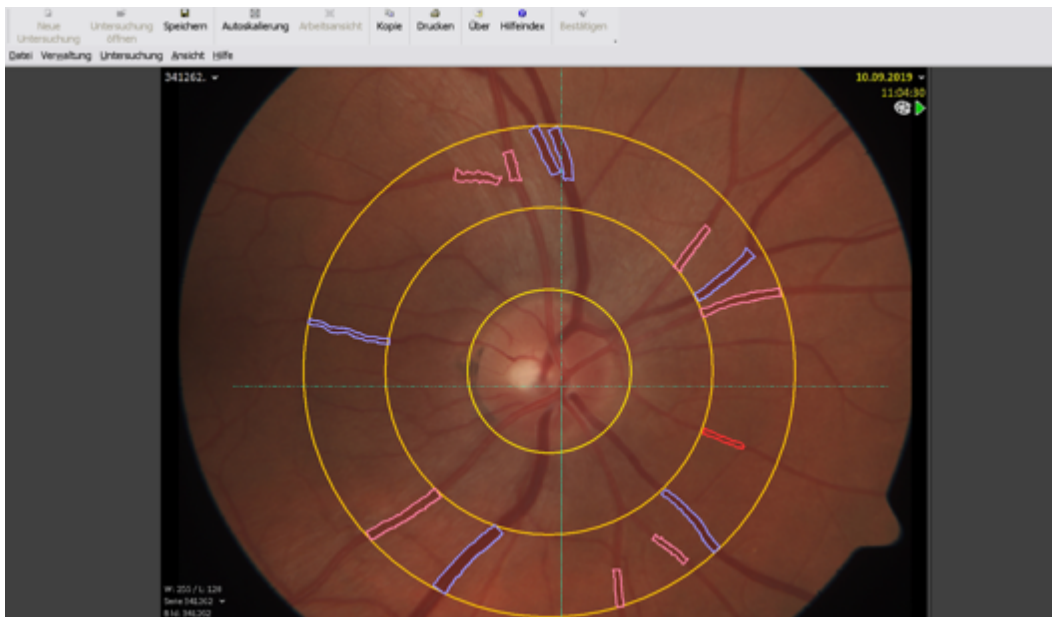


Abbildung 7: Screenshot einer Fundusaufnahme mit venöser und arterieller Gefäßmarkierung eines rechten Auges

6. Werte berechnen – CRVE, CRAE, AVR

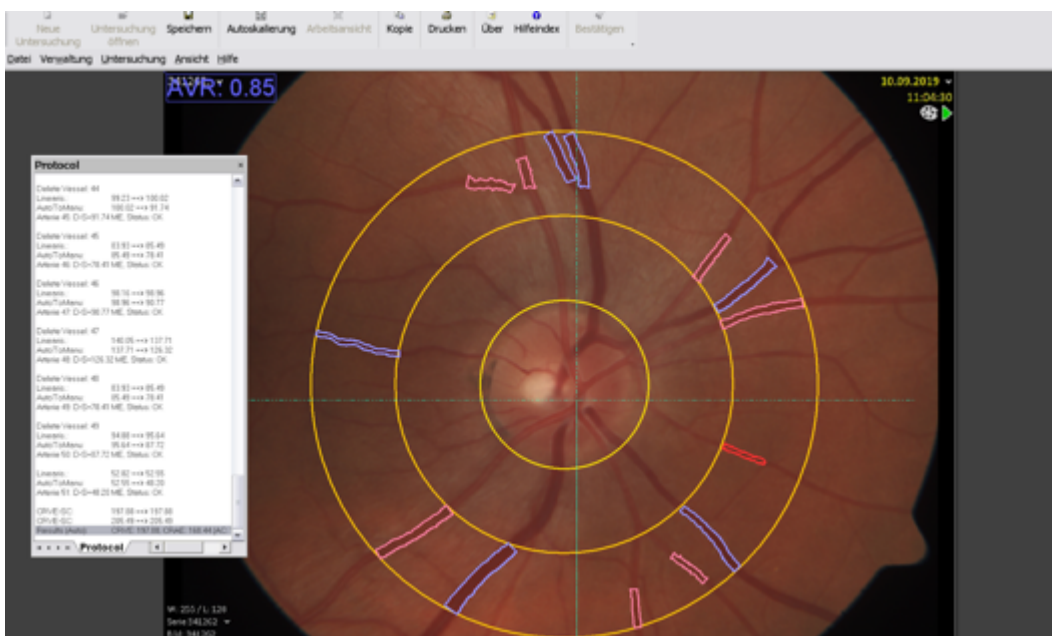


Abbildung 8: Screenshot einer Fundusaufnahme mit Berechnung der Gefäßparameter eines rechten Auges

2.5.2 Bewertungsgrundlagen Vesselmap2® [107]

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

Die vorliegende Dissertation soll lediglich auf den Unterschied der berechneten Werte von CRVE, CRAE und AVR in den beiden Therapiegruppen eingehen. In einer Dissertation von A. Reichel wird genauer auf die diagnostische Güte einer retinalen Gefäßanalyse bezüglich Patienten mit EO und DON eingegangen.

2.6 CT und MRT

Es wurden die für jeden Patienten vorhandenen präoperativen CT-Bilder und falls vorhanden auch MRT-Bilder, für beide Augen, ausgewertet. Dabei wurden, mit Unterstützung sowie Validierung der Methodik durch die Klinik für Neuroradiologie der Universitätsmedizin Mainz, die folgenden Parameter erhoben:

- Durchmesser der geraden Augenmuskulatur (M. rectus medialis, -lateralis, -superior und -inferior)
- Gesamtdurchmesser der horizontalen und vertikalen Augenhöhle
- Barrett's Index (BI) (s. Abschnitt 3.5.1.)
- Herthelindex
- Erhalt der perinervalen Fettschicht
- Durchmesser der V. ophthalmica superior

Die Bilder wurden nacheinander von derselben Person ein zweites Mal ausgewertet, um einen zweiten Satz der gleichen Werte nach Therapie zu erhalten.

2.6.1 Vermessung der Muskelparameter

1. Im ersten Schritt wird das CT-Bild des Patienten aufgerufen. Es handelt sich um einen Koronarschnitt des Kopfes. Es lassen sich die vier geraden Augenmuskeln und der N. optikus (in der Mitte der Augenhöhle) darstellen.

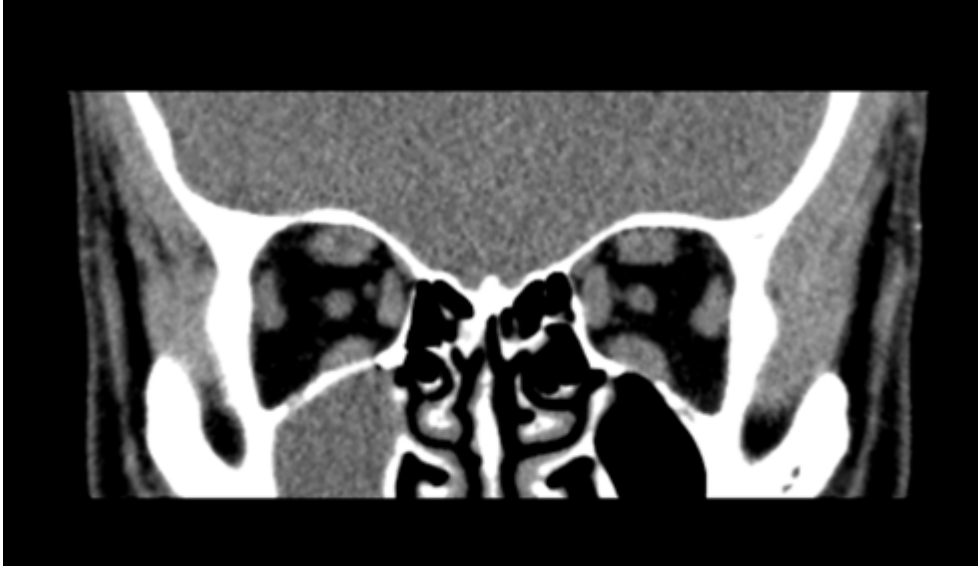


Abbildung 9: CT-Bild eines Schädels in der Frontalebene: keine wesentliche Vergrößerung der Augenmuskulatur



Abbildung 10: CT-Bild eines Schädels in der Frontalebene: massiv vergrößerte Augenmuskulatur beidseitig

2. Messung der Augenmuskeln am breitesten Durchmesser

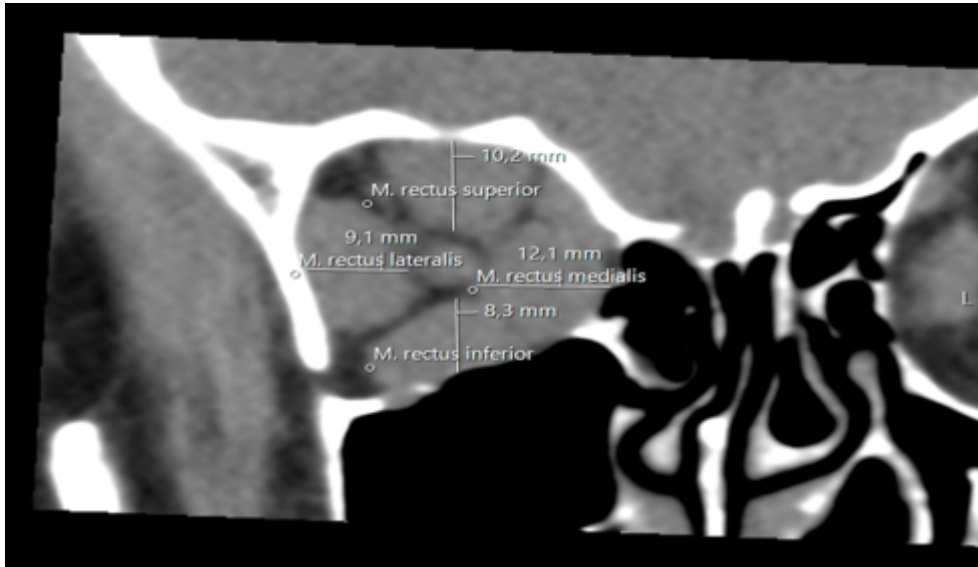


Abbildung 11: CT-Bild einer rechten Augenhöhle in der Frontalebene mit Durchmesser der Augenmuskulatur

3. Messung des horizontalen Gesamtdurchmessers der Augenhöhle: Der mit C bezeichnete Abstand zeigt den horizontalen Gesamtdurchmesser der Augenhöhle

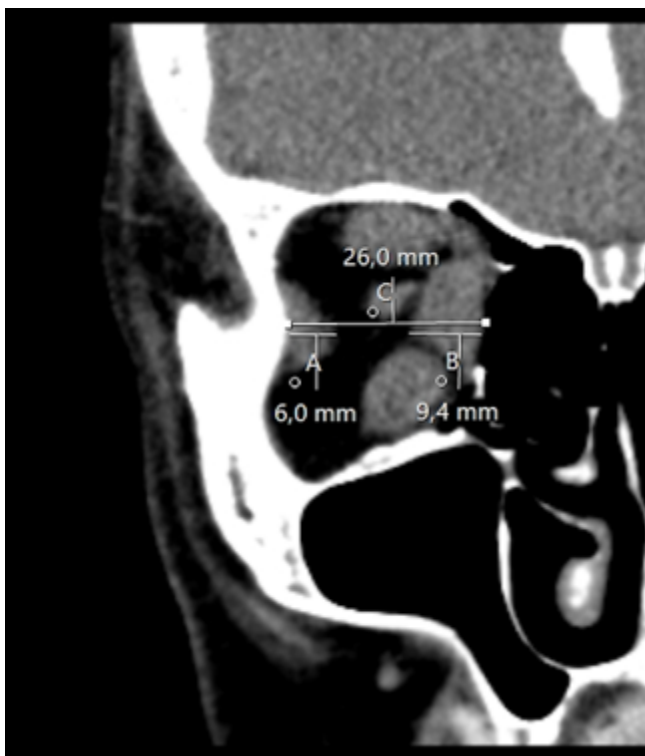


Abbildung 12: Horizontaler Durchmesser der gesamten Augenhöhle

4. Messung des vertikalen Gesamtdurchmesser der Augenhöhle: Der mit A bezeichnete Abstand zeigt den vertikalen Gesamtdurchmesser der Augenhöhle



Abbildung 13: Vertikaler Durchmesser der Augenhöhle

5. Berechnung des Barrett's Index

Zur Berechnung stehen zwei Methoden zur Auswahl. Grundsätzlich geht es darum, den Durchmesser der Augenmuskulatur am Gesamtdurchmesser der Augenhöhle zu bestimmen. Somit wird der Muskeldurchmesser von den Muskeln M. rectus medialis und M. rectus lateralis addiert und durch den horizontalen Gesamtdurchmesser dividiert.

Ebenso wird der Muskeldurchmesser von den Muskeln M. rectus superior und M. rectus inferior addiert und durch den vertikalen Gesamtdurchmesser dividiert. [108]

1. M. rectus medialis + M. rectus lateralis

Horizontaler Gesamtdurchmesser x 100

2. M. rectus superior + M. rectus inferior

Vertikaler Gesamtdurchmesser x 100

Ausgewählt und in die Berechnung eingehend ist nun der höhere der beiden Werte.

Ab einem Barrett's Index größer 60%, also wenn über 60% der Augenhöhle durch

Muskulatur ausgefüllt wird, spricht man von einer signifikanten und beeinträchtigenden Muskelvergrößerung. [108]

6. In einem letzten Schritt wurde die Vena ophthalmica superior aufgesucht und in ihrem Durchmesser vermessen. Sie soll bei Erweiterung Rückschlüsse auf eine eventuelle Stauung aufzeigen. Als physiologischer Durchschnittswert werden 2,5mm angenommen. [109]

2.7 Datenerfassung und Einordnung

Sämtliche gewonnenen Daten wurden zusammengetragen und tabellarisch in einer Excel Datei erfasst. Für den Fall, dass bei einem Patienten beide Augen von einer DON betroffen waren, wurden diese separat voneinander ausgewertet.

2.8 Statistische Auswertung

Für die Datenauswertung und Statistik wurden IBM SPSS Statistics V.28.0 (Spss Inc., Chicago, Illinois, USA) und Microsoft Office Excel 2007 verwendet. Es wurde zunächst eine deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs (n=25) durchgeführt. Bei Beschreibung der demographischen Daten wurde der Median verwendet, Standardabweichung und Maximal- bzw. Minimalwerte. Bei fehlendem Datenmaterial wurde in der Tabelle ein „-“ eingetragen. Somit wurden diese Felder nicht in der Statistik mitberücksichtigt.

Zur deskriptiven Verlaufsbeurteilung der einzelnen Parameter aller Untersuchungen wurden Boxplot- und Säulendiagramme erstellt. Für den Vergleich der beiden Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben bei beliebiger Verteilung verwendet. Der p-Wert gibt hierbei an, ob die verglichenen Ergebnisse der Gruppen sich signifikant unterscheiden. Alle p-Werte $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet. Zudem wurde eine ROC-Kurve erstellt um einen Cut-Off Wert für den Parameter Thyreoidea-stimulierende Immunglobuline zu definieren.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2016 bis Dezember 2020 wurden 25 Patienten mit dysthyreoider Optikusneuropathie in der Orbitasprechstunde aufgenommen, deren Daten für die vorliegende Arbeit ausgewertet werden konnten. Von den 25 Patienten, hatten 22 eine beidseitige und 3 eine einseitige DON, dies entspricht insgesamt 47 Orbitae.

Bei 11 (44%) Patienten führte eine alleinige Steroidtherapie zur deutlichen Verbesserung der DON, bei 14 (56%) Patienten musste neben einer Steroidtherapie zusätzliche eine Notfall-Dekompressionsoperation durchgeführt werden.

Insgesamt erhielten 23 Patienten (43 Orbitae) eine CT-Untersuchung vor Behandlung und 9 Patienten (18 Orbitae) eine weitere im Verlauf.

Vor Beginn der Therapie wurden bei insgesamt 10 Patienten (20 Orbitae) Fundusfotografien aufgenommen und ausgewertet. Von weiteren 15 Patienten (30 Orbitae) erfolgte eine Fundusfotografie im Verlauf.

Die Gruppe der Patienten setzte sich aus 15 Frauen (60%) und 10 Männern (40%) zusammen. Das mittlere Alter lag bei 60 Jahren, der jüngste Patient war 39, der älteste 83 Jahre alt.

3.2 Beschreibende Statistik aller Patienten im akuten Stadium der DON sowie im Erkrankungsverlauf

		Häufigkeit (n)	Prozent (%)
Geschlecht	männlich	10	40
	weiblich	15	60
Schilddrüsenerkrankung	M. Basedow	23	92
	H. Thyreoiditis	2	8
Schilddrüsenfunktion	Euthyreose	7	28
	Hypothyreose	3	12
	Hyperthyreose	15	60
Aktive EO (CAS \geq 3)		21	84
Rauchanamnese	Nicht-Raucher	12	48
	Ex-Raucher	4	16
	Raucher	8	32
Begleiterkrankungen	Arterielle Hypertonie	10	40
	Diabetes Mellitus	2	8
Betroffenes Auge der DON	rechts	1	2,1
	links	2	4,3
	beidseitig	22	93,6

Tabelle 3: Patientenkollektiv mit Geschlecht, Schilddrüsenerkrankung, Schilddrüsenfunktion, Aktivitätsgrad der EO, Rauchanamnese, Begleiterkrankungen und betroffenem Auge der DON

23 (92%) der Patienten waren von einem M. Basedow und 2 (8%) von einer Hashimoto Thyreoiditis betroffen. 15 (60%) Patienten wiesen dabei im akuten Stadium der DON eine Schilddrüsenüberfunktion, 3 (12%) eine Schilddrüsenunterfunktion und 7 (28%) eine normale Schilddrüsenfunktion auf. 8 von 25 Patienten (32%) gaben an aktive Raucher zu sein. 12 Patienten (48%) waren Nicht-Raucher.

	Häufigkeit (n)	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung
TSH (mU/l)	22	2,34	0,08	< 0,01	19,5	5,38
fT3 (pg/ml)	20	3,23	2,6	1,1	7,8	1,71
fT4 (ng/dl)	19	1,33	1,1	0,5	5,3	1,0
TSH-Rezeptor-AK (IU/l)	19	39,94	12,5	0,7	298,3	68,5
Thyreoidea-stimulierende-Immunglobuline (SRR%)	11	661,36	639	471	981	143,57

Tabelle 4: Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung der laborchemischen Parameter bei DON

	Häufigkeit (n)	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung
TSH (mU/l)	15	3,17	0,06	< 0,01	25,92	7,71
fT3 (pg/ml)	13	4,2	2,8	2,0	11,2	2,83
fT4 (ng/dl)	13	1,25	1,2	0,6	2,1	0,41
TSH-Rezeptor-AK (IU/l)	9	32,58	8,3	0,29	99,4	39,54
Thyreoidea-stimulierende-Immunglobuline (SRR%)	8	669,63	671	479	857	143,47

Tabelle 5: Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung der laborchemischen Parameter im Therapieverlauf

Im Vergleich der Laborparameter zeigt sich im akuten Stadium der DON ein Median des TSH-Wertes von 0,08 mU/l und im Erkrankungsverlauf ein Median von 0,06 mU/l. Ein Rückgang der TSH-Rezeptor-Antikörper ist von einem Median von 12,5 IU/l auf 8,3 IU/l zu verzeichnen. Die Thyreoidea stimulierenden Immunglobuline steigen von einem Median von 636 SSR% im akuten Stadium auf 671 SSR% im Erkrankungsverlauf.

		Häufigkeit (n) bei DON	Prozent (%) bei DON	Häufigkeit (n) Verlauf	Prozent (%) Verlauf
Retrobulbäres Druckgefühl	spontan	27	57,4	7	14,9
	bei Augen- bewegung	16	34	8	17
Epiphora		32	68,1	20	42,6
Photophobie		28	59,6	21	44,7
Sandkorngefühl		29	61,7	15	31,9
Verschwommensehen		27	57,4	13	27,7
Doppelbilder	intermittierend	11	23,4	8	17
	inkonstant	6	12,8	3	6,4
	konstant	8	17	6	12,8
RAPD		12	25,5	9	19,1
Kornea	Stippung	13	27,2	16	34
	Ulkus	0	0	2	4,3
Cataract		26	55,3	27	57,4
Papille	randunscharf	14	29,8	11	23,4
	atrophisch	0	0	2	4,3
Aderhautfalten		4	8,5	0	0
Farbentsättigung		5	10,6	6	12,8

Tabelle 6: Häufigkeiten von subjektiven sowie objektiven Symptomen bei Vorliegen der DON sowie im Verlauf aufgeteilt nach Orbitae

Tabelle 6 illustriert den Unterschied der Diagnostikparameter im akuten Stadium der DON sowie im Erkrankungsverlauf. Vor allem subjektive Diagnostikparameter wie Druckgefühl, Doppelbilder oder Verschwommensehen konnten unter Therapie verbessert werden.

		Häufigkeit (n)	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standard- abweichung
Bestkorrigierter Visus	Dezimal	45	0,5	0,5	0,05	1	0,28
	LogMar	45	0,4	0,3	0,32	1,3	0,32
Clinical Activity Score (CAS)		45	4,33	4	0	7	1,87
Exophthalmus (mm)		45	22,47	23	9	30	4,99
Lidspaltenweite (mm)		41	11,27	11	7	19	2,3
Oberlidretraktion (mm)		45	1,09	0	0	6	1,71
Untereidretraktion (mm)		45	0,81	0	0	5	1,18
Lidschlussdefizit (mm)		45	0,72	0	0	5	1,32
IOD (mmHg)		41	19,2	18	10	33	6
Augenmotilität (Grad°)	Adduktion	41	36,71	40	5	50	12,18
	Abduktion	41	31,34	30	5	50	12,04
	Hebung	41	19,27	15	0	45	13,76
	Senkung	41	31,94	30	5	60	19,36
Visuell evozierte Potentiale (ms)	P100 Latenz C1	17	112,88	111,5	97	140	12,87
	P100 Latenz C2	17	125,44	122,5	101	166	16,93
	N100- N75 Amplitude 1	17	6,98	7,1	2,12	14,6	2,93
	N100- N75 Amplitude 2	17	6,54	5,87	1,76	15,5	4,26
Gesichtsfeld (mean defect)		33	9,98	10,4	-13,83	24	7,02

Tabelle 7: Diagnostikparameter im akuten Stadium der DON

		Häufigkeit (n)	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standard- abweichung
Bestkorrigierter Visus	Dezimal	39	0,5	0,4	0,03	1	0,3
	LogMar	39	0,4	0,4	0	1,6	0,36
Clinical Activity Score (CAS)		41	3,27	3	0	6	1,53
Exophthalmus (mm)		38	21,47	21,5	14	29	4,45
Lidspaltenweite (mm)		41	10,6	11	0	18	3,18
Oberlidretraktion (mm)		41	1,21	0	0	9	1,83
Unterlidretraktion (mm)		41	0,87	0	0	9	1,66
Lidschlussdefizit (mm)		40	1,3	0	0	9	2,33
IOD (mmHg)		29	17,79	18	11	26	3,82
Augenmotilität (Grad°)	Adduktion	21	39,52	40	10	50	11,92
	Abduktion	21	31,9	35	10	50	11,34
	Hebung	21	22,38	25	0	45	12,51
	Senkung	21	33,81	25	10	60	19,1
Visuell evozierte Potentiale (ms)	P100 Latenz 1	14	118,64	117	93	202	26,99
	P100 Latenz 2	14	127,57	130	101	168	18,15
	N100- N75 Amplitude 1	14	7,74	6,83	3	15	3,23
	N100- N75 Amplitude 2	15	6,86	6,56	1,82	21,1	4,65
Gesichtsfeld (mean defect)		30	7,77	6,45	1,9	19,8	4,55

Tabelle 8: Diagnostikparameter im Erkrankungsverlauf

Tabelle 7 und 8 zeigen weitere diagnostische Messung zum einen im akuten Stadium der DON und zum anderen im Erkrankungsverlauf.

3.3 Beschreibende Statistik Patienten aufgeteilt nach Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression

Zur Vereinfachung sollen Patienten, welche nur mit Steroiden behandelt wurden, Therapiegruppe S genannt und Patienten welche eine Steroidtherapie als auch eine Notfalldekompression erhielten, Therapiegruppe S+D genannt werden.

3.3.1 Alter

		Steroide	Steroide + Notfalldekompression	Mann-Whitney- U-Test
				P-Wert
Alter	Mittelwert	62,18	56,93	0,427
	Median	60	60,5	
	Standardabweichung	8,11	10,6	
	Minimum	54	39	
	Maximum	83	78	

Tabelle 9: Altersverteilung bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug in Therapiegruppe S 60 Jahre, verglichen mit 60,5 Jahren in Therapiegruppe S+D.

3.3.2 Geschlecht und Augenbeteiligung

		Steroide	Steroide + Notfalldekompression	Chi- Quadrat p-Wert
Geschlecht	männlich	5 (45,5%)	5 (35,7%)	0,622
	weiblich	6 (54,5%)	9 (64,3%)	
Betroffenes Auge der DON	rechts	0 (0%)	1 (7,1%)	0,659
	links	1 (9,1%)	1 (7,1%)	
	beidseitig	10 (90,9%)	12 (85,7%)	

Tabelle 10: Geschlechterverteilung und Augenbeteiligung bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression

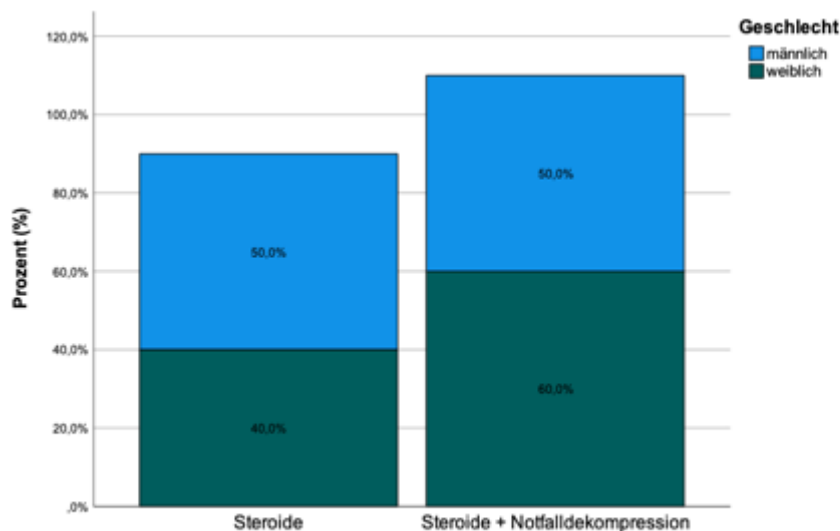


Abbildung 14: Geschlechterverteilung bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression

Tabelle 10 und Abbildung 14 illustrieren die Geschlechterverteilung. Zu erkennen ist, dass in beiden Gruppen der Anteil der männlichen Patienten mit insgesamt jeweils 50% gleich groß ist. In Therapiegruppe S+D dagegen zeigt sich ein höherer Anteil von weiblichen Patienten (60,0%) im Vergleich zu Therapiegruppe S (40,0%). Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt jedoch nicht vor.

3.3.3 Schilddrüsenerkrankung, Schilddrüsenfunktion und Aktivität der EO

		Steroide	Steroide + Notfalldekompression	Chi- Quadrat p-Wert
Schilddrüsenerkrankung	M. Basedow	11 (100%)	12 (85,7%)	0,191
	H. Thyreoiditis	0 (0%)	2 (14,3%)	
Schilddrüsenfunktion	Euthyreose	1 (9,1%)	6 (42,9%)	0,122
	Hyperthyreose	9 (81,8%)	6 (42,9%)	
	Hypothyreose	1 (9,1%)	2 (14,2%)	
Aktive EO (CAS >2)		9 (81,8%)	12 (85,7%)	0,439

Tabelle 11: Verteilung der Schilddrüsenerkrankung, Schilddrüsenfunktion und der Aktivität der EO bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression

Tabelle 11 zeigt Unterschiede in beiden Therapiegruppen bei den Parametern Schilddrüsenerkrankung, Schilddrüsenfunktion sowie Aktivitätsgrad der EO im akuten Stadium der DON. Im Vergleich zu Therapiegruppe S (9,1%) weisen in Therapiegruppe S+D 42,9% der Patienten eine euthyreote Stoffwechsellaage auf.

Eine aktive EO weisen in Therapiegruppe S 81,8% und in Therapiegruppe S+D 85,7% auf. Keiner der Parameter zeigt eine statistische Signifikanz.

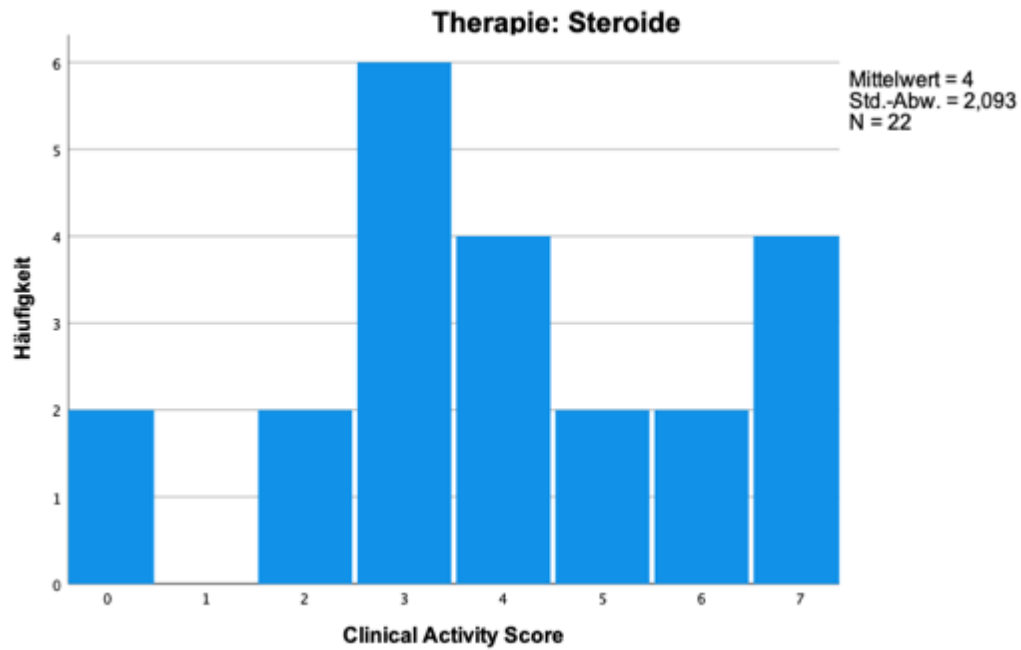


Abbildung 15: Clinical Activity Score bei Steroidtherapie

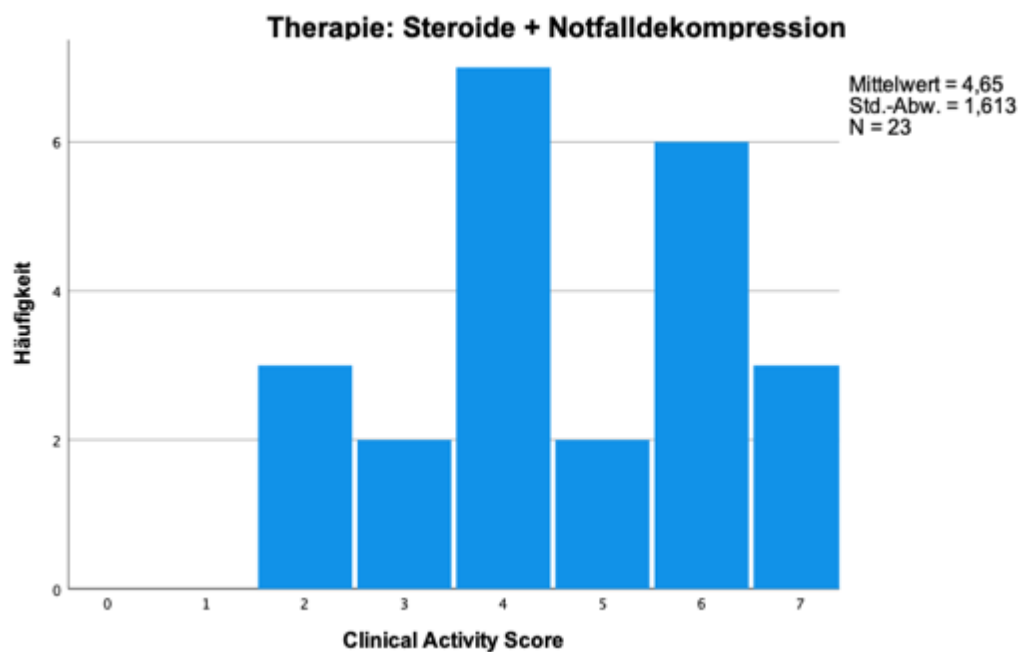


Abbildung 16: Clinical Activity Score bei Steroidtherapie + Notfalldekompression

Abbildung 15 und 16 illustrieren die Häufigkeit der einzelnen Aktivitätsstufen der EO. Zu sehen ist ein Mittelwert von 4,0 in Therapiegruppe S, im Vergleich zu einem Mittelwert von 4,65 in Therapiegruppe S+D.

3.3.4 Risikofaktoren Rauchen, Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus

		Steroide	Steroide + Notfalldekompression	Chi-Quadrat p-Wert
Rauchanamnese	Nie-Raucher	6 (54,5%)	6 (42,9%)	0,845
	Ex-Raucher	2 (18,2%)	2 (14,3%)	
	Raucher	3 (27,3%)	5 (35,7%)	
Begleiterkrankungen	Arterielle Hypertonie	6 (54,5%)	4 (28,6%)	0,161
	Diabetes Mellitus	1 (9,1%)	1 (7,1%)	0,846

Tabelle 12: Risikofaktoren aufgeteilt nach Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression

In Therapiegruppe S weisen 6 von 11 (54,5%) Patienten einen arteriellen Hypertonus auf, im Vergleich dazu waren es nur 28,6% in Therapiegruppe S+D. An Diabetes mellitus war pro Gruppe jeweils nur ein Patient erkrankt.

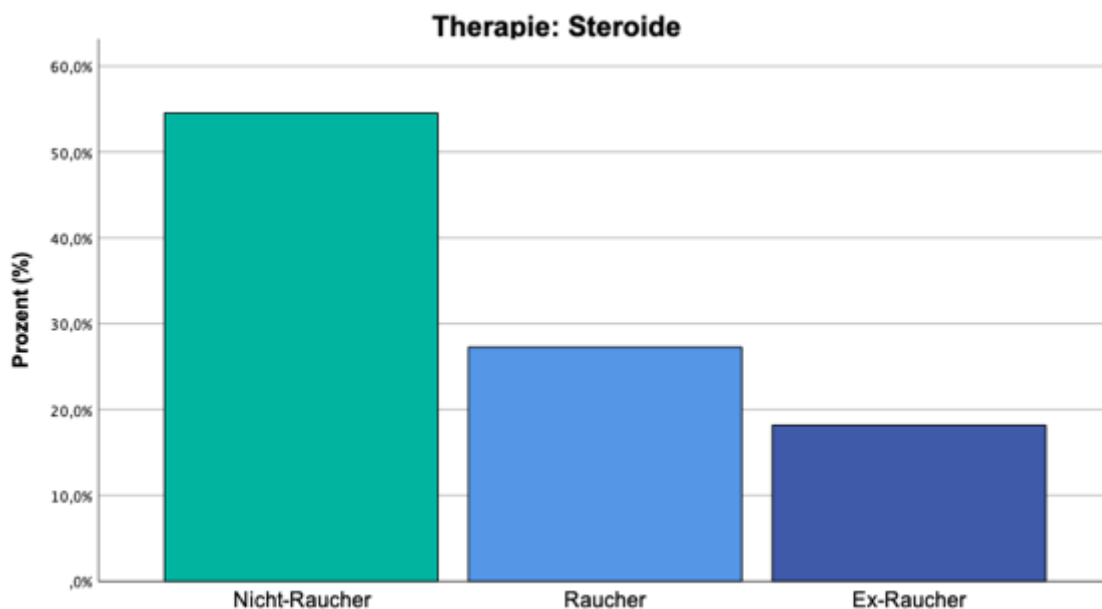


Abbildung 17: Risikofaktor Rauchen bei Steroidtherapie

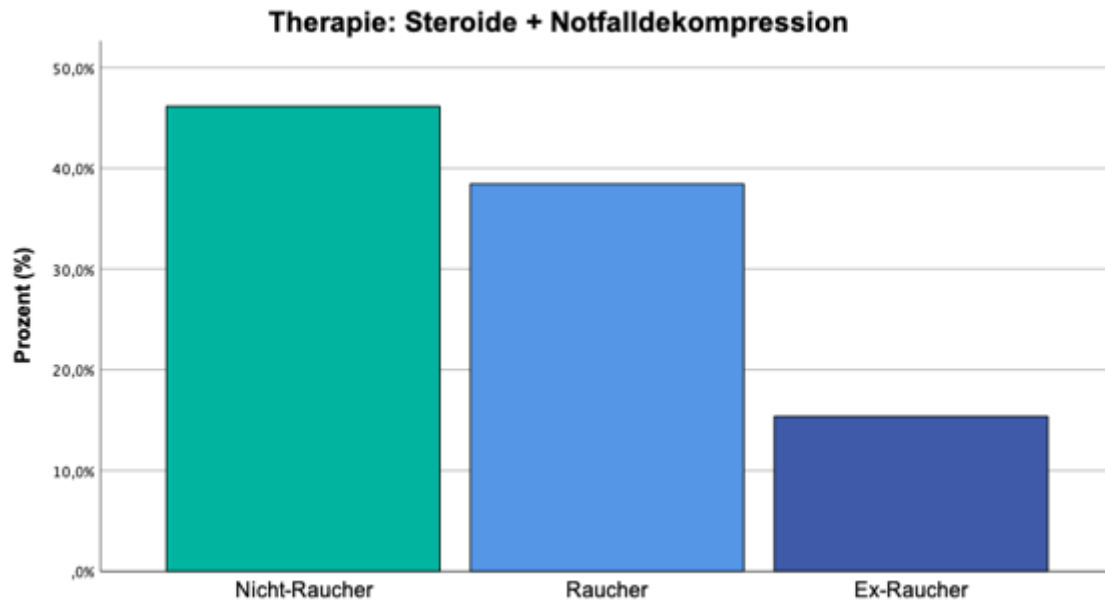


Abbildung 18: Risikofaktor Rauchen bei Steroidtherapie + Notfalldekompression

Der Anteil der Raucher ist in Therapiegruppe S+D mit 35,7% höher als in Therapiegruppe S mit 27,3%.

3.3.5 Laborparameter im akuten Stadium der DON

		Steroide	Steroide + Notfall- dekompression	Mann- Whitney-U- Test
				P-Wert
TSH (mU/l)	Mittelwert	0,998	3,45	0,076
	Median	0,04	0,49	
	Standardabweichung	2,95	6,72	
	Minimum	<0,01	<0,01	
	Maximum	9,4	19,5	
fT3 (pg/ml)	Mittelwert	3,91	2,66	0,118
	Median	2,8	2,5	
	Standardabweichung	2,24	0,9	
	Minimum	1,1	1,7	
	Maximum	7,8	5,0	
fT4 (ng/dl)	Mittelwert	1,62	1,06	0,342
	Median	1,2	1,05	
	Standardabweichung	1,4	0,33	
	Minimum	0,9	0,5	
	Maximum	5,3	1,6	
TSH-Rezeptor- AK (IU/l)	Mittelwert	63,46	26,23	0,447
	Median	12,5	12,35	
	Standardabweichung	106	31,54	
	Minimum	3,5	0,7	
	Maximum	298,3	90,7	
Thyreoida- stimulierende- Immunglobuline (SSR%)	Mittelwert	738,67	568,6	0,018
	Median	688	571	
	Standardabweichung	149,54	62,14	
	Minimum	576	471	
	Maximum	981	639	

Tabelle 13: Laborparameter im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression

Tabelle 13 zeigt den Unterschied der Laborparameter in beiden Therapiegruppen zum Zeitpunkt des akuten Stadiums der DON. Ein statistisch signifikanter Unterschied ist unter dem laborchemischen Parameter Thyreoida-stimulierende-Immunglobuline zu erkennen. Im Median weisen Patienten aus Therapiegruppe S (688 SSR%) einen höheren TSI-Wert als Patienten aus Therapiegruppe S+D (571 SSR%) auf.

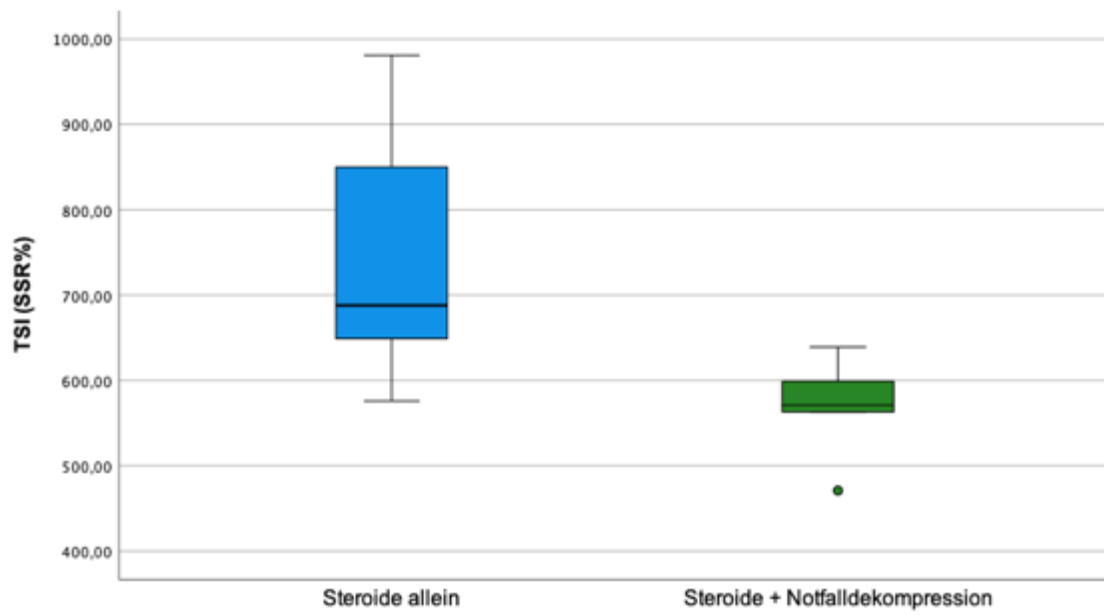


Abbildung 19: TSI-Wert bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompensation

3.3.5.1 Thyreoidea-stimulierende-Immunglobuline (TSI) Cut-off-Wert bei Patienten der Therapiegruppe Steroide + Notfalldekompression

Bezüglich der Sensitivität sowie Spezifität, hinsichtlich der Unterscheidung zwischen den beiden Gruppen Therapie S und Therapie S+D, wurde für den laborchemischen TSI-Wert eine Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurve erstellt.

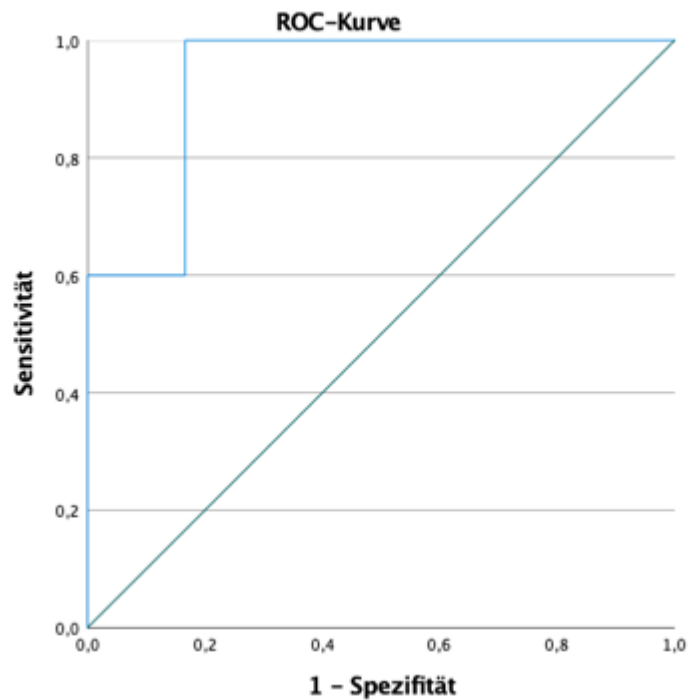


Abbildung 20: ROC-Kurve für die Bestimmung des TSI Cut-off-Wertes

Beruhend auf einer Fläche unter der Kurve (area under the curve) von 0,933 ($p=0,018$; 95% Konfidenzintervall: 0,78 - 0,1) wurde für eine Sensitivität von 1,0 und eine Spezifität 0,667 ein Cut-off-Wert von 780,5 bestimmt.

	TSI Cut-off- Wert (SSR %)	Sensitivität	Spezifität	Area under the Curve	95% Konfidenzintervall		Signifikanz
					Untere	Obere	
Einzelne Maße	780,5	1,0	0,667	0,933	0,78	0,1	$p=0,018$

Tabelle 14: TSI Cut-off-Wert mit entsprechenden Messwerten, Tabelle zu Abbildung 20

3.3.6 Gesamtdosis der intravenösen Steroidtherapie

		Steroide	Steroide + Notfalldekompression	Mann-Whitney-U-Test
				P-Wert
Gesamtdosis Steroide i.v. (in mg)	Mittelwert	5250	5062,5	1,0
	Median	4500	5000	
	Standardabweichung	1500	2064,8	
	Minimum	4500	1250	
	Maximum	7500	7500	

Tabelle 15: Gesamtdosis der intravenösen Steroide bei Steroidtherapie und Steroidtherapie + Notfalldekompression

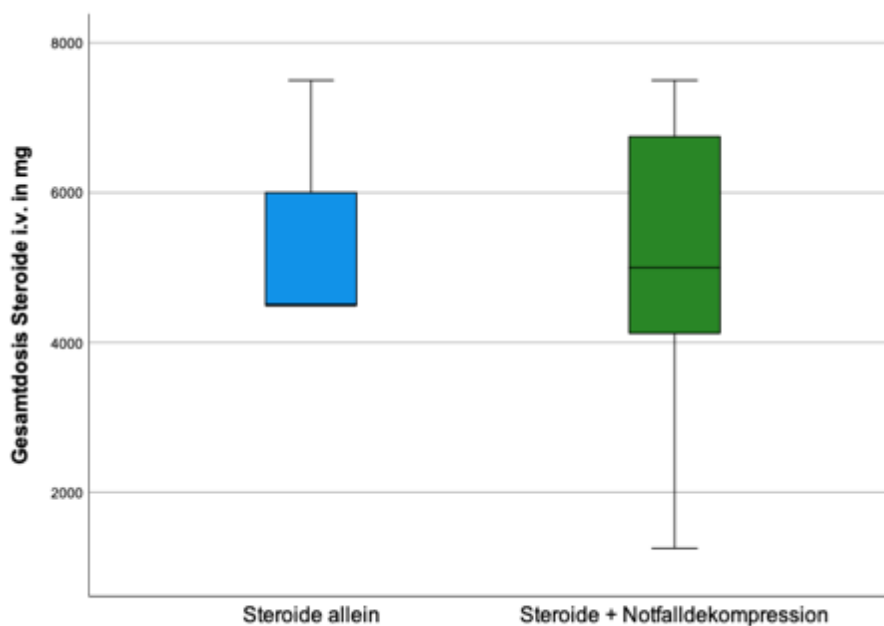


Abbildung 21: Gesamtdosis intravenöse Steroide bei Steroidtherapie und Steroidtherapie + Notfalldekompression

Tabelle 15 und Abbildung 21 zeigen den Unterschied der gesamten intravenösen Steroiddosis in den beiden Therapiegruppen. Zu erkennen ist eine im Median höhere Dosis in Therapiegruppe S+D.

3.3.7 Diagnostikparameter 1 im akuten Stadium der DON

		Steroide	Steroide + Notfalldekompression	Chi-Quadrat p-Wert
Retrobulbäres Druckgefühl	spontan	10 (45,5%)	17 (68%)	0,051
	bei Augen- bewegung	8 (36,4%)	8 (32%)	0,912
Epiphora		13 (59,1%)	19 (76%)	0,082
Photophobie		11 (50%)	17 (68%)	0,098
Sandkorngefühl		11 (50%)	18 (72%)	0,048
Verschwommensehen		11 (50%)	16 (64%)	0,181
Doppelbilder	intermittierend	8 (36,4%)	3 (12%)	0,306
	inkonstant	2 (9,1%)	4 (16%)	
	konstant	3 (13,6%)	5 (20%)	
RAPD		2 (9,1%)	10 (40%)	0,009
Kornea	Stippung	7 (31,8%)	6 (24%)	0,672
	Ulkus	0 (0%)	0 (0%)	
Cataract		15 (68,2%)	11 (44%)	0,289
Papille	randunscharf	6 (27,3%)	8 (32%)	0,589
	atrophisch	0 (0%)	0 (0%)	
Aderhautfalten		2 (9,1%)	2 (8%)	0,924
Farbentsättigung		2 (9,1%)	3 (12%)	0,872

Tabelle 16: Diagnostikparameter 1 im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Dekompression

Unterschiedliche diagnostische Parameter wurden nach Häufigkeit in den beiden Therapiegruppen zum Zeitpunkt der akuten DON ausgewertet. Dabei zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei dem Parameter Relatives afferentes Pupillendefizit (RAPD). 10 (40%) der Patienten aus Therapiegruppe S+D weisen ein RAPD im Vergleich zu 2 (9,1%) aus Therapiegruppe S auf.

Ein weiterer signifikanter Unterschied zeigt sich im Bereich Sandkorngefühl. Auch hier weisen vermehrt Patienten aus Therapiegruppe S+D diesen Parameter auf.

3.3.8 Diagnostikparameter 1 im Erkrankungsverlauf

		Steroide	Steroide + Notfalldekompression	Chi-Quadrat p-Wert
Retrobulbäres Druckgefühl	spontan	2 (9,1%)	5 (20%)	0,24
	bei Augen- bewegung	5 (22,7%)	2 (12%)	0,387
Epiphora		8 (36,4%)	12 (48%)	0,272
Photophobie		7 (31,8%)	14 (56%)	0,043
Sandkorngefühl		6 (27,3%)	9 (36%)	0,393
Verschwommensehen		5 (22,7%)	8 (32%)	0,368
Doppelbilder	intermittierend	6 (27,3%)	2 (8%)	0,05
	inkonstant	0 (0%)	3 (12%)	
	konstant	1 (4,5%)	5 (20%)	
RAPD		3 (13,6%)	6 (24%)	0,294
Kornea	Stippung	4 (18,2%)	12 (48%)	0,029
	Ulkus	2 (9,1%)	0 (0%)	
Cataract		13 (59,1%)	14 (56%)	0,708
Papille	randunscharf	4 (18,2%)	7 (28%)	0,252
	atrophisch	2 (9,1%)	0 (0%)	
Aderhautfalten		0 (0%)	0 (0%)	-
Farbentsättigung		3 (13,6%)	3 (12%)	0,424

Tabelle 17: Diagnostikparameter 1 im Erkrankungsverlauf bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression

Der Vergleich der diagnostischen Parameter im Erkrankungsverlauf zeigt eine Verschiebung hin zu den Parametern Photophobie und Doppelbilder. In beiden Untersuchungen zeigt sich ein höherer pathologischer Anteil in Therapiegruppe S+D. So leiden insgesamt 52% der Patienten in Therapiegruppe S+D an Doppelbildern (intermittierend/inkonstant/konstant), im Vergleich zu insgesamt 31,8% in Therapiegruppe S.

3.3.9 Diagnostikparameter 2 im akuten Stadium der DON

			Steroide	Steroide+ Notfall- dekompression	Mann- Whitney-U- Test
					P-Wert
Best- korrigierter Visus	Dezimal	Mittelwert	0,44	0,54	0,225
		Median	0,4	0,5	
		Standardabweichung	0,28	0,28	
		Minimum	0,05	0,05	
		Maximum	1	1	
	LogMAR	Mittelwert	0,45	0,35	0,225
		Median	0,4	0,3	
		Standardabweichung	0,33	0,31	
		Minimum	0	0	
		Maximum	1,3	1,3	
Clinical Activity Score (CAS)		Mittelwert	4	4,65	0,289
		Median	4	4	
		Standardabweichung	2,09	1,61	
		Minimum	0	2	
		Maximum	7	7	
Exophthalmus (mm)		Mittelwert	21,09	23,78	0,07
		Median	22	24	
		Standardabweichung	5,37	4,32	
		Minimum	9	13	
		Maximum	29	30	
Lidspaltenweite (mm)		Mittelwert	10,95	11,63	0,298
		Median	10	12	
		Standardabweichung	2,34	2,27	
		Minimum	7	8	
		Maximum	19	16	
Oberlidretraktion (mm)		Mittelwert	0,86	1,3	0,557
		Median	0	0	
		Standardabweichung	1,42	1,96	
		Minimum	0	0	
		Maximum	5	6	
Unterlidretraktion (mm)		Mittelwert	1	0,63	0,459
		Median	0,5	0	
		Standardabweichung	1,41	0,91	
		Minimum	0	0	
		Maximum	5	3	
Lidschlussdefizit (mm)		Mittelwert	0,74	0,7	0,923
		Median	0	0	
		Standardabweichung	1,38	1,29	
		Minimum	0	0	

	Maximum	5	4	
IOD (mmHg)	Mittelwert	18,6	19,76	0,448
	Median	17,5	18	
	Standardabweichung	6,49	5,6	
	Minimum	10	13	
	Maximum	33	32	

Tabelle 18: Diagnostikparameter 2 im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression

3.3.10 Diagnostikparameter 3 im akuten Stadium der DON

			Steroide	Steroide+ Notfall- dekompression	Mann- Whitney-U- Test P-Wert
Augen- motilität (Grad°)	Adduktion	Mittelwert	40,28	33,91	0,137
		Median	40	30	
		Standardabweichung	9,31	13,56	
		Minimum	20	5	
		Maximum	50	50	
	Abduktion	Mittelwert	30	32,29	0,485
		Median	30	35	
		Standardabweichung	10,43	13,3	
		Minimum	5	10	
		Maximum	50	50	
	Hebung	Mittelwert	20	18,7	0,937
		Median	12,5	20	
		Standardabweichung	15,53	12,54	
		Minimum	0	0	
		Maximum	45	45	
Senkung	Mittelwert	31,39	32,39	0,614	
	Median	22,5	30		
	Standardabweichung	22,48	17,05		
	Minimum	5	10		
	Maximum	60	60		
Visuell evozierte Potentiale (ms)	P100 Latenz 1	Mittelwert	105,1	125,83	0,003
		Median	103,5	124,5	
		Standardabweichung	7,64	8,33	
		Minimum	97	117	
		Maximum	119	140	
	P100 Latenz 2	Mittelwert	122,8	129,83	0,302
		Median	120,5	129,5	
		Standardabweichung	14,64	20,9	
		Minimum	101	102	
		Maximum	155	166	

	P100-N75 Amplitude 1	Mittelwert	7,65	5,85	0,129
		Median	8,26	5,84	
		Standardabweichung	3,5	1,15	
		Minimum	2,12	4,32	
		Maximum	14,6	7,21	
	P100-N75 Amplitude 2	Mittelwert	7,13	5,57	0,515
		Median	7,29	3,35	
		Standardabweichung	3,86	5,06	
		Minimum	1,76	1,89	
		Maximum	13,3	15,5	
Gesichtsfeld (mean defect)	Mittelwert	9,47	10,4	0,539	
	Median	8,8	10,75		
	Standardabweichung	4,86	8,54		
	Minimum	2,1	-13,83		
	Maximum	18,9	24		

Tabelle 19: Diagnostikparameter 3 im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression

Tabelle 18 und 19 illustrieren diagnostische Messungen welche in den unterschiedlichen Therapiegruppen zum Zeitpunkt der akuten DON verglichen wurden. Ein statistisch signifikanter Unterschied fällt lediglich unter dem Parameter Visuell evozierte Potentiale – P100 Latenz 1 auf. Hier zeigt sich eine Latenz von insgesamt 103,5 ms im Median in Therapiegruppe S und 124,5 ms in Therapiegruppe S+D.

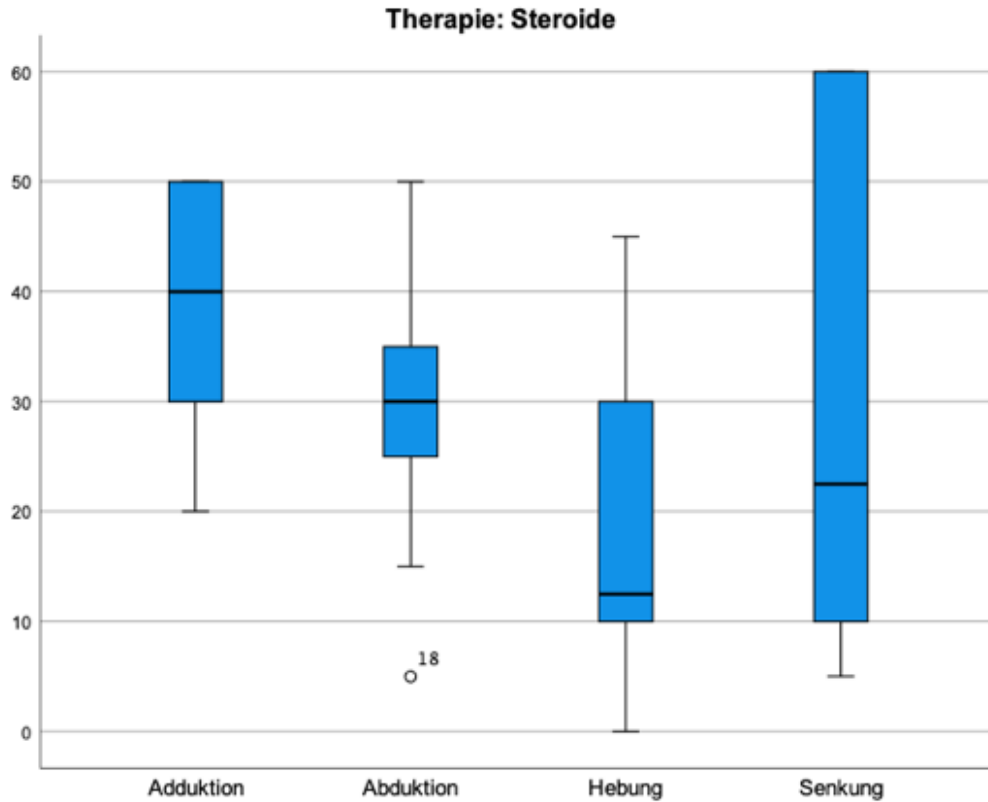


Abbildung 22: Augenmotilität im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie

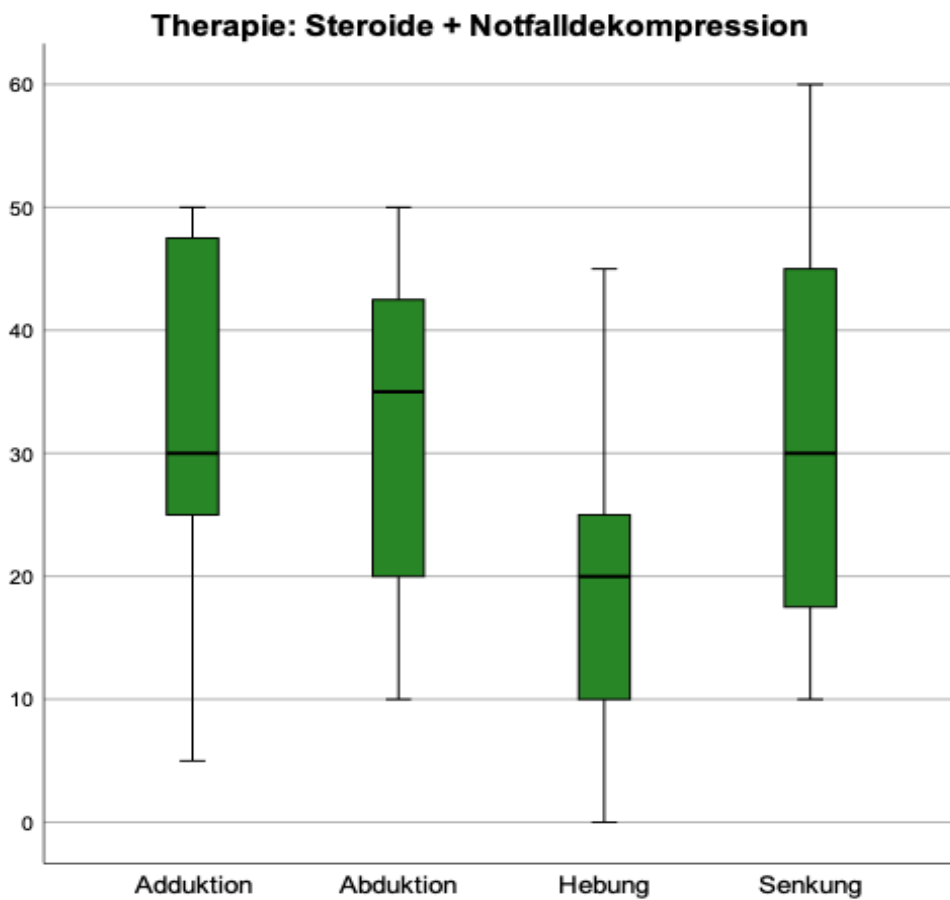


Abbildung 23: Augenmotilität im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie + Notfalldekompression

		Steroide	Steroide + Notfalldekompression	Chi-Quadrat p-Wert
Adduktion	Physiologisch ($>49^\circ$)	4 (18,2%)	2 (8%)	0,297
	Pathologisch ($\leq 49^\circ$)	18 (81,8%)	23 (92%)	
Abduktion	Physiologisch ($>49^\circ$)	4 (18,2%)	2 (8%)	0,297
	Pathologisch ($\leq 49^\circ$)	18 (81,8%)	23 (92%)	
Hebung	Physiologisch ($>45^\circ$)	4 (18,2%)	2 (8%)	0,297
	Pathologisch ($\leq 45^\circ$)	18 (81,8%)	23 (92%)	
Senkung	Physiologisch ($>59^\circ$)	10 (45,5%)	6 (24%)	0,121
	Pathologisch ($\leq 59^\circ$)	12 (54,5%)	19 (76%)	

Tabelle 20: Vergleich der Häufigkeit von pathologischen Blickfeldern bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression im akuten Stadium der DON

Tabelle 20 zeigt den Unterschied der Häufigkeit von pathologischen Blickfeldern bei Therapiegruppe S sowie Therapiegruppe S+D. Es zeigt sich, dass in Therapiegruppe S+D mehr Patienten pathologische Befunde in allen Blickrichtungen aufweisen als in Therapiegruppe S. Von statistisch signifikanter Bedeutung ist der Unterschied nicht.

3.3.11 Diagnostikparameter 2 im Erkrankungsverlauf

			Steroide	Steroide+ Notfall- dekompression	Mann- Whitney-U- Test P-Wert
Best- korrigierter Visus	Dezimal	Mittelwert	0,52	0,5	0,955
		Median	0,45	0,4	
		Standardabweichung	0,32	0,29	
		Minimum	0,03	0,05	
		Maximum	1	1	
	LogMar	Mittelwert	0,42	0,39	0,955
		Median	0,35	0,4	
		Standardabweichung	0,41	0,33	
		Minimum	0	0	
		Maximum	1,6	1,3	
Clinical Activity Score (CAS)	Mittelwert	3,2	3,33	0,699	
	Median	3	3		
	Standardabweichung	1,44	1,65		
	Minimum	1	0		
	Maximum	6	6		
Exophthalmus (mm)	Mittelwert	22,28	20,75	0,259	
	Median	22	19,5		

	Standardabweichung	3,89	4,88	
	Minimum	15	28	
	Maximum	29	14	
Lidspaltenweite (mm)	Mittelwert	10,55	10,64	0,143
	Median	10,5	11	
	Standardabweichung	2,28	3,91	
	Minimum	8	0	
	Maximum	18	15	
Oberlidretraktion (mm)	Mittelwert	0,78	1,62	0,1
	Median	0	1	
	Standardabweichung	1,33	2,16	
	Minimum	0	0	
	Maximum	4	9	
Untereidretraktion (mm)	Mittelwert	0,42	1,3	0,07
	Median	0	1	
	Standardabweichung	0,95	2,07	
	Minimum	0	0	
	Maximum	4	9	
Lidschlussdefizit (mm)	Mittelwert	0,89	1,67	0,434
	Median	0	0	
	Standardabweichung	1,56	2,85	
	Minimum	0	0	
	Maximum	4	9	
IOD (mmHg)	Mittelwert	17,67	18	0,651
	Median	18	19	
	Standardabweichung	4,39	2,83	
	Minimum	11	14	
	Maximum	26	22	

Tabelle 21: Diagnostikparameter 2 Erkrankungsverlauf bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression

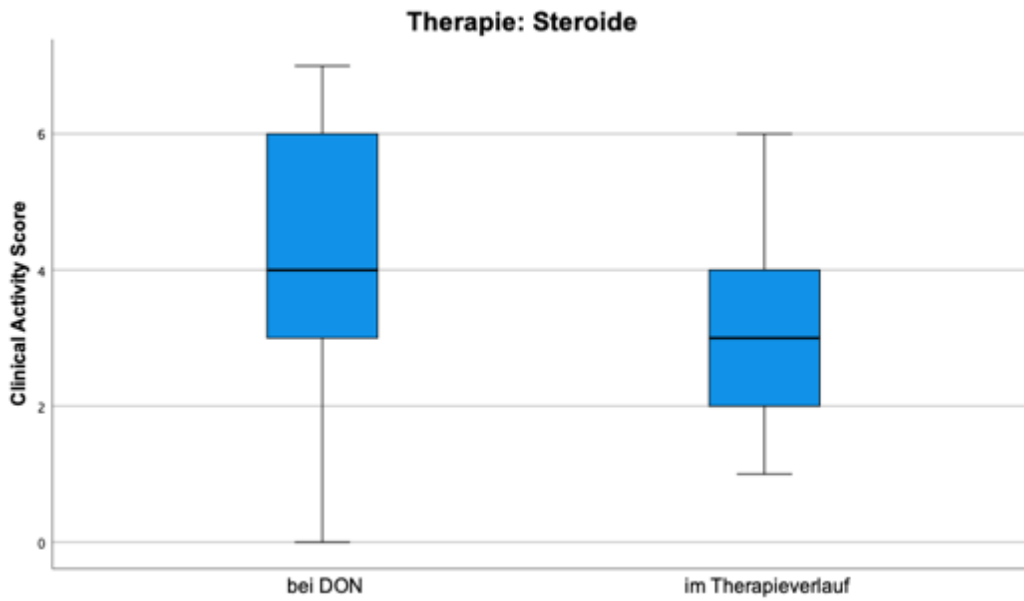


Abbildung 24: Clinical Activity Score im akuten Stadium der DON sowie im Therapieverlauf bei Steroidtherapie

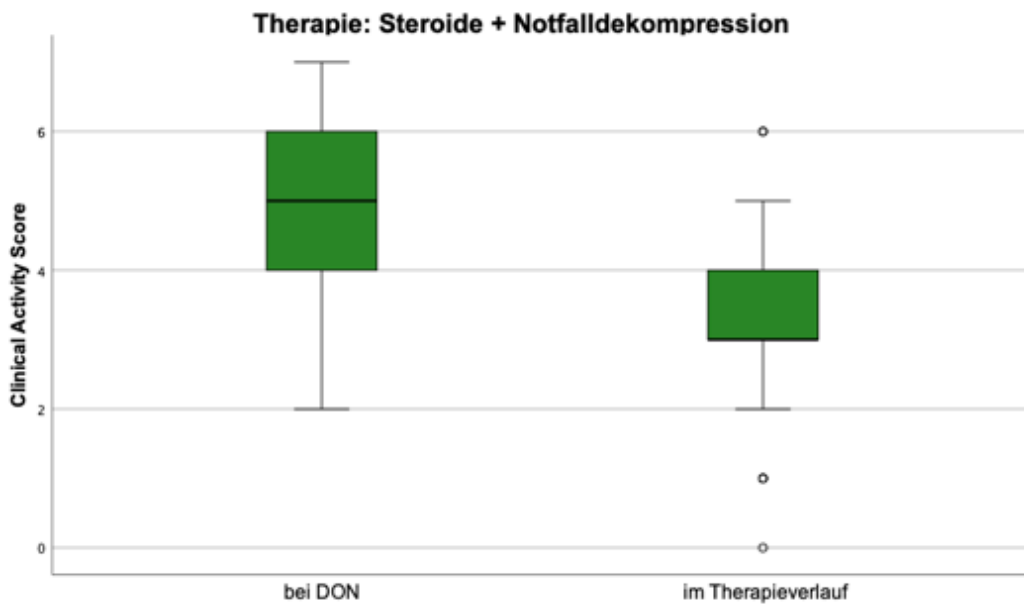


Abbildung 25: Clinical Activity Score im akuten Stadium der DON sowie im Therapieverlauf bei Steroidtherapie + Notfalldekompression

3.3.12 Diagnostikparameter 3 im Erkrankungsverlauf

			Steroide	Steroide+ Notfall- dekompression	Mann- Whitney-U- Test P-Wert
Augen- motilität (Grad°)	Adduktion	Mittelwert	35,83	41	0,903
		Median	45	40	
		Standardabweichung	18,55	8,49	
		Minimum	10	30	
		Maximum	50	50	
	Abduktion	Mittelwert	30,83	32,33	0,969
		Median	35	35	
		Standardabweichung	15,63	9,8	
		Minimum	10	15	
		Maximum	50	50	
	Hebung	Mittelwert	22,5	22,33	0,969
		Median	20	25	
		Standardabweichung	18,37	10,15	
		Minimum	0	0	
		Maximum	45	35	
	Senkung	Mittelwert	25	37,33	0,132
		Median	20	30	
		Standardabweichung	17,89	18,98	
		Minimum	10	10	
		Maximum	60	60	
Visuell evozierte Potentiale (ms)	Latenz C1	Mittelwert	125,33	113,63	0,948
		Median	117	114,5	
		Standardabweichung	38,97	14,17	
		Minimum	93	94	
		Maximum	202	130	
	Latenz C2	Mittelwert	131,67	124,5	0,477
		Median	133	124,5	
		Standardabweichung	22,35	15,17	
		Minimum	101	102	
		Maximum	168	149	
	Amplitude C1	Mittelwert	7,53	7,89	0,897
		Median	6,49	7,65	
		Standardabweichung	3,3	3,4	
		Minimum	3	3	
		Maximum	12	15	
	Amplitude C2	Mittelwert	6,4	7,2	0,439
		Median	6,35	7,34	
		Standardabweichung	0,35	6,3	
		Minimum	6,01	1,82	
		Maximum	6,89	21,1	

Gesichtsfeld (mean defect)	Mittelwert	8,32	7,35	0,983
	Median	4,9	7,9	
	Standardabweichung	5,68	3,59	
	Minimum	2,1	1,9	
	Maximum	19,8	16,6	

Tabelle 22: Diagnostikparameter 3 im Erkrankungsverlauf bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression

In Tabelle 21 und 22 wurden erneut die gleichen diagnostischen Messungen durchgeführt wie in Tabelle 19 und 20, diesmal jedoch im Erkrankungsverlauf. Zum Zeitpunkt des Erkrankungsverlaufs liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen mehr vor.

3.3.13 Muskeldicke im CT im akuten Stadium der DON

		Steroide	Steroide+ Notfall- dekompression	Mann-Whitney-U-Test
				P-Wert
M.rectus medialis (mm)	Mittelwert	8,76	7,94	0,127
	Median	8,2	8	
	Standardabweichung	1,78	1,9	
	Minimum	5	4	
	Maximum	12,7	12,5	
M.rectus lateralis (mm)	Mittelwert	6,69	6,57	0,732
	Median	6,5	6	
	Standardabweichung	1,53	1,82	
	Minimum	4,1	3	
	Maximum	10	10,7	
M.rectus superior (mm)	Mittelwert	8,44	7,81	0,223
	Median	8,8	7,7	
	Standardabweichung	2,16	2,02	
	Minimum	4	4,9	
	Maximum	11,7	12	
M.rectus inferior (mm)	Mittelwert	8,48	8,13	0,387
	Median	9	8,6	
	Standardabweichung	1,81	1,9	
	Minimum	4,6	5	
	Maximum	11,8	12	

Tabelle 23: Muskeldicke im CT im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression

Die im CT ausgewerteten Durchmesser der geraden Augenmuskeln zum Zeitpunkt der akuten DON zeigen in Therapiegruppe S bei jedem der vier Muskeln einen im Median größeren Durchmesser als in Therapiegruppe S+D.

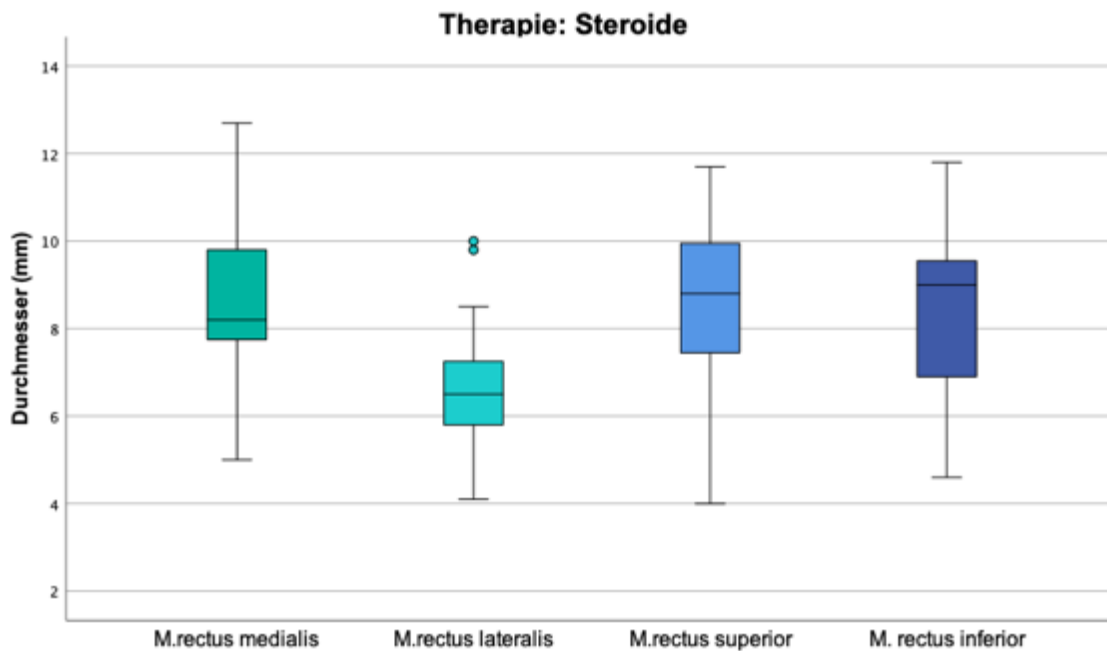


Abbildung 26: Muskeldicke im CT im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie

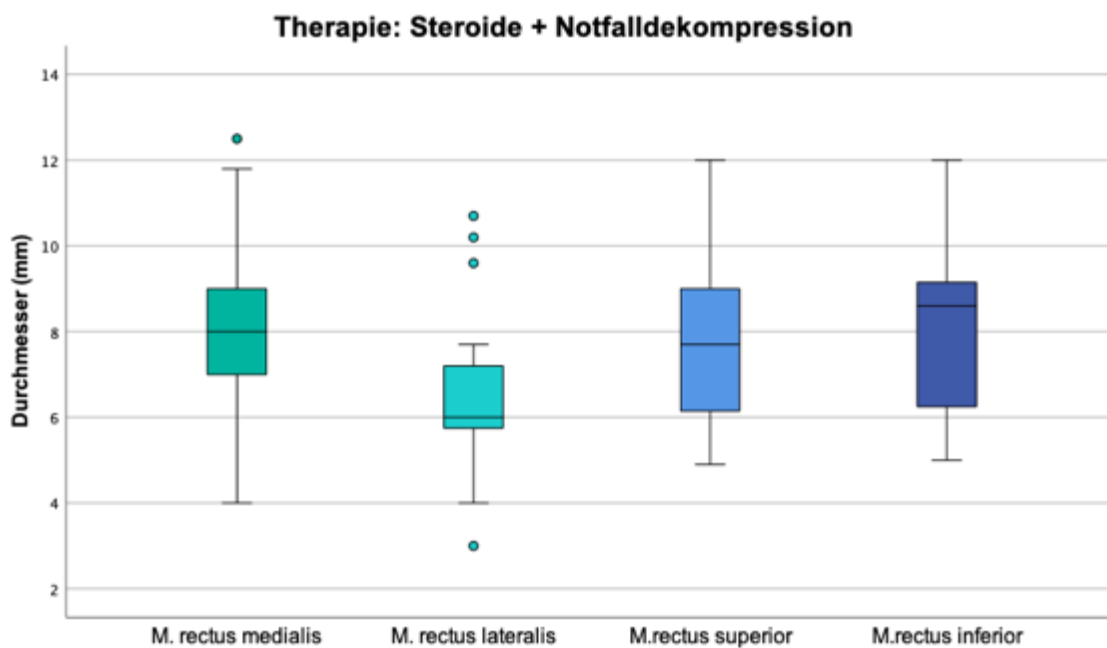


Abbildung 27: Muskeldicke im CT im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie + Notfalldekompression

3.3.14 Durchmesser der Vena ophthalmica im akuten Stadium der DON

		Steroide	Steroide+ Dekompression	Mann-Whitney- U-Test
				P-Wert
Vena ophthalmica (mm)	Mittelwert	2,45	2,1	0,067
	Median	2,45	2,1	
	Standardabweichung	0,59	0,63	
	Minimum	1,4	0,7	
	Maximum	3,5	3,2	

Tabelle 24: Durchmesser der V. ophthalmica im CT im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression

3.3.15 Zentrale Gefäßäquivalente im akuten Stadium der DON

		Steroide	Steroide+ Notfalldekompression	Mann-Whitney-U- Test
				P-Wert
CRAE	Mittelwert	133,05	112,09	0,166
	Median	136,77	103,96	
	Standardabweichung	31,86	33,72	
	Minimum	90,1	74,3	
	Maximum	175,77	181,76	
CRVE	Mittelwert	172,83	150,29	0,052
	Median	175,48	147,23	
	Standardabweichung	28,94	25,73	
	Minimum	122,21	116,12	
	Maximum	206,25	202	
AVR	Mittelwert	0,77	0,74	0,579
	Median	0,77	0,75	
	Standardabweichung	0,1	0,12	
	Minimum	0,61	0,5	
	Maximum	0,92	0,91	

Tabelle 25: Zentrale Gefäßäquivalente im akuten Stadium der DON bei Steroidtherapie sowie Steroidtherapie + Notfalldekompression

3.4 Beschreibende Statistik Patienten aufgeteilt nach Barrett's Index < 60% sowie Barrett's Index > 60%

3.4.1 Durchmesser der V. ophthalmica im CT bei akuter DON

		Barrett's Index < 60%	Barrett's Index > 60%	Mann-Whitney-U-Test
Durchmesser Vena ophthalmica (mm)	Mittelwert	2,24	2,28	0,855
	Median	2,15	2,3	
	Standardabweichung	0,72	0,54	
	Minimum	0,7	1,4	
	Maximum	3,4	3,5	

Tabelle 26: Durchmesser der V. ophthalmica im CT bei Barrett's Index < 60% sowie Barrett's Index > 60%

Der Durchmesser der V. ophthalmica zeigt bei einem Barretts's Index < 60% einen Median von 2,15 mm und bei einem Index > 60% einen Median von 2,3 mm. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich jedoch nicht.

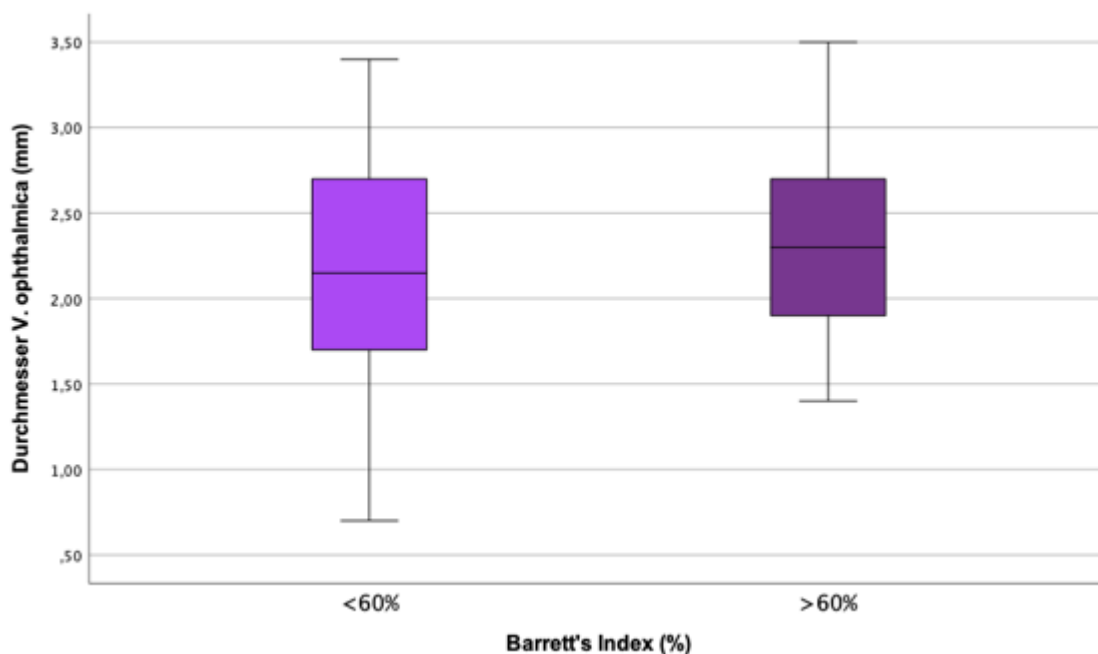


Abbildung 28: Durchmesser der V. ophthalmica im CT im akuten Stadium der DON bei Barrett's Index < 60% sowie Barrett's Index > 60%

3.4.2 Zentrale Gefäßäquivalente im akuten Stadium der DON

		Barrett's Index < 60%	Barrett's Index > 60%	Mann-Whitney-U-Test
				P-Wert
CRAE	Mittelwert	127,81	103,13	0,336
	Median	115,56	106,7	
	Standardabweichung	40,06	8,54	
	Minimum	74,3	88,28	
	Maximum	181,76	109,54	
CRVE	Mittelwert	161,58	149,74	0,692
	Median	154,56	154,85	
	Standardabweichung	34,92	22,11	
	Minimum	116,12	116,37	
	Maximum	206,25	175,48	
AVR	Mittelwert	0,78	0,7	0,089
	Median	0,79	0,69	
	Standardabweichung	0,11	0,06	
	Minimum	0,5	0,61	
	Maximum	0,91	0,76	

Tabelle 27: Zentrale Gefäßäquivalente im akuten Stadium der DON bei Barrett's Index < 60% sowie Barrett's Index > 60%

Die zentralen Gefäßäquivalente zeigen im akuten Stadium der DON in beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Zu erkennen ist eine im Median minimale Erhöhung des CRVE bei Patienten mit einem Barrett's Index > 60%.

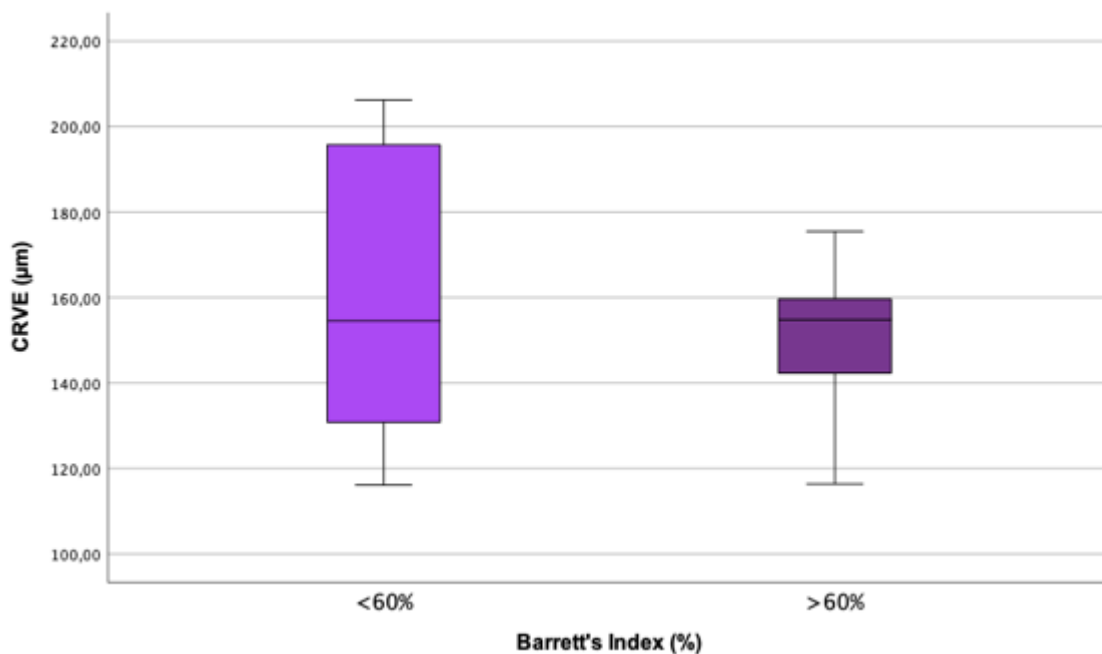


Abbildung 29: Zentrale Venenäquivalente im akuten Stadium der DON bei Barrett's Index < 60% sowie Barrett's Index > 60%

3.4.3 Zentrale Venenäquivalente prä- sowie postoperativ

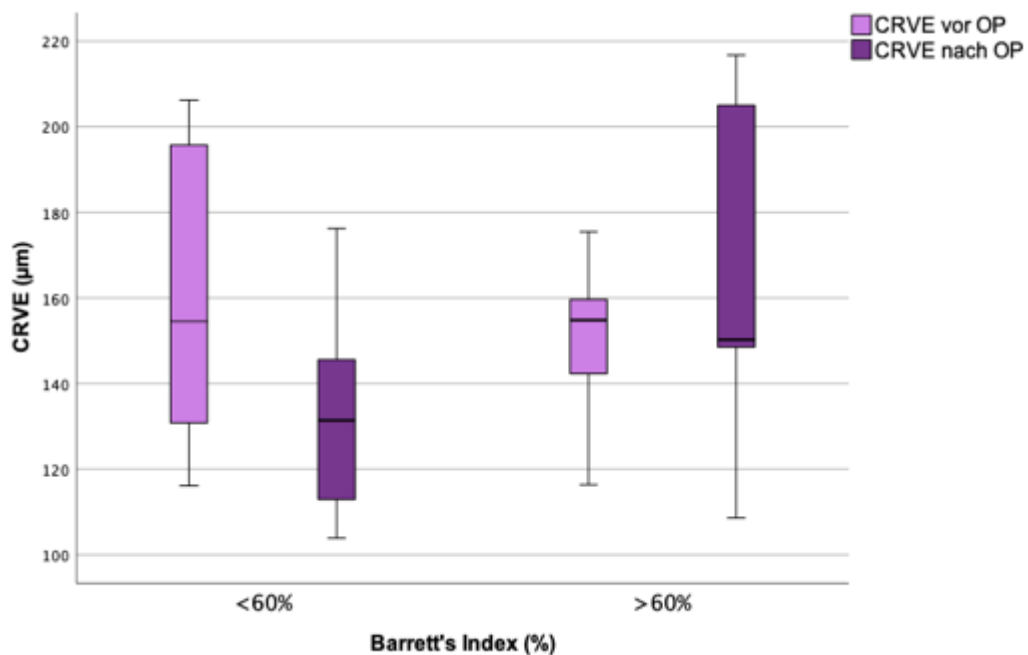


Abbildung 30: Zentrale Venenäquivalente präoperativ und postoperativ bei Barrett's Index < 60% sowie Barrett's Index > 60%

Abbildung 30 zeigt den Unterschied des Zentralvenenäquivalent (CRVE) prä- sowie postoperativ in beiden Gruppen. Zu erkennen ist ein Rückgang des CRVE in beiden Gruppen. Bei Patienten mit einem Barrett's Index < 60% ist der Rückgang jedoch höher als in der Patientengruppe mit einem Barrett's Index > 60%.

4 Diskussion

Nach aktuellem Stand der Datenlage sind die i.v. Steroid-Stoß-Therapie sowie die knöcherne Orbitadekompression, laut aktueller EUGOGO Leitlinie, effiziente Methoden zur Behandlung der DON. Bis heute gibt es jedoch nur wenige Daten zur optimalen Behandlung von EO-Patienten mit DON. Daher stellt sich die Frage, ob es bestimmte diagnostische Parameter gibt mit denen in Zukunft eine Aussage darüber getroffen werden kann, ob eine alleinige medikamentöse Dekompression ausreicht um die Sehfunktion wiederherzustellen oder ob eine chirurgische knöcherne Orbitadekompression notwendig ist. Um diese Frage beantworten zu können wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit erstmalig Daten aus 25 Akten von Patienten mit DON retrospektiv erhoben, um die wichtigen Unterschiede in der Behandlung der DON zu evaluieren. Bisherige Studien zur DON thematisieren hauptsächlich diagnostische Unterschiede zwischen Patienten mit EO und DON. Zu unserem besten Wissen fehlen bislang jedoch Daten, die diagnostische Unterschiede bezüglich der beiden wichtigsten Therapiesäulen (Steroidtherapie allein oder Steroidtherapie + Dekompression der Orbita) der DON aufweisen.

Weiterhin wurden in der vorliegenden Arbeit erstmalig retinale Gefäßäquivalente als auch CT-Aufnahmen der Orbita innerhalb der DON untersucht um zum einen zu überprüfen, ob bei Patienten mit hohem Muskelindex zur Entlastung des Sehnervs häufiger eine knöcherne Dekompressionsoperation durchgeführt werden muss als bei solchen mit dünnen Muskeln und zum anderen, ob ein hoher Muskelindex mit einem erhöhten intraorbitalen Druck assoziiert ist.

Als wichtige Kernaussage der Arbeit kann hervorgehoben werden, dass vor allem bei den diagnostischen Parametern TSI, RAPD sowie der Latenz der Visuell evozierten Potentiale (VEPs) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen besteht. Patienten mit hohen TSI Werten sprechen eher auf eine Steroid-Therapie alleine an, wobei diejenigen mit RAPD oder verlängerter Latenz im VEP, als Hinweis auf einen eindeutigen manifesten Optikusschaden, häufiger operativ dekomprimiert werden müssen.

Im Folgenden soll eine Diskussion der dargelegten Ergebnisse erfolgen.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Demographische Daten

Das mittlere Alter im gesamten Patientenkollektiv betrug 60 Jahre, was sich mit der aktuellen Studienlage deckt. [7]

Nach Aufteilung des Patientenkollektivs in die beiden Therapiegruppen Steroidtherapie allein und Steroidtherapie + Notfalldekompression (Therapie S und Therapien S+D) zeigt sich eine nur minimale Verschiebung zu 60 beziehungsweise 60,5 Jahren.

Mit 60% (N=15) waren Frauen im gesamten Patientenkollektiv häufiger von einer DON betroffen als Männer (N=10). Vergleicht man dies mit größer angelegten populationsbasierten Studien, zeigt sich, dass hier Männer bis zu drei Mal häufiger eine DON entwickeln als Frauen. [2, 6, 26]

Auch nach Aufteilung in die Therapiegruppen wird ersichtlich, dass Frauen mit 64,3% häufiger eine Notfalldekompression erhielten als Männer (35,7%).

Somit sind im vorliegenden Patientenkollektiv Frauen nicht nur häufiger von einer DON betroffen, sondern auch schwerer und mit geringerem Ansprechen auf eine Steroid-Therapie. Ein möglicher Grund für die schwerere Betroffenheit könnte sein, dass im vorliegenden Patientenkollektiv im Vergleich zum männlichen Geschlecht, fast doppelt so viele Frauen aktive Raucher sind und somit ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer DON und ggf. auch für einen schwerwiegenderen Verlauf haben.

4.1.2 Risikofaktoren

Die Verteilung der Risikofaktoren bei DON Patienten wurde bereits in zahlreichen Arbeiten thematisiert. Die bisherige Studienlage beschreibt Nikotinkonsum als eindeutigen Risikofaktor, der eine DON-Entwicklung begünstigt. [45] Verglichen damit zeigt die vorliegende Arbeit einen Anteil von insgesamt 32% aktiven Rauchern und 16% Ex-Rauchern zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Der Anteil der Patienten welche noch nie geraucht haben liegt damit ungefähr genauso hoch wie der Anteil der Patienten welche Aktiv- und Ex-Raucher waren.

Nach Aufteilung in die beiden Therapiegruppen wird ersichtlich, dass bei über einem Viertel der aktiven Raucher eine Steroidtherapie alleine ausreichend war und bei mehr als einem Drittel eine zusätzliche Notfalldekompression durchgeführt werden

musste. Trotz des statistisch nicht signifikanten Ergebnisses, zeigt sich ein Trend dahingehend, dass aktiver Nikotinkonsum zu einem partiell schlechteren Ansprechen auf eine alleinige Steroidtherapie hindeutet. In der aktuellen Leitlinie der EUGOGO wird beschrieben, dass Ex-Raucher ein signifikant geringeres Risiko für das Auftreten schwerwiegender Verläufe der EO haben als aktive Raucher. [56, 110] Auch in der vorliegenden Arbeit lässt sich dieses Ergebnis bei Patienten mit DON widerspiegeln. Bei nahezu zweidrittel der Ex-Raucher als auch der Nicht-Raucher reichte eine alleinige Steroid-Therapie bei DON aus. Dieses Ergebnis untermauert die therapeutische Konsequenz bei aktivem Nikotinkonsum ebenfalls.

4.1.3 TSI-Wert

Im gesamten Patientenkollektiv zeigte sich eine Erhöhung der Thyreoidea stimulierenden Immunglobuline. Die Spannweite der Werte erwies sich von einem Minimum von 471 SRR% bis zu einem Maximum von 981 SRR%. Bereits Ponto et al. konnten in einer Studie mit 180 EO-Patienten erstmals den Zusammenhang des Beginns einer DON mit erhöhten TSI-Werten belegen. [36]

In der vorliegenden Arbeit konnte weiterführend erstmals ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des TSI-Wertes und der dazu notwendigen Therapieoption dargestellt werden. Es zeigt sich, dass Patienten mit erhöhtem TSI-Wert tendenziell besser auf eine Steroidtherapie ansprechen als Patienten mit einem weniger erhöhten TSI-Wert. In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe einer ROC-Kurve ein Cut-off-Wert von 780,5 für die Entscheidung zwischen den beiden Therapiesäulen Steroidtherapie allein und Steroidtherapie + Notfalldekompression der Orbita gewählt. Bei einem TSI-Wert $< 780,5$ zeigt sich somit die Notwendigkeit einer Dekompression, da ein partiell schlechteres Ansprechen auf eine alleinige Steroidtherapie bzw. ein besseres Ansprechen auf Steroide bei höheren TSI-Werten zu sein scheint.

Die mittels ROC-Kurve bestimmten Werte eignen sich als ergänzendes diagnostisches Tool um DON Patienten rechtzeitig zu diagnostizieren, eine vor allem 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 mit DON nicht fälschlicherweise mit Steroiden oder einer Dekompression zu behandeln und somit eine vermeintliche Übertherapie zu verhindern.

4.1.4 RAPD

Eine relative afferente Pupillenstörung ist dadurch gekennzeichnet, dass bei abwechselnder Beleuchtung der Augen die Pupillenverengung des betroffenen Auges ausbleibt oder im Vergleich zur Gegenseite vermindert ist oder sich die Pupille sogar erweitert.

Gupta et al. konnten in einer in 2022 publizierten Studie zeigen, dass ein relatives afferentes Pupillendefizit bei Patienten mit EO hochspezifisch für das Vorliegen einer DON ist und als frühes klinisches Warnzeichen gedeutet werden kann. [111]

Im vorliegenden gesamten Patientenkollektiv wiesen ein Viertel der Patienten zu Beginn der DON ein RAPD auf. Im Vergleich dazu zeigte eine Studie der European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) einen Anteil von 45% mit relativen afferentem Pupillendefizit bei Patienten mit DON. [14]

Erstmals konnte in der vorliegenden Arbeit ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines RAPDs und der dazu notwendigen Therapie festgestellt werden. Ein RAPD bestand in der Gruppe S+D viermal häufiger als bei denjenigen mit Steroidtherapie allein. Dieser diagnostische Parameter weist also auf die Schwere der DON hin und liefert somit einen frühzeitigen diagnostischen Hinweis um die gezielte Therapie mit knöcherner Orbitadekompression einzuleiten.

4.1.5 Visuell evozierte Potentiale

Visuell evozierte Potentiale (VEPs) sind durch visuelle Stimulation der Retina ausgelöste kortikale Summenpotentiale der Sehrinde, die man am Hinterkopf mit Hilfe eines EEGs ableiten kann. Durch diese VEPs lassen sich Schädigungen des afferenten visuellen Systems objektivieren. Die physiologische Latenz zwischen Stimulus und evoziertem Potential beträgt ca. 100ms. Ist die Leitungsgeschwindigkeit verlangsamt und somit die Latenzzeit auf über 120ms verlängert, deutet dies auf eine Schädigung des Sehnervens hin.

Yu Y et al. konnten bereits in einer Querschnittsstudie mit 93 Patienten zeigen, dass eine pathologische Veränderung der VEPs bei Patienten mit EO ein frühes Anzeichen für eine DON ist. [112]

Auch McKeag et al. zeigten in ihrer Studie der European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), dass 8 von 11 Patienten mit eindeutiger DON pathologische

VEPs aufwiesen, wohingegen alle getesteten „Nicht DON-Augen“ normale VEPs aufwiesen. McKeag et al. beschreiben den diagnostischen Parameter „Visuell evozierte Potentiale“ bereits als hochspezifisch in Bezug auf die Diagnosestellung einer DON. [14]

In dem von P J Dolman veröffentlichten Review weist der Autor ebenso auf die Spezifität des Parameters hin, kritisiert jedoch auch den hohen Zeitaufwand sowie die fehlende Verfügbarkeit der Untersuchung in vielen medizinischen Zentren. [7] In der vorliegenden Dissertation wurde erstmalig der Diagnostikparameter VEP in Bezug auf die beiden Therapiegruppen betrachtet. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungssäulen. Patienten welche eine notfallmäßige chirurgische Orbitadekompression erhielten, hatten eine signifikant verlängerte Latenzzeit der VEPs im Vergleich zu Patienten welche mit Steroiden alleine behandelt wurden. Der Median der Latenzzeit P100 lag in Therapiegruppe S bei 103,5 ms und bei Therapiegruppe S+D bei 124,5 ms. Betrachtet man das Visuell evozierte Potential binär (physiologisch versus pathologisch) zeigen sich in der Gruppe S+D 66% der Orbitae als pathologisch. Im Vergleich dazu weisen in der Gruppe S 100% ein physiologisches Ergebnis auf. Somit weist in der vorliegenden Arbeit ein pathologisch verlängertes VEP und damit einhergehend eine bereits eingetretene Schädigung des Sehnervs auf die Notwendigkeit der chirurgischen Orbitadekompression hin und zeigt gleichzeitig, dass eine alleinige Steroidtherapie zur Behandlung nicht ausreichend ist.

4.1.6 Muskeldicke im CT

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war festzustellen, ob bei Patienten mit hohem Muskelindex zur Entlastung des Sehnervs häufiger eine knöcherne Dekompressionsoperation durchgeführt werden musste, als bei solchen mit dünnen Muskeln.

In der Literatur werden verschiedene Typen der EO beschrieben. Man unterscheidet zwischen einem Fett- vs. Muskel- vs. Gemischten-Typ der EO. Je nach Ausprägungsgrad kommt es entweder zur einer starken Fett- oder Muskelvermehrung in der Orbitahöhle, welche zur entsprechenden Klinik der EO und schließlich auch zur DON führen kann. In manchen Fällen kann jedoch gleichzeitig eine Fett- als auch Muskelvermehrung vorliegen, sodass von einem Gemischten-Typ

gesprochen wird. In der vorliegenden Arbeit wurde die Hypothese angenommen, dass Patienten mit einem höheren Muskelanteil, welcher zur EO/DON führt, die Orbita weniger elastisch macht und somit eher den Sehnerv einklemmt als solche mit höherem Fettanteil.

Aktuelle Literaturrecherchen weisen bisher einzig und allein daraufhin, dass Patientin mit DON meist einen höheren Muskelindex haben als Patienten mit EO. [32]

In Übereinstimmung mit Barrett et al. konnten auch Giaconi et al. die diagnostische Wertigkeit eines Muskelindex $> 50\%$ hinweisend auf eine DON darstellen. [30, 62]

In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls passend zu den bisher durchgeführten Studien ein erhöhter Muskelindex bei der Mehrheit der Patienten festgestellt werden. Wichtig war es nun herauszufinden, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen gab.

Zu erkennen war, dass im Gegensatz zur angenommenen Hypothese, Patienten welche durch Steroide alleine behandelt wurden, im akuten Stadium der DON im Median einen größeren Durchmesser aller vier gerader Augenmuskeln aufwiesen als Patienten, welche mit Steroiden und einer chirurgischen Dekompression behandelt wurden. Der in dieser Studie erkannte Unterschied erschien jedoch statistisch nicht signifikant. Somit scheint die Muskeldicke eine nicht so große Rolle in der Entscheidung zwischen den beiden Therapieverfahren zu spielen wie anfangs angenommen.

4.1.7 Durchmesser der V. ophthalmica im CT

In der von Lima et al. durchgeführten retrospektiven Studie mit hochauflösenden CT-Bildern von insgesamt 40 Orbitae zeigte sich ein signifikant häufigeres Vorkommen einer vergrößerten Vena ophthalmica bei Patienten mit DON als bei solchen ohne DON. Die Arbeitsgruppe gibt einen Durchmesser-Mittelwert der Vena ophthalmica in der Gruppe der Patienten mit DON von $2,4 \pm 0,4$ mm an. [32] Der physiologische Durchschnitt der Vene sollte unter 2,5 mm liegen.

Der mediane Durchmesser der Vena ophthalmica liegt in der vorliegenden Arbeit aufgeteilt in die beiden Therapiegruppen, bei Gruppe S bei 2,45 mm und bei Gruppe S+D bei 2,1 mm. Der mediane Durchmesser der Gruppe S liegt somit im oberen Referenzbereich des physiologischen Wertes und weist eher auf eine intraorbitale Stauung hin als in Gruppe S+D. Passend dazu sind auch die im medianen

Durchschnitt größeren Augenmuskeln in Gruppe S, welche zu einem intraorbitalen Platzmangel beitragen.

Die vorliegenden Daten zeigen also, dass Patienten mit dickeren Augenmuskeln sowie im Durchmesser größerer Vena ophthalmica und somit vermehrtem intraorbitalen Platzmangel, besser auf Steroide ansprechen als Patienten mit kleineren Augenmuskeln und dünneren Venen.

4.1.8 Zentralvenenäquivalent (CRVE)

In der von A. Reichel durchgeführten Dissertation zum Thema „Retinale Gefäßanalyse bei endokriner Orbitopathie – erste Ergebnisse einer Pilotstudie“ konnte erstmalig gezeigt werden, dass als indirektes Zeichen eines 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). In ihrer Arbeit legte sie einen CRVE Cut-off-Wert von 141,35 μ m ($p=0,017$) fest, ab dem von einer vorliegenden DON auszugehen ist. [113]

Auch in der vorliegenden Dissertation zeigt sich, ausgehend von einem Cut-off-Wert von 141,35 μ m, ein erhöhter CRVE sowohl in Gruppe S (175,48 μ m) als auch in Gruppe S+D (147,23 μ m). In Gruppe S waren 86% der gemessenen CRVE oberhalb des Cut-off-Wertes, in Gruppe S+D waren es nur 69%.

Als indirektes Zeichen einer Erhöhung des intraorbitalen Drucks scheint also auch der CRVE auf das Ansprechen von Steroiden Aufschluss zu geben. Zwar scheinen die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant zu sein ($p=0,052$), jedoch zeigt sich ein Trend dahingehend, dass das Zusammenspiel aus erhöhtem TSI, verdickten Augenmuskeln, vergrößerter V. ophthalmica, sowie erhöhtem CRVE auf ein akutes inflammatorisches Geschehen hindeutet und somit ein besseres Ansprechen auf Steroide zu erwarten ist.

4.1.9 Barrett's Index

In einem letzten Schritt sollte nun noch herausgefunden werden, ob es einen Zusammenhang zwischen einem hohen Muskelindex und einem erhöhten intraorbitalen Druck, indirekt gemessen an dem Kaliber der Vena ophthalmica superior sowie der Bestimmung der Retinalen Venen Äquivalente, gibt.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem Barrett's Index > 60% zwar auch eine größere Vena ophthalmica sowie einen erhöhten CRVE aufwiesen, dieser Zusammenhang jedoch nicht signifikant zu sein scheint (Vena ophthalmica: $p=0,855$; CRVE: $p=0,692$).

Bisherige Studien verwiesen bis jetzt immer nur auf den Zusammenhang zwischen dem Vorkommen eines erhöhten Muskelindex, einer vergrößerten Vena ophthalmica oder einem erhöhten CRVE und dem Vorliegen einer DON.[30, 32, 113] Inwieweit nun jedoch die intraorbitale Druckerhöhung mit der Zunahme des Muskelvolumens in Zusammenhang steht, konnte in der vorliegenden Dissertation zwar nicht statistisch signifikant dargelegt werden, sollte jedoch in größer angelegten Studien weiter untersucht werden.

4.2 Limitationen

Eine Einschränkung der vorliegenden Dissertation war die kleine Fallzahl der Patienten (25 Patienten). Grund hierfür liefert vor allem die Seltenheit der Erkrankung. Ein weiterer Grund für das kleine Patientenkollektiv war die Einschränkung der Patientenauswahl auf einen bestimmten Zeitraum (2016-2020). Weiterhin führte der retrospektive Charakter der Arbeit zu lückenhaften Daten, welche das Nachvollziehen des Erkrankungsverlaufs sowie den Vergleich der beiden Gruppen erschwerte.

Nichts desto trotz konnten neben der kleinen Fallzahl und den teilweise fehlenden Daten, signifikante Ergebnisse erzielt werden.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Dissertation war zu prüfen, ob relevante Unterschiede im Erkrankungsverlauf zwischen Patienten, welche alleine durch eine Steroidtherapie behandelt wurden und Patienten, welche zusätzlich eine Dekompressionsoperation erhielten, bestehen. Außerdem sollte geprüft werden ob bei Patienten mit hohem Muskelindex zur Entlastung des Sehnervs häufiger eine knöcherne Dekompressionsoperation durchgeführt werden muss, als bei solchen mit dünnen Muskeln. Weiterhin sollte im zweiten Teil der Arbeit analysiert werden, ob ein hoher Muskelindex zusätzlich mit einem erhöhten intraorbitalen Druck, indirekt gemessen an dem Kaliber der Vena ophthalmica superior sowie der Bestimmung der Retinalen Venen Äquivalente, assoziiert ist.

Anhand der hier vorliegenden Datenlage konnte erstmalig als wichtige Kernaussage hervorgehoben werden, dass vor allem bei den diagnostischen Parametern TSI, RAPD sowie der Latenz der Visuell evozierten Potentiale (VEPs) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen besteht. Somit müssen Patienten bei DON statistisch signifikant häufiger chirurgisch dekomprimiert werden, wenn sie einen im Vergleich niedrigeren TSI-Wert, ein relatives afferentes Pupillendefizit und eine verlängerte Latenz bei der Untersuchung der VEPs aufweisen.

Hervorzuheben ist, dass in der vorliegenden Arbeit erstmalig mit Hilfe einer ROC-Kurve ein Cut-off Wert für den Laborparameter TSI in Bezug auf die Entscheidung zwischen den beiden Therapiesäulen Steroidtherapie allein und Steroidtherapie + Notfalldekompression der Orbita bestimmt werden konnte. Dieser Laborparameter ist inzwischen sogar kommerziell zu bestimmen und liefert statistisch signifikant wichtige Informationen für die Behandlung von akut kranken Patienten.

Entgegen der Hypothese, dass bei Patienten mit hohem Muskelindex zur Entlastung des Sehnervs häufiger eine knöcherne Dekompressionsoperation der Orbita durchgeführt werden muss, zeigt sich, dass Patienten welche alleine durch Steroide eine deutliche Verbesserung im Krankheitsverlauf aufwiesen, zu Beginn einen höheren Muskelindex aufwiesen als solche die als Therapie Steroide und eine Dekompression erhielten.

Weiterhin konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass ein erhöhter Muskelindex mit einem erhöhten intraorbitalen Druck, indirekt gemessen an dem Kaliber der Vena ophthalmica superior sowie der Bestimmung der Retinalen Venen Äquivalente, assoziiert, jedoch nicht statistisch signifikant ist. Zukünftige Arbeiten sollten die hier erhobenen Daten anhand größer angelegter Studiendesigns bestätigen.

6 Literaturverzeichnis

1. Agarwal, A. and S. Khanam, *Dysthyroid Optic Neuropathy*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
2. Blandford, A.D., et al., *Dysthyroid optic neuropathy: update on pathogenesis, diagnosis, and management*. *Expert Rev Ophthalmol*, 2017. **12**(2): p. 111-121.
3. Ebner, R., *Dysthyroid optic neuropathy (DON)*. *Semin Ophthalmol*, 2002. **17**(1): p. 18-21.
4. Dayan, C.M. and M.R. Dayan, *Dysthyroid optic neuropathy: a clinical diagnosis or a definable entity?* *Br J Ophthalmol*, 2007. **91**(4): p. 409-10.
5. Saeed, P., S. Tavakoli Rad, and P. Bisschop, *Dysthyroid Optic Neuropathy*. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2018. **34**(4S Suppl 1): p. S60-s67.
6. Ponto, K.A., G.J. Kahaly, and S. Pitz, *[Update on endocrine orbitopathy]*. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2009. **226**(2): p. R13-28; quiz R29-31.
7. Dolman, P.J., *Dysthyroid optic neuropathy: evaluation and management*. *J Endocrinol Invest*, 2021. **44**(3): p. 421-429.
8. Wakelkamp, I.M., et al., *Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. **63**(3): p. 323-8.
9. Chang, S., et al., *Rapamycin for treatment of refractory dysthyroid compressive optic neuropathy*. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2007. **23**(3): p. 225-6.
10. Ayabe, R., et al., *Adalimumab as steroid-sparing treatment of inflammatory-stage thyroid eye disease*. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2014. **30**(5): p. 415-9.
11. Smith, T.J., et al., *Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy*. *N Engl J Med*, 2017. **376**(18): p. 1748-1761.
12. Xu, M.N., et al., *Therapeutic difference between orbital decompression and glucocorticoids administration as the first-line treatment for dysthyroid optic neuropathy: a systematic review*. *Int J Ophthalmol*, 2021. **14**(7): p. 1107-1113.
13. Wong, Y., et al., *A British Ophthalmological Surveillance Unit (BOSU) study into dysthyroid optic neuropathy in the United Kingdom*. *Eye (Lond)*, 2018. **32**(10): p. 1555-1562.
14. McKeag, D., et al., *Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey*. *Br J Ophthalmol*, 2007. **91**(4): p. 455-8.
15. Turvey, T.A. and B.A. Golden, *Orbital anatomy for the surgeon*. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2012. **24**(4): p. 525-36.
16. Kels, B.D., A. Grzybowski, and J.M. Grant-Kels, *Human ocular anatomy*. *Clin Dermatol*, 2015. **33**(2): p. 140-6.
17. Schünke M SE, S.U.P., *LernAtlas der Anatomie*. 2005: Georg Thieme Verlag.
18. McIver, B. and J.C. Morris, *The pathogenesis of Graves' disease*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998. **27**(1): p. 73-89.
19. Smith, T.J. and L. Hegedüs, *Graves' Disease*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(16): p. 1552-1565.
20. Caturegli, P., A. De Remigis, and N.R. Rose, *Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria*. *Autoimmun Rev*, 2014. **13**(4-5): p. 391-7.
21. Ralli, M., et al., *Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation*. *Autoimmun Rev*, 2020. **19**(10): p. 102649.

22. Weetman, A.P., *An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis*. J Endocrinol Invest, 2021. **44**(5): p. 883-890.
23. Eckstein, A.K., et al., *Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(9): p. 3464-70.
24. Feldon, S.E., et al., *Autologous T-lymphocytes stimulate proliferation of orbital fibroblasts derived from patients with Graves' ophthalmopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. **46**(11): p. 3913-21.
25. Tsui, S., et al., *Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease*. J Immunol, 2008. **181**(6): p. 4397-405.
26. Neigel, J.M., et al., *Dysthyroid optic neuropathy. The crowded orbital apex syndrome*. Ophthalmology, 1988. **95**(11): p. 1515-21.
27. Feldon, S.E., S. Muramatsu, and J.M. Weiner, *Clinical classification of Graves' ophthalmopathy. Identification of risk factors for optic neuropathy*. Arch Ophthalmol, 1984. **102**(10): p. 1469-72.
28. Victores, A.J. and M. Takashima, *Thyroid Eye Disease: Optic Neuropathy and Orbital Decompression*. Int Ophthalmol Clin, 2016. **56**(1): p. 69-79.
29. Weis, E., et al., *Quantitative computed tomographic predictors of compressive optic neuropathy in patients with thyroid orbitopathy: a volumetric analysis*. Ophthalmology, 2012. **119**(10): p. 2174-8.
30. Giaconi, J.A., et al., *CT scan evidence of dysthyroid optic neuropathy*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2002. **18**(3): p. 177-82.
31. Enzmann, D., et al., *Computed tomography in Graves' ophthalmopathy*. Radiology, 1976. **118**(3): p. 615-20.
32. Lima Bda, R. and J.D. Perry, *Superior orbital vein enlargement and increased muscle index in dysthyroid optic neuropathy*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2013. **29**(3): p. 147-9.
33. Otto, A.J., et al., *Retrobular pressures measured during surgical decompression of the orbit*. Br J Ophthalmol, 1996. **80**(12): p. 1042-5.
34. Iyer, S. and R. Bahn, *Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of the TSH receptor*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26**(3): p. 281-9.
35. Kahaly, G.J. and T. Diana, *TSH Receptor Antibody Functionality and Nomenclature*. Front Endocrinol (Lausanne), 2017. **8**: p. 28.
36. Ponto, K.A., et al., *Thyroid-stimulating immunoglobulins indicate the onset of dysthyroid optic neuropathy*. J Endocrinol Invest, 2015. **38**(7): p. 769-77.
37. Walasik-Szemplińska, D., et al., *Doppler imaging of orbital vessels in the assessment of the activity and severity of thyroid-associated orbitopathy*. J Ultrason, 2015. **15**(63): p. 388-97.
38. Anderson, R.L., et al., *Dysthyroid optic neuropathy without extraocular muscle involvement*. Ophthalmic Surg, 1989. **20**(8): p. 568-74.
39. Stan, M.N. and R.S. Bahn, *Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy*. Thyroid, 2010. **20**(7): p. 777-83.
40. Bartalena, L., A. Pinchera, and C. Marcocci, *Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives*. Endocr Rev, 2000. **21**(2): p. 168-99.
41. Prummel, M.F. and W.M. Wiersinga, *Smoking and risk of Graves' disease*. Jama, 1993. **269**(4): p. 479-82.
42. Wiersinga, W.M., *Smoking and thyroid*. Clin Endocrinol (Oxf), 2013. **79**(2): p. 145-51.

43. Khong, J.J., et al., *Risk Factors for Graves' Orbitopathy; the Australian Thyroid-Associated Orbitopathy Research (ATOR) Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(7): p. 2711-20.
44. Wiersinga, W.M., *Management of Graves' ophthalmopathy*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007. **3**(5): p. 396-404.
45. Lee, J.H., S.Y. Lee, and J.S. Yoon, *Risk factors associated with the severity of thyroid-associated orbitopathy in Korean patients*. Korean J Ophthalmol, 2010. **24**(5): p. 267-73.
46. Jeon, C., et al., *Clinical profile and visual outcomes after treatment in patients with dysthyroid optic neuropathy*. Korean J Ophthalmol, 2012. **26**(2): p. 73-9.
47. Kalmann, R. and M.P. Mourits, *Diabetes mellitus: a risk factor in patients with Graves' orbitopathy*. Br J Ophthalmol, 1999. **83**(4): p. 463-5.
48. Bartalena, L., et al., *Effects of treatment modalities for Graves' hyperthyroidism on Graves' orbitopathy: a 2015 Italian Society of Endocrinology Consensus Statement*. J Endocrinol Invest, 2015. **38**(4): p. 481-7.
49. 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.
50. Perros, P., et al., *Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic*. Clin Endocrinol (Oxf), 1993. **38**(4): p. 367-72.
51. Trobe, J.D., J.S. Glaser, and P. Laflamme, *Dysthyroid optic neuropathy. Clinical profile and rationale for management*. Arch Ophthalmol, 1978. **96**(7): p. 1199-1209.
52. Mensah, A., et al., *Dysthyroid optic neuropathy: atypical initial presentation and persistent visual loss*. Orbit, 2009. **28**(6): p. 354-62.
53. Kendler, D.L., J. Lipka, and J. Rootman, *The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex*. Arch Ophthalmol, 1993. **111**(2): p. 197-201.
54. Miśkiewicz, P., et al., *Complete recovery of visual acuity as the main goal of treatment in patients with dysthyroid optic neuropathy*. Endokrynol Pol, 2016. **67**(2): p. 166-73.
55. Gerding, M.N., et al., *Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy*. Clin Endocrinol (Oxf), 2000. **52**(3): p. 267-71.
56. Bartalena, L., et al., *The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy*. Eur J Endocrinol, 2021. **185**(4): p. G43-g67.
57. 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.
58. Dolman, P.J. and J. Rootman, *VISA Classification for Graves orbitopathy*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2006. **22**(5): p. 319-24.
59. 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.
60. Werner, S.C., *Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease*. Am J Ophthalmol, 1977. **83**(5): p. 725-7.
61. Kuriyan, A.E., et al., *Orbital fibroblasts from thyroid eye disease patients differ in proliferative and adipogenic responses depending on disease subtype*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(12): p. 7370-7.
62. Barrett, L., et al., *Optic nerve dysfunction in thyroid eye disease: CT*. Radiology, 1988. **167**(2): p. 503-7.

63. Regensburg, N.I., et al., *Do subtypes of graves' orbitopathy exist?* Ophthalmology, 2011. **118**(1): p. 191-6.
64. Beden, Ü., et al., *Contrast sensitivity of thyroid associated ophthalmopathy patients without obvious optic neuropathy.* ScientificWorldJournal, 2013. **2013**: p. 943789.
65. Lipski, A., et al., *Course of pattern-reversed visual evoked cortical potentials in 30 eyes after bony orbital decompression in dysthyroid optic neuropathy.* Br J Ophthalmol, 2011. **95**(2): p. 222-6.
66. Tsaloumas, M.D., et al., *Flash and pattern visual evoked potentials in the diagnosis and monitoring of dysthyroid optic neuropathy.* Eye (Lond), 1994. **8 (Pt 6)**: p. 638-45.
67. Patton, N., et al., *Retinal image analysis: concepts, applications and potential.* Prog Retin Eye Res, 2006. **25**(1): p. 99-127.
68. Ikram, M.K., et al., *Retinal vascular caliber measurements: clinical significance, current knowledge and future perspectives.* Ophthalmologica, 2013. **229**(3): p. 125-36.
69. Nugent, R.A., et al., *Graves orbitopathy: correlation of CT and clinical findings.* Radiology, 1990. **177**(3): p. 675-82.
70. Harris, M.A., et al., *CT dimensions of the lacrimal gland in Graves orbitopathy.* Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2012. **28**(1): p. 69-72.
71. Bingham, C.M., et al., *Calculated computed tomography volumes of lacrimal glands and comparison to clinical findings in patients with thyroid eye disease.* Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2014. **30**(2): p. 116-8.
72. Kirsch, E., G. von Arx, and B. Hammer, *Imaging in Graves' orbitopathy.* Orbit, 2009. **28**(4): p. 219-25.
73. Gonçalves, A.C., E.M. Gebrim, and M.L. Monteiro, *Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy.* Clinics (Sao Paulo), 2012. **67**(11): p. 1327-34.
74. Hu, H., et al., *Diagnosis and stage of Graves' ophthalmopathy: Efficacy of quantitative measurements of the lacrimal gland based on 3-T magnetic resonance imaging.* Exp Ther Med, 2016. **12**(2): p. 725-729.
75. Kahaly, G.J., *Imaging in thyroid-associated orbitopathy.* Eur J Endocrinol, 2001. **145**(2): p. 107-18.
76. Mayer, E.J., et al., *Signal intensity, clinical activity and cross-sectional areas on MRI scans in thyroid eye disease.* Eur J Radiol, 2005. **56**(1): p. 20-4.
77. Yokoyama, N., et al., *Role of magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in thyroid-associated ophthalmopathy.* Thyroid, 2002. **12**(3): p. 223-7.
78. 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.
79. Sears, C.M., et al., *Teprotumumab for Dysthyroid Optic Neuropathy: Early Response to Therapy.* Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2021. **37**(3s): p. S157-s160.
80. Khanna, D., et al., *Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy.* Ophthalmology, 2010. **117**(1): p. 133-139.e2.
81. Lee, A.C.H. and G.J. Kahaly, *Novel Approaches for Immunosuppression in Graves' Hyperthyroidism and Associated Orbitopathy.* Eur Thyroid J, 2020. **9**(Suppl 1): p. 17-30.
82. Donaldson, S.S., M.A. Bagshaw, and J.P. Kriss, *Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy.* J Clin Endocrinol Metab, 1973. **37**(2): p. 276-85.

83. Kahaly, G.J., et al., *Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(1): p. 102-8.
84. Chundury, R.V., A.C. Weber, and J.D. Perry, *Orbital Radiation Therapy in Thyroid Eye Disease*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2016. **32**(2): p. 83-9.
85. Tanda, M.L. and L. Bartalena, *Efficacy and safety of orbital radiotherapy for graves' orbitopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(11): p. 3857-65.
86. Garrity, J.A., et al., *Results of transantral orbital decompression in 428 patients with severe Graves' ophthalmopathy*. Am J Ophthalmol, 1993. **116**(5): p. 533-47.
87. McCord, C.D., Jr., *Orbital decompression for Graves' disease. Exposure through lateral canthal and inferior fornix incision*. Ophthalmology, 1981. **88**(6): p. 533-41.
88. Leone, C.R., Jr. and F.J. Bajandas, *Inferior orbital decompression for dysthyroid optic neuropathy*. Ophthalmology, 1981. **88**(6): p. 525-32.
89. Nunery, W.R., et al., *The risk of diplopia following orbital floor and medial wall decompression in subtypes of ophthalmic Graves' disease*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 1997. **13**(3): p. 153-60.
90. Timoney, P.J., et al., *Transcutaneous medial canthal tendon incision to the medial orbit*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2012. **28**(2): p. 140-4.
91. Kennedy, D.W., et al., *Endoscopic transnasal orbital decompression*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1990. **116**(3): p. 275-82.
92. Chu, E.A., N.R. Miller, and A.P. Lane, *Selective endoscopic decompression of the orbital apex for dysthyroid optic neuropathy*. Laryngoscope, 2009. **119**(6): p. 1236-40.
93. Roberts, C.J., et al., *Strabismus following endoscopic orbital decompression for thyroid eye disease*. Strabismus, 2003. **11**(3): p. 163-71.
94. Lv, Z., et al., *Endoscopical Orbital Fat Decompression with Medial Orbital Wall Decompression for Dysthyroid Optic Neuropathy*. Curr Eye Res, 2016. **41**(2): p. 150-8.
95. Perry, J.D., A. Kadakia, and J.A. Foster, *Transcaruncular orbital decompression for dysthyroid optic neuropathy*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2003. **19**(5): p. 353-8.
96. Shorr, N., et al., *Transcaruncular approach to the medial orbit and orbital apex*. Ophthalmology, 2000. **107**(8): p. 1459-63.
97. Boboridis, K.G., et al., *Critical Appraisal on Orbital Decompression for Thyroid Eye Disease: A Systematic Review and Literature Search*. Adv Ther, 2015. **32**(7): p. 595-611.
98. Chang, E.L., C.R. Bernardino, and P.A. Rubin, *Transcaruncular orbital decompression for management of compressive optic neuropathy in thyroid-related orbitopathy*. Plast Reconstr Surg, 2003. **112**(3): p. 739-47.
99. Liao, S.L., T.C. Chang, and L.L. Lin, *Transcaruncular orbital decompression: an alternate procedure for Graves ophthalmopathy with compressive optic neuropathy*. Am J Ophthalmol, 2006. **141**(5): p. 810-818.
100. McCann, J.D., et al., *Medial wall decompression for optic neuropathy but lateral wall decompression with fat removal for non vision-threatening indications*. Am J Ophthalmol, 2006. **141**(5): p. 916-7.
101. Cho, R.I., C.H. Choe, and V.M. Elner, *Ultrasonic bone removal versus high-speed burring for lateral orbital decompression: comparison of surgical outcomes for the treatment of thyroid eye disease*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2010. **26**(2): p. 83-7.
102. Sivak-Callcott, J.A., J.V. Linberg, and S. Patel, *Ultrasonic bone removal with the Sonopet Omni: a new instrument for orbital and lacrimal surgery*. Arch Ophthalmol, 2005. **123**(11): p. 1595-7.

103. Vrcek, I., et al., *Use of an ultrasonic bone curette (Sonopet) in orbital and oculoplastic surgery*. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2015. **28**(1): p. 91-3.
104. Goldberg, R.A., et al., *Orbital decompression for non-Graves' orbitopathy: a consideration of extended indications for decompression*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 1995. **11**(4): p. 245-52; discussion 253.
105. Goldberg, R.A., et al., *Strabismus after balanced medial plus lateral wall versus lateral wall only orbital decompression for dysthyroid orbitopathy*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2000. **16**(4): p. 271-7.
106. Choe, C.H., R.I. Cho, and V.M. Elnor, *Comparison of lateral and medial orbital decompression for the treatment of compressive optic neuropathy in thyroid eye disease*. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2011. **27**(1): p. 4-11.
107. GmbH, I. *VesselMap 2 Gebrauchsanleitung*. 2008; Available from: <https://docplayer.org/66348234-Vesselmap-2-gebrauchsanleitung.html>.
108. Monteiro, M.L., et al., *Diagnostic ability of Barrett's index to detect dysthyroid optic neuropathy using multidetector computed tomography*. Clinics (Sao Paulo), 2008. **63**(3): p. 301-6.
109. Romano, N., et al., *Imaging of superior ophthalmic vein: A pictorial overview*. Clin Imaging, 2022. **89**: p. 136-146.
110. Pfeilschifter, J. and R. Ziegler, *Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption*. Clin Endocrinol (Oxf), 1996. **45**(4): p. 477-81.
111. Gupta, V., et al., *RAPD as a clinical alert for early evidence of dysthyroid optic neuropathy*. J Family Med Prim Care, 2022. **11**(1): p. 370-375.
112. Yu, Y., et al., *Chromatic visual evoked potentials identify optic nerve dysfunction in patients with Graves' orbitopathy*. Int Ophthalmol, 2022. **42**(12): p. 3713-3724.
113. Reichel, A., *Retinale Gefäßanalyse bei endokriner Orbitopathie – erste Ergebnisse einer Pilotstudie*. 2022. p. 63.

7 Danksagung

Hiermit bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universitätsmedizin Mainz, die mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglichten und mir bei Fragen stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

An erster Stelle danke ich meiner Doktormutter für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit und für ihre durchweg fachliche, hilfreiche und menschliche Unterstützung bei der Erarbeitung der Promotionsschrift. Vielen Dank für die zahlreichen Anmerkungen und Vorschläge, die immer konstruktiv waren und mir bei der Erstellung dieser Arbeit sehr geholfen haben.

Besonders möchte ich meiner Familie und meinem Partner danken, denn ohne deren langjährige Unterstützung wäre kein Medizinstudium und somit auch keine Dissertation möglich gewesen.

8 Lebenslauf

Persönliche Informationen

Name	Paula Guckelsberger
Geburtstag	2. Dezember 1998
Geburtsort	Limburg
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulischer Werdegang

08/2005 - 06/2009	Grundschule, Waldbrunn-Hausen
08/2009 - 07/2014	Marienschule, Limburg
09/2014 - 06/2017	Peter-Paul-Cahensly Schule, Limburg Leistungskurse: Wirtschaft bilingual, Englisch
06/2017	Allgemeine Hochschulreife

Universitärer Werdegang

10/2017 – 12/2023	Studium der Humanmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz
08/2019	1. Ärztliche Prüfung
10/2022	2. Ärztliche Prüfung
11/2022 – 10/2023	Praktisches Jahr Katholisches Klinikum Koblenz-Montabaur und Hausarztpraxis Dr. Schmitt und Fröhlich
11/2023	3. Ärztliche Prüfung
12/2023	Approbation

Beruflicher Werdegang

Seit 01/2024	Assistenzärztin der Inneren Medizin, Kreiskrankenhaus Weilburg
--------------	--