

Aus der Augenklinik und Poliklinik  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Siegfried Priglinger

**Behandlung der dysthyreoten Optikusneuropathie:  
Medikamentöse vs. chirurgische Dekompression**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Caroline Wiecha

aus  
Troisdorf

2021

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Hintschich, FEBO

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Jan H. Mehrkens  
PD Dr. med. Katharina Vill

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Aylin Garip-Kübler, FEBO

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.2021

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	5
1.1	Endokrine Orbitopathie.....	5
1.1.1	Epidemiologie.....	5
1.1.2	Ätiologie.....	6
1.1.3	Pathogenese/Pathophysiologie .....	6
1.1.4	Symptomatik/Klinik .....	7
1.1.5	Krankheitsverlauf .....	8
1.1.6	Klassifikation der EO .....	9
1.2	Behandlungsoptionen.....	11
1.2.1	Konservativ .....	13
1.2.1.1	Lokale symptomatische Maßnahmen .....	13
1.2.1.2	Glukokortikoidtherapie.....	13
1.2.1.3	Orbitabestrahlung.....	14
1.2.1.4	Neue, nicht-steroidale Immunsuppressiva .....	15
1.2.2	Chirurgisch.....	16
1.2.2.1	Knöchernen Orbitadekompression .....	16
1.2.2.2	Fettresektion .....	17
1.2.2.3	Augenmuskelchirurgie .....	18
1.2.2.4	Lidchirurgie.....	18
1.3	Zielsetzung der Arbeit.....	19
2	Material und Methodik.....	20
2.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs .....	20
2.2	Datenaufarbeitungen .....	21
2.3	Untersuchungsmethoden.....	22
2.4	Therapeutische Maßnahmen .....	25
2.5	Statistik .....	29
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Patientencharakteristika.....	31
3.2	Zeitraumanalyse.....	31
3.3	Swinging-Flashlight-Test.....	33
3.4	Arden-Farbttest.....	35
3.5	Gesichtsfelduntersuchung .....	39
3.6	Visus.....	41
3.7	Clinical Activity Score .....	43

4	Diskussion .....	44
5	Zusammenfassung.....	54
6	Abkürzungsverzeichnis.....	56
7	Abbildungsverzeichnis .....	57
8	Tabellenverzeichnis.....	58
9	Literaturverzeichnis .....	59
10	Eidesstattliche Versicherung .....	59
11	Publikationsliste .....	60
12	Danksagung .....	61
13	Literaturverzeichnis .....	62

## 1 Einleitung

Eine intravenöse (i.v.) Steroid-Stoß-Therapie stellt eine geeignete Möglichkeit für die Therapie der endokrinen Orbitopathie (EO) dar. Mittels Steroiden soll die immunologisch ausgelöste Entzündung in der Orbita gestoppt und die Symptome (Visusminderung, Schmerzen, Druckgefühl, Exophthalmus, Lidschwellung, Lidrötung, Bindehautinjektion, Chemosis und Karunkelschwellung) reduziert werden. In dieser retrospektiven Studie wird untersucht, ob diese Therapie bei denjenigen Patienten, die von der schweren Form der EO mit Visusverlust durch eine dysthyreote Optikusneuropathie (DON), betroffen sind, allein ausreicht, um eine normale Sehfunktion wiederherzustellen. Bei dieser Fragestellung ist insbesondere von Interesse, wie groß der Anteil der Patienten ist, der zusätzlich zur i.v. Steroid-Stoß-Therapie eine chirurgische Orbitadekompression benötigt.

### 1.1 Endokrine Orbitopathie

#### 1.1.1 Epidemiologie

Die EO ist die häufigste und wichtigste extrathyreoidale Manifestation der durch autoimmunologische Prozesse verursachten Schilddrüsendysfunktion. Diese kann sowohl bei einer Hyper- als auch einer Hypothyreose vorliegen, häufig in Verbindung mit einem Morbus (M.) Basedow oder einer Hashimoto-Thyreoiditis (Bartalena, Baldeschi et al. 2008). In mehr als 90% der Patienten gibt es einen engen zeitlichen Zusammenhang zwischen Auftreten der Schilddrüsendysfunktion und der Diagnose der EO (Wiersinga, Smit et al. 1988).

Die Inzidenz beträgt für Frauen 16/100.000 Einwohner/Jahr und für Männer 2,9/100.000 Einwohner/Jahr. Eine Häufung liegt bei Frauen zwischen 40-64 Jahren mit zwei Altersgipfeln bei 40-44 und 60-64 Jahren. Bei Männern liegt sie fünf Jahre später zwischen 45-69 Jahren bei Altersgipfeln von 45-49 und 65-69 Jahren (Bartley, Fatourechi et al. 1995). Das durchschnittliche Alter wird mit 49 Jahren beschrieben (Prummel, Bakker et al. 2003). Das Verhältnis von Frauen

zu Männern beträgt bei EO etwa 5:1; bei Patienten mit DON ist es relativ ausgeglichen bei 1,6:1 (Perros and Kendall-Taylor 1998, Ebner 2002). Die milde Form der EO ist bei 40% der Patienten zu finden, 33% leiden unter der moderaten Form und eine schwere Orbitopathie wird in 28% der Patienten gesehen (Prummel, Bakker et al. 2003). Die Inzidenz für DON präsentiert sich bei nur 3-5% aller Patienten, die unter EO leiden (Bartalena 2000, Wiersinga and Bartalena 2002).

### 1.1.2 Ätiologie

Die genauen Ursachen der Entstehung einer EO sind bislang weitestgehend ungeklärt. Die EO wird als extrathyreoidale Manifestation der Erkrankung bezeichnet, da sie sowohl zeitgleich, als auch Jahre vor oder nach dem Auftreten einer Schilddrüsenerkrankung klinisch auffällig werden kann. Als modulierende Faktoren werden ein komplexer immunologischer Prozess, erbliche Veranlagung und Umwelteinflüsse beschrieben. Als Risikofaktoren für die Entwicklung der DON zählen Rauchen (Shine, Fells et al. 1990, Thornton, Kelly et al. 2007), männliches Geschlecht (Bartley, Fatourechi et al. 1995, Wiersinga and Bartalena 2002), ein erhöhter Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper (TRAK) Wert (Eckstein, Plicht et al. 2006), eine Radiojodtherapie (Tallstedt, Lundell et al. 1992), eine schnell fortschreitende Erkrankung und ein später Erkrankungsbeginn (Al-Bakri, Rasmussen et al. 2014). Weitere mögliche Risikofaktoren umfassen ein fortgeschrittenes Alter, Stress (Salvi, Zhang et al. 1990) und Medikamente wie Lithium (Byrne and Delaney 1993) oder Interferon- $\alpha$  (Villanueva and Brau 2002).

### 1.1.3 Pathogenese/Pathophysiologie

Die EO ist eine Autoimmunkrankheit, die durch autoreaktive T-Lymphozyten-Antikörper in der Schilddrüse und Orbita ausgelöst wird. Diese TRAK binden an die Thyreotropin-Rezeptoren (TSH-Rezeptoren) der Thyreozyten und stimulieren somit die Schilddrüsenhormonproduktion (Bartalena, Baldeschi et al.

2008). Es resultiert ein Überangebot an Schilddrüsenhormonen und eine Hyperthyreose, häufig in Verbindung mit einem M. Basedow. In der Orbita triggern die TRAK durch Zytokinsekretion eine Entzündungsreaktion. Durch diese Kaskade wird eine Fibroblasten-, Glykosaminoglycan- und Adipozytenproliferation angeregt. Folglich wird die Bindegewebsbildung und Fettumwandlung angeregt. Es kommt zu einer Schwellung der extraokulären Muskeln und es können sich auch Ödeme in der Orbita und im periorbitalem Gewebe bilden, was zu einem erhöhten intraokularen Druck führt (Wiersinga and Prummel 2001). Diese Veränderungen erklären die Kardinalsymptome der Entzündung (dolor, calor, rubor, tumor, functio laesa): retrobulbärer Druck und Bewegungsschmerz, Lid- und Bindehautinjektion, Lid- und Bindehautödeme, Exophthalmus und Diplopie durch eingeschränkte Motilität (Rao, MacIntosh et al. 2015). Entsprechend des Vorhandenseins der entzündlichen Veränderungen im präseptalen und orbitalen Weichteilgewebe wird diese Phase als aktiv beschrieben. In der inaktiven Phase können funktionelle Veränderungen, wie zum Beispiel (z.B.) Exophthalmus, Lidretraktion und Diplopie, persistieren (Bartalena, Baldeschi et al. 2008). Die DON wird durch Zug („Stretching“) und erhöhten Druck auf den Sehnerven erklärt: Durch die geschwollenen Augenmuskeln, die Zunahme des orbitalen Fettgewebes und indirekt durch den entstehenden Druck des periorbitalen Ödems (Lv, Selva et al. 2016).

#### 1.1.4 Symptomatik/Klinik

Die Symptomatik der EO lässt sich als Folge der Entzündung in den verschiedenen Geweben erklären.

Häufig treten die Symptome an beiden Augen auf, jedoch in 5-11% Prozent ist die EO nur unilateral (Kalmann and Mourits 2002). Das am häufigsten anzutreffende klinische Symptom stellt die Lidretraktion in 90-98% der Patienten dar, die sowohl das Ober- als auch das Unterlid betreffen kann (Kendler, Lipka et al. 1993, Bartley, Fatourechhi et al. 1996).

Die entzündliche Weichteilsymptomatik wird in subjektive und objektive Parameter unterteilt. Zu den subjektiven Manifestationen zählen der

retrobulbäre Druckschmerz sowie der Bulbusbewegungsschmerz. Die objektiven Befunde umfassen das Liderythem, die Bindehautinjektion und die ödematösen Veränderungen (Lidödeme, Chemosis und Karunkelschwellung), welche vor allem in der aktiven Phase der EO auftreten (Mourits, Prummel et al. 1997). Durch die Volumenzunahme der Augenmuskeln und des orbitalen Fettgewebes kommt es zu einer Protrusio bulbi. Zusätzlich kann dies auch zu einer Motilitätsstörung mit Diplopie führen (Eckstein, Esser 2003).

Zur Verlaufsbeurteilung werden drei Parameter über 1-3 Monate herangezogen: Untersucht werden die Zunahme des Exophthalmus, die Abnahme der Augenmotilität und die Ausprägung der Visusminderung (Mourits, Prummel et al. 1997).

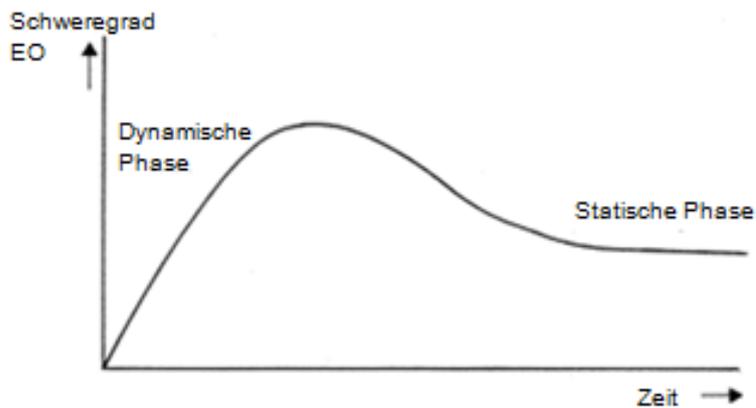
Als schwerwiegende Komplikationen stehen bei der EO die Expositionskeratopathie und die Optikusneuropathie im Vordergrund (Lv, Selva et al. 2016). Es kommt durch die Volumenzunahme in der Orbita zu Kompression und Stretching des Sehnervens mit Schwellung der Papille und Erhöhung des Augeninnendrucks. Daraus resultiert die Gefahr eines vollständigen Visusverlusts entsprechend einer Erblindung (Eckstein, Esser 2003). Klinische Zeichen, die zur Diagnosestellung einer DON herangezogen werden, sind eine Papillenschwellung, pathologische Farbttests und ein radiologischer Nachweis der Optikuskompression (McKeag, Lane et al. 2007).

### **1.1.5 Krankheitsverlauf**

Rundle hat erstmals den klassischen Verlauf der EO graphisch beschrieben (Bartley 2011). Als erste Phase gilt der progressiv dynamische aktiv-inflammatorische Verlauf. Durch den Autoimmunprozess kommt es über mehrere Monate (5-12 Monate) zu den oben beschriebenen Symptomen der Entzündung. Danach wird eine Plateauphase erreicht mit anschließend spontaner Verbesserung in Richtung Inaktivität. Diese Phase wird auch als ausgebrannte EO bezeichnet (Kalmann and Mourits 2002, van Geest, Sasim et al. 2008). Hier kann es sich um Jahre handeln bis die EO in eine statische Residualphase übergeht (Bartley 2011). Beim Übergang in diese Phase spielt

die Fibrosierung eine wichtige Rolle, so dass das betroffene Gewebe nicht den Status des gesunden Ursprungsgewebes zurückerlangt. Es können Residuen der Krankheit, wie beispielsweise Exophthalmus und chronische Dysfunktion der extraokulären Muskeln, persistieren (Rundle 1957).

**Abbildung 1.** Kurve nach Rundle (Rundle 1957)



### 1.1.6 Klassifikation der EO

Bei der klinischen Einteilung der EO muss man zwischen der Aktivität und dem Schweregrad der Erkrankung differenzieren. Dabei ist es wichtig zu beachten, dass trotz geringer Aktivität ein schwerwiegender Verlauf der Erkrankung vorliegen kann (McKeag, Lane et al. 2007, Bartalena, Burch et al. 2016).

Der Clinical-Activity-Score (CAS) wird verwendet, um die Aktivität der EO zu beschreiben. Dieser Score besteht aus zehn Parametern. Die ersten sieben (retrobulbäres Druckgefühl, Bulbusbewegungsschmerz, Liderythem, Bindehautinjektion, Lidschwellung, Chemosis und Karunkelschwellung) können bei Erstvorstellung untersucht werden. Bei einer Wiedervorstellung muss mittels zusätzlicher drei Parameter (Zunahme des Exophthalmus  $\geq 2\text{mm}$ , Abnahme der Augenmotilität  $\geq 8^\circ$  und Visusabnahme  $\geq 1$  Linie beim Snellen Diagramm über jeweils 1-3 Monate) der Verlauf der Erkrankung dokumentiert werden (Mourits, Koornneef et al. 1989). Ab einem CAS von 3/7 und 4/10 spricht man von einer aktiven endokrinen Orbitopathie (Mourits, Prummel et al. 1997).

**Tabelle 1.** Clinical-Activity-Score

<b>Symptome/Befunde</b>	<b>CAS-Einzelwert</b>
Subjektive Entzündungszeichen	
• Spontaner retrobulbärer Druck	1
• Bulbusbewegungsschmerz	1
Objektive Entzündungszeichen	
• Liderythem	1
• Injektion der Konjunktiva	1
• Chemosis	1
• Lidschwellung	1
• Karunkelschwellung	1
Zeichen der Progredienz bei Verlaufskontrollen (nach 1-3 Monaten)	
• Zunahme der Exophthalmus $\geq 2\text{mm}$	1
• Abnahme der Augenmotilität $\geq 8^\circ$	1
• Visusabnahme	1
<b>CAS-Gesamtwert</b>	<b>10</b>

Um den Schweregrad der EO zu quantifizieren wurde lange Zeit die modifizierte NOSPECS-Klassifikation verwendet (Werner 1977). Anhand der klinischen Symptomatik konnte hier die Erkrankung in vier Schweregrade unterteilt werden.

Aktuell wird die Klassifikation der EUGOGO zur Quantifizierung des Schweregrads herangezogen. Sie unterteilt die EO in eine milde, moderate bis schwere und visusbedrohende EO. Die milde Form lässt sich durch eine geringe Belastung im Alltag definieren und es ist keine immunsuppressive oder chirurgische Therapie gerechtfertigt. 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 visusbedrohenden Untergruppe gehören Patienten mit DON und/oder cornealem „break down“ (Bartalena, Baldeschi et al. 2016).

**Tabelle 2.** EUGOGO Klassifikation

<b>Schweregrad</b>	<b>Definition</b>
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“

## 1.2 Behandlungsoptionen

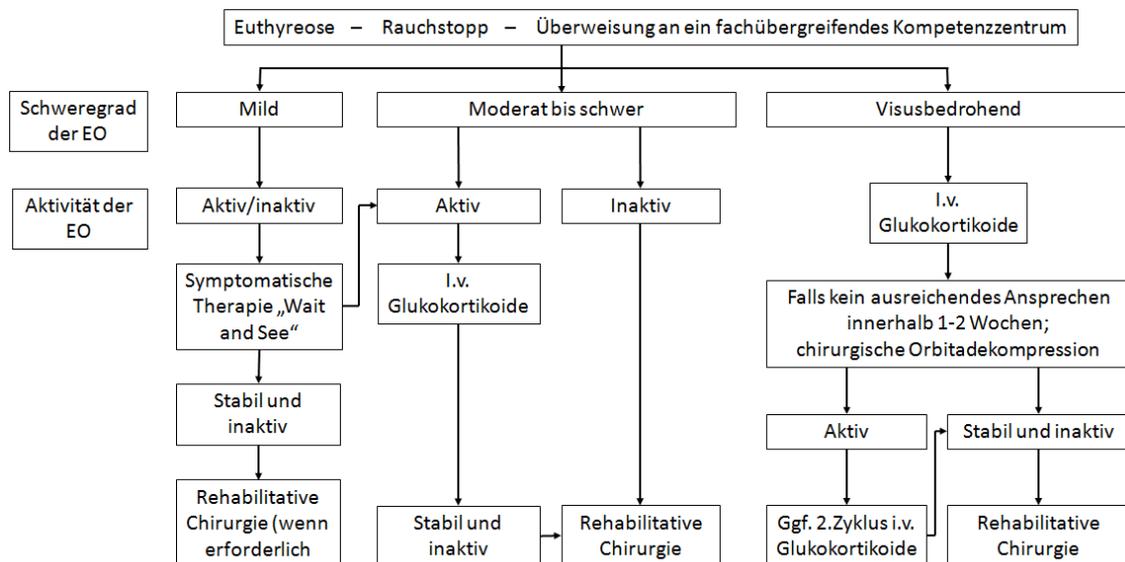
Je nach Schweregrad und Aktivität der EO empfiehlt die EUGOGO unterschiedliche Therapieansätze. Primär wird bei allen Patienten eine Euthyreose, Rauchstopp und eine Überweisung an ein fachübergreifendes Kompetenzzentrum angestrebt (Bartalena, Baldeschi et al. 2016).

Bei der milden Form der EO, unabhängig vom Aktivitätsgrad, steht eine symptomatische Therapie im Vordergrund. Eine immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden oder eine Orbitabestrahlung werden aufgrund des Nebenwirkungspotenzials kontrovers diskutiert, da die milde Form in der Regel selbstlimitierend verläuft. Bei einem sehr hohen individuellen Leidensdruck mit Einschränkung der Lebensqualität können jedoch diese therapeutischen Ansätze in Erwägung gezogen werden (Bartalena, Baldeschi et al. 2008, Bartalena, Baldeschi et al. 2016). Einen positiven supportiven Effekt auf die Lebensqualität ergibt sich durch das Spurenelement Selen. In einer täglichen oralen Dosis von 200-300µg über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten zeigt sich sowohl eine Verbesserung der Augensymptomatik, als auch eine Verbesserung der Lebensqualität (Gartner and Duntas 2008, Marcocci, Kahaly et al. 2011).

Bei der moderaten bis schweren Form steht bei einer aktiven EO die intravenöse immunsuppressive Glukokortikoidtherapie im Vordergrund. Für Patienten, bei denen keine Krankheitsaktivität mehr vorliegt, wird in diesem Stadium eine rein rehabilitative Chirurgie empfohlen (Bartalena, Baldeschi et al. 2016).

Die schwere, visusbedrohende Optikusneuropathie verlangt eine schnelle Entlastung des Sehnervens. Diese geschieht durch eine hochdosierte Gabe von intravenösen Glukokortikoiden (Curro, Covelli et al. 2014). Tritt innerhalb von 1-2 Wochen kein ausreichendes Ansprechen auf, ist eine chirurgische Orbitadekompression die Therapie der Wahl (Fichter, von Arx et al. 2012). Bei persistierender Aktivität kann auch nach operativer Sanierung eine Steroid-Stoß-Therapie oder erneut eine hochdosierte Glukokortikoidgabe erforderlich sein. Nach Verbesserung der Kompressionszeichen folgt eine stabile und inaktive Phase, in der rehabilitative chirurgische Schritte erforderlich werden (Bartalena, Baldeschi et al. 2016).

**Abbildung 2.** Schematische Darstellung der stadiengerechten Therapie der endokrinen Orbitopathie (Bartalena, Baldeschi et al. 2016)



## 1.2.1 Konservativ

### 1.2.1.1 Lokale symptomatische Maßnahmen

Die symptomatische Therapie dient in erster Linie der Reduktion der lokalen Symptomatik. Sie besteht vor allem aus topischer Therapie mit befeuchtenden Augentropfen bei einem trockenen Auge bzw. Augensalbe und/oder einem Augenverband zur Nacht bei Lagophthalmus. Eine Hochlagerung des Oberkörpers wird bei Lidödemen empfohlen. Eine mild ausgeprägte Diplopie kann mittels Prismenfolien ausgeglichen werden, getönte Brillengläser reduzieren die Lichtempfindlichkeit (Mourits, van Kempen-Harteveld et al. 2000). Unterstützend kann, wie oben beschrieben, Selen verordnet werden (Marcocci, Kahaly et al. 2011).

### 1.2.1.2 Glukokortikoidtherapie

Die Glukokortikoidtherapie findet ihre Anwendung bei der aktiven, moderaten bis schweren Form sowie bei der visusbedrohenden EO. Bei der visusbedrohenden Form wird sie als Therapie der ersten Wahl empfohlen und bevorzugt bei euthyreoter Stoffwechsellage durchgeführt (Wakelkamp, Baldeschi et al. 2005). Das Ziel der Glukokortikoidtherapie ist es entweder eine chirurgische Intervention zu vermeiden oder die Aktivität der Entzündung zu reduzieren (Bartalena and Tanda 2009). Daher muss, bevor eine anti-entzündliche Therapie eingeleitet wird, festgestellt werden, ob die EO klinisch schwer und aktiv ist, da nur ein Erfolg bei denjenigen Patienten erwartet wird, die sich in der aktiven Phase der Erkrankung befinden (Stemberger, Kahaly et al. 2006).

Aktuell empfiehlt die EUGOGO eine Steroid-Pulstherapie mit wöchentlich einmaliger Gabe von 500mg Methylprednisolon i.v. über 6 Wochen und über weitere 6 Wochen von 250mg jeweils wöchentlich. Daraus ergibt sich nach einer Therapie von 12 Wochen eine Gesamtdosis von 4,5g (Kahaly, Pitz et al. 2005). Hierbei zeigt sich eine systemische, intravenöse Therapie der oralen und lokalen Applikation überlegen (Zang, Ponto et al. 2011, Roy, Dutta et al. 2015).

Die intravenöse Gabe verzeichnet im Vergleich zur oralen Gabe eine bessere und schnellere Wirkung und Verträglichkeit (Kahaly, Pitz et al. 2005). Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen einer Steroidtherapie zählen unter anderem Herzrhythmusstörungen, Lungenembolie, Myokardinfarkt, Herzversagen, Osteoporose, Leberschäden bis Leberversagen, Hyperglykämie und Diabetes mellitus. Aufgrund der Lebertoxizität und um einem akuten Leberversagen vorzubeugen, sollte eine kumulative Maximaldosis von 8g daher nicht überschritten werden (Miskiewicz, Kryczka et al. 2014; Weissel and Hauff 2000).

Alternativ oder auch vor einer Steroid-Stoßtherapie können i.v. Steroide an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit einer Dosis von jeweils 1g appliziert werden, um Komplikationen der DON möglichst gering zu halten (Guy, Fagien et al. 1989).

### **1.2.1.3 Orbitabestrahlung**

Die retrobulbäre Bestrahlung findet ihre Anwendung in der aktiven Phase der moderaten bis schweren EO (Mourits, van Kempen-Harteveld et al. 2000). Sie kann in Kombination mit einer Steroidtherapie oder auch allein zur Verkürzung der Krankheitsdauer eingesetzt werden. Eine Kombination mit Steroiden wird jedoch im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie als effektiver beschrieben (Bartalena, Marcocci et al. 1983, Marcocci, Bartalena et al. 1991). Die Wirkung wird als antiphlogistischer Effekt durch die Radiosensitivität der Lymphozyten postuliert (Kahaly, Rosler et al. 2000). Vor allem wird beobachtet, dass sich die Bestrahlung positiv auf die Motilität auswirkt und eine Reduktion der Diplopie bewirkt (Mourits, van Kempen-Harteveld et al. 2000). Nebenwirkungen umfassen die Verschlechterung einer diabetische Retinopathie, Katarakt und intrakranielle Tumorinduktion. Kontraindikationen sind somit eine diabetische Retinopathie, eine akute Visusverschlechterung und Gesichtsfeldeinschränkung (Wakelkamp, Tan et al. 2004). Die Standarddosis beträgt kumulativ 20 Gray in 10 Sitzungen mit jeweils 2 Gray täglich über 2 Wochen (Prummel, Terwee et al. 2004). Vergleichbare Ergebnisse werden für niedrigere, jedoch nicht für höhere Gesamtdosen berichtet (Kahaly, Rosler et al. 2000).

#### 1.2.1.4 Neue, nicht-steroidale Immunsuppressiva

Die neuen, nicht-steroidalen Immunsuppressiva sind zum Teil noch nicht vollständig erforscht, finden ihren Einsatz jedoch bei einer Steroidresistenz oder wenn Kontraindikationen für Steroide vorliegen (Precausta, Arsene et al. 2017).

Die Therapie mit Azathioprin wird in der Literatur als wenig wirksam beschrieben, weshalb die EO in der milden Phase mit ihrem selbstlimitierenden Verlauf vergleichbare Ergebnisse erzielt (Perros, Weightman et al. 1990). Dahingegen erweisen sich Ciclosporin A (Kahaly, Yuan et al. 1989), Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren (TNFA), wie z.B. Etanercept (Paridaens, van den Bosch et al. 2005), und Rituximab (Bonara, Vannucchi et al. 2008) als wirksam. Durch ihre unterschiedlichen Wirkungen zeigt sich eine Verbesserung der klinischen, entzündlichen Symptomatik mit Rückgang des CAS. Der Einsatz erfolgt als Monotherapie oder in Kombination mit Steroiden (Kahaly, Yuan et al. 1989).

In einer neuen Studie wurde die Wirksamkeit von Rituximab untersucht. Hier zeigte sich ein positiver Effekt, indem die Bindung von Rituximab mit dem CD20 Antigen zu einer Blockade der Aktivierung und Differenzierung der B-Zellen führt. Daher führt die Gabe von Rituximab schließlich zu einer Verbesserung des CAS, des Visus und des Gesichtsfelds. Mit anschließender chirurgischer Orbitadekompression hat sich hier eine geeignete Therapie gefunden (Precausta, Arsene et al. 2017).

Weitere neue Studien zeigten außerdem die Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers Teprotumumab. Ursprünglich wurde dieser zur Behandlung von Krebserkrankungen entwickelt. Teprotumumab bindet am Rezeptor des insulinähnlichen Wachstumsfaktors 1 (IGF-1), welcher die Wirkung des schilddrüsenstimulierenden Hormons verstärkt und die Proliferation der Fibroblasten in der Orbita fördert. Es konnte eine Reduktion des Exophthalmus um 2mm oder mehr und eine Verbesserung des CAS um mindestens 2 Punkte erzielt werden (Smith, Kahaly et al. 2017).

## 1.2.2 Chirurgisch

Bei einer milden bis moderaten EO sollte erst in der nicht-entzündlichen Phase, etwa 6-8 Monate nach Erreichen einer inaktiven Phase mit stabiler Euthyreose, operativ interveniert werden. Bei der DON allerdings besteht aufgrund der Kompression des Sehnervens die Gefahr der Erblindung, weshalb eine frühzeitigere chirurgische Therapie notwendig sein kann. Im Vordergrund steht zur Behandlung der DON die knöcherne Orbitadekompression, optional mit orbitaler Fettresektion. Aufgrund funktioneller und ästhetischer Gründe können anschließend Augenmuskel- und Lidoperationen durchgeführt werden (Bartalena, Baldeschi et al. 2016). Die nachfolgend beschriebene Reihenfolge sollte dabei sinnvollerweise eingehalten werden.

### 1.2.2.1 Knöcherne Orbitadekompression

Als erster operativer Eingriff, wenn erforderlich, werden die orbitachirurgischen Operationen durchgeführt, da sie maßgeblich Einfluss auf die Augen- und Unterlidstellung haben.

Die knöcherne Orbitadekompression dient der Entlastung des Sehnervens und der Reduktion des Exophthalmus, welche somit die beiden Hauptindikationen darstellen. Sie kann sowohl aus ästhetische Gründen z.B. bei störendem Exophthalmus sowie im Notfall bei Kompression des Nervus (N.) opticus bei DON durchgeführt werden. Abhängig vom Ausmaß der krankheitsbedingten Volumenzunahme (Augenmuskeln, Orbitafett) kann die chirurgische Vorgehensweise nach Bedarf angepasst werden. Entsprechend können ein, zwei oder drei Orbitawände entfernt werden (Goh and McNab 2005). Die Zugangswege können individuell gewählt werden: transnasal-transethmoidal, transkonjunktival, transantral-transmaxillär und lateral (Kaminsky, Ridder et al. 2011). Die 3-Wand-Orbitadekompression zeigt sich gegenüber der 2-Wand-Orbitadekompression darin überlegen, dass sie zu besseren Ergebnissen bei der Gesichtsfelduntersuchung und der Hertel-Messung führt (Korkmaz and Konuk 2016).

Durch die partielle oder totale Entfernung der knöchernen Orbitawände wird dem überschüssigen orbitalen Weichteilgewebe ein Weg zum Ausweichen nach extraorbital geboten. Dafür müssen die Orbita und Periorbita an einer oder mehreren Wänden gefenstert werden. Dabei gibt es eine signifikante Korrelation zwischen Anzahl der dekomprimierten Wände und dem Umfang der Exophthalmusreduktion (Lee, Kang et al. 2003).

Bei der knöchernen Orbitadekompression treten schwerwiegende Komplikationen selten auf. Zu den wichtigsten Komplikationen zählen eine postoperativ neu auftretende Diplopie in der Primärposition, eine Visusminderung bis hin zur Erblindung und Motilitätsstörungen (Bartalena, Baldeschi et al. 2008). Des Weiteren kann es zu infra- und supraorbitaler Hypästhesie (Carrasco, Castillo et al. 2005), Unterlidotropium (Goldberg, Christenbury et al. 1988), Nachblutung, Enophthalmus (Rose and Lund 2003), Sinusitis, Verletzung der benachbarten Strukturen und des Bulbus, Liquorfisteln, zerebrale Ischämien und Infarkte (McCormick, Bearden et al. 2004) und aufsteigenden Infektionen kommen.

#### **1.2.2.2 Fettresektion**

Die transpalpebrale Dekompression durch Fettresektion kann als eigenständige Operation oder in Kombination mit der knöchernen Orbitadekompression durchgeführt werden. Sie dient dem Rückgang des Exophthalmus durch eine Volumenreduktion des erkrankten, orbitalen Fettgewebes (Olivari 1991). Die Indikation für eine isolierte Fettresektion wird heutzutage selten gestellt und besteht nur dann, wenn der Exophthalmus auf eine Fettgewebsvermehrung und weniger auf eine Verdickung der extraokulären Augenmuskeln beruht. Im Vergleich zur knöchernen Orbitadekompression zeigt die isolierte Fettresektion weniger postoperativ neu auftretende Doppelbilder in der Primärposition (Kaminsky, Ridder et al. 2011). Allerdings zeigen kombinierte Operationen signifikant bessere Ergebnisse (European Group on Graves 2009).

### 1.2.2.3 Augenmuskelchirurgie

Eine Augenmuskeloperation ist bei Erwachsenen vor allem dann indiziert, wenn beim Binokularsehen Doppelbilder in der Primärposition auftreten. Die Orbitadekompression führt zwar zu einer raschen Verbesserung der Augenbefunde (Visus, Gesichtsfelduntersuchung und Farbttest-Ergebnisse), jedoch kann postoperativ eine neue Diplopie auftreten (Korkmaz and Konuk 2016), welche durch die resezierten Orbitawände beeinflusst wird (Goh and McNab 2005). Als Operationsindikationen zählen präoperative Diplopie, die in der Primär- und Leseposition persistiert, sowie postoperativ neu aufgetretene Diplopie, selten auch ästhetische Probleme. Im Vordergrund bei Reduktion der Diplopie steht eine Rückverlagerung der Muskeln, da sich die Musculi recti inferiores bzw. mediales im Rahmen der endokrinen Orbitopathie fibrotisch verkürzt haben (Nardi 2010). Das Ziel einer vollständigen Diplopiefreiheit kann meist nicht für alle Blickrichtungen erfüllt werden, entscheidend ist es allerdings eine Diplopiefreiheit in der Primärposition zu erzielen (Bartalena, Baldeschi et al. 2016).

### 1.2.2.4 Lidchirurgie

Als einen letzten entscheidenden Schritt kann nach einigen Monaten die Lidkorrektur durchgeführt werden. Dabei sollte ausreichend zeitlicher Abstand berücksichtigt werden, damit sich das Gewebe erholen kann und eine stabile Ausgangssituation vorliegt. Hier zählen zu den Operationsindikationen eine Expositionskeratopathie bei Lagophthalmus und kosmetisch-ästhetische Probleme bei Ober- bzw. Unterlidretraktion (Bartalena, Baldeschi et al. 2008). Bei der Oberlidverlängerung werden die Aponeurose des M. levator palpebrae und der M. tarsalis superior (Müller-Muskel) bis auf eine verbleibende Gewebebrücke durchtrennt und damit der Lidhebemuskel geschwächt (Elner, Hassan et al. 2004, Hintschich and Haritoglou 2005). Die Unterlidverlängerung bedient sich häufiger eines Interpontats, um die Stabilität des Lides zu gewährleisten (Mourits and Koornneef 1991). Bei gleichzeitig bestehendem Fettgewebsüberschuss kann eine Blepharoplastik durchgeführt werden, bei der sowohl das Fettgewebe entfernt wird, als auch eine Lidstraffung erfolgt (Neoh

and Eckstein 2010). Bis zur endgültigen Operation ist vorübergehend eine Injektion von Botulinumtoxin A in den Musculus levator palpebrae möglich (Ebner 1993).

### 1.3 Zielsetzung der Arbeit

Bei DON ist das Ziel der Therapie, das Stretching und den Druck auf den N. opticus zu reduzieren. In diesem Sinne orientiert sich der aktuell standardisierte evidenzbasierte Therapielogarithmus für DON an den Richtlinien der EUGOGO (Bartalena, Baldeschi et al. 2016).

Eine relevante Frage, die nun aufkommt, ist, ob die i.v. Steroid-Stoß-Therapie allein effektiv genug ist, um die normale Sehfunktion wiederherzustellen. Reicht die medikamentöse Dekompression allein nicht aus wird zusätzlich eine chirurgische Orbitadekompression durchgeführt, sodass der Sehnerv ausreichend entlastet werden kann. Mittels vorangegangener Studien konnte gezeigt werden, dass sich nach der Operation das Sehvermögen weitgehend regeneriert (Garrity, Fatourechhi et al. 1993, Kahaly, Bumb et al. 2007, Curro, Covelli et al. 2014). Unser Ziel war es daher herauszufinden, ob zwischen der Patientengruppe mit medikamentöser und derjenigen mit zusätzlicher chirurgischer Dekompression ein Unterschied im Ausmaß der Verbesserung des bestkorrigierten Visus, der Gesichtsfelduntersuchungen und der Arden-Farbttest-Ergebnisse vorlag.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Studie wurde aus den Patientendaten der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München von 2008 bis 2015 erstellt. Anhand der Dokumentation eines auffälligen Farbtests bei endokriner Orbitopathie wurden alle Akten der Patienten dieser Jahre aus dem Archiv herausgesucht. Patienten konnten nur eingeschlossen werden, wenn sie an dem schweren Verlauf der EO mit dysthyreoter Optikusneuropathie litten. Eine DON bei Patienten mit EO wird gestellt, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft: Verschlechterung des Visus im Vergleich zur Voruntersuchung ( $\leq 2$  Linien), akute Visusminderung bei Erstvorstellung auf  $\leq 0,6$ , positiver Swinging-Flashlight-Test (SFT) und bzw. oder Papillenschwellung. Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf DON wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, wie ein Arden-Farbtest, Gesichtsfelduntersuchung und Computertomografie (CT) der Orbita (Ebner 2002, McKeag, Lane et al. 2007).

Von den 26 Patienten wurde einer ausgeschlossen, da er nach Erstvorstellung zu keinem der Folgebesuche erschienen ist. Bei den verbleibenden 25 Patienten waren 46 der 50 Augen von DON betroffen. Ausschließlich diese 46 wurden zur Datenerhebung verwendet.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung zeigt sich eine Altersverteilung von 37 bis 81 Jahren, Mittelwert 56 Jahre.

80,4% der untersuchten Augen (37 Augen) gehören dem weiblichen Geschlecht an, 19,6% (9 Augen) dem männlichen.

Als wichtigster Risikofaktoren der EO zählt das Rauchen, was bei 63% der Patienten hier zutreffend war. 12% sind ehemalige Raucher und die verbliebenen 25% haben noch nie geraucht.

Im Bezug auf die Schilddrüsendysfunktion wurde erhoben, wie viel Prozent der Patienten einen erhöhten TRAK-Wert hatten und bei wie viel therapeutisch eine

Thyreoidektomie und/oder Radiojodtherapie durchgeführt wurde. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

**Tabelle 3.** Demographische Daten

		<b>Frequenz</b>	<b>Prozent</b>
<b>Geschlecht</b>	männlich	37	80,4
	weiblich	9	19,6
<b>Rauchen</b>		29	63,0
<b>TRAK erhöht</b>		33	71,7
<b>Thyreoidektomie</b>		27	58,7
<b>Z.n. Radiojodtherapie</b>		11	23,9

## 2.2 Datenaufarbeitungen

Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe 1 (G1; n=30 Augen) wurde mittels Steroid-Stoß-Therapie und zusätzlich chirurgisch mittels knöcherner Orbitadekompression behandelt, während Gruppe 2 (G2; n=16 Augen) ausschließlich eine Steroid-Stoß-Therapie erhielt. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde davon abgesehen eine dritte Gruppe von denjenigen Patienten zu definieren, die vor Beendigung der Steroid-Stoß-Therapie chirurgisch behandelt wurden. Bei diesen drei Patienten (4 Augen) wurde die Steroid-Stoß-Therapie abgebrochen und notfallmäßig ein knöcherner Orbitadekompression indiziert, um eine potenzielle Erblindung zu verhindern.

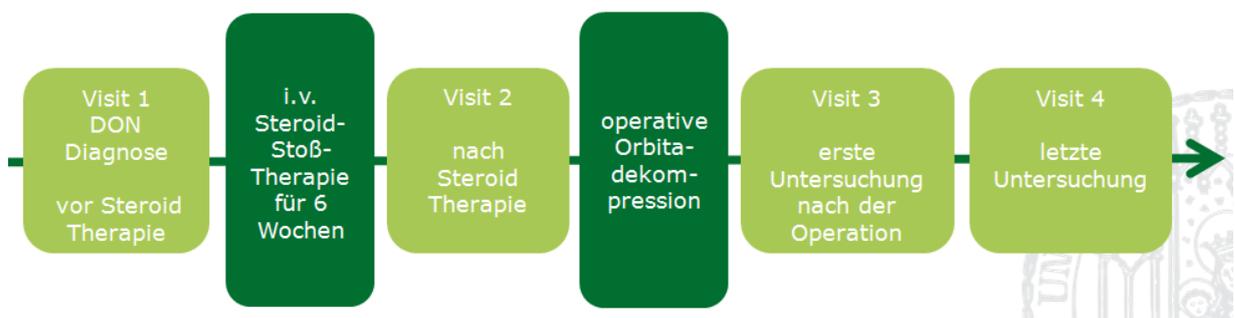
**Tabelle 4.** Patientengruppierung

	<b>Frequenz</b>	<b>Prozent</b>
<b>G1</b>	30	65,2
<b>G2</b>	16	34,8
<b>G0 = Total</b>	46	100,0

Die Chronologie der einzelnen Untersuchungen wurde nach folgendem Schema dokumentiert: Untersuchung 1 (v1) entspricht dem Datum der Erstdiagnose der DON. Untersuchung 2 (v2) wurde nach Durchführung der Steroid-Stoß-Therapie dokumentiert. In Gruppe 1 ist die dritte Untersuchung (v3) die erste Kontrolle nach stationärem Aufenthalt nach Orbitadekompression. In Gruppe 2 erfolgte die dritte Untersuchung (v3) zwischen zwei und acht Wochen nach der Steroid-Stoß-Therapie. Als Untersuchung 4 (v4) wurde in beiden Gruppen die letzte Vorstellung in der Klinik dokumentiert.

Zu jedem dieser Termine wurden Visus, Gesichtsfeld, Farbttest, SFT und CAS dokumentiert.

**Abbildung 3.** Chronologie der einzelnen Besuche exemplarisch anhand G1



### 2.3 Untersuchungsmethoden

Der bestkorrigierte Fernvisus wird bei jedem Besuch anhand von Visustafeln (Snellen-Karte) bestimmt. Zur statistischen Auswertung wurde der Dezimalwert in LogMar-Werte (Logarithmus vom Minimum Angle of Resolution) umgerechnet (siehe nachfolgende Tabelle).

**Tabelle 5.** Umrechnungstabelle Visus

Zeilen	Dezimal	LogMar	Metervisus
-2	1,6	-0,2	
-1	1,25	-0,1	
0	1	0	
1	0,8	0,1	
2	0,63	0,2	
3	0,5	0,3	
4	0,4	0,4	
5	0,32	0,5	
6	0,25	0,6	
7	0,2	0,7	
8	0,16	0,8	
9	0,13	0,9	
10	0,1	1	10
11	0,08	1,1	
12	0,06	1,2	15
13	0,05	1,3	20
14	0,04	1,4	25
15	0,032	1,5	35
16	0,025	1,6	
17	0,02	1,7	50
20	0,01	2	FZ
30	0,001	3	Hbw Lux Nulla lux

Bei allen Patienten mit DON wurde standardmäßig eine 30 Grad Gesichtsfeldmessung mit dem Humphrey Field Analyzer (HFA, Humphrey Instruments Inc., Dublin, CA) durchgeführt. Die 30 Grad Gesichtsfelduntersuchung ist eine computergesteuerte statische Schwellenperimetrie zur Bestimmung des zentralen Gesichtsfelds. An vorgegebenen Orten im Gesichtsfeld nimmt die Intensität eines Lichtreizes zu oder ab bis der Patient einen Unterschied zum Umgebungsreiz wahrnehmen kann. Dieser Schwellenwert wird in Dezibel angegeben (Harms 1969). Alle Patienten hatten gültige Gesichtsfelduntersuchungen. Als „gültig“ wurde definiert, dass bei der Untersuchung <25% Fixationsverlust und <20% falsch positive oder falsch negative Antworten aufgetreten sind. Während dieser Untersuchung hatten alle Patienten den bestkorrigierten Visus mit adäquater Nahkorrektur. Alle Gesichtsfelduntersuchungsergebnisse wurden von zwei erfahrenen Ärzten beurteilt und als auffällig klassifiziert, wenn die Mean

Deviation (mittlere Abweichung) oder die Pattern Standard Deviation (PSD, Muster Standardabweichung) außerhalb der normalen Grenze lag ( $p < 0,05$ ) und auch, wenn der Gesichtsfelddefekt mit DON vereinbar war. Bei einer ungültigen Gesichtsfelduntersuchung wurde diese wiederholt. Um Vergleiche und statistische Auswertungen der einzelnen Untersuchungen machen zu können, wurde die Mean Deviation verwendet.

Der computerisierte Farbsinntest nach Arden wurde bei allen Patienten durchgeführt und misst den Farbkontrast zwischen gezeigten Buchstaben und Bildschirmhintergrund. Für diese Untersuchung wurde ein 21 Zoll Monitor in 1,5 Meter Abstand zum Patienten verwendet. 10 zufällige Buchstaben (A, E, H, M, O, T, U, V, X und Y) wurden für 200 Millisekunden in der Mitte des Monitors gezeigt. Die Buchstaben haben die gleiche Helligkeit wie der Hintergrund und können nur aufgrund ihres unterschiedlichen Farbtons vom Hintergrund unterschieden werden. Der Kontrast der Farben rot (Protan) und blau (Tritan) wird von 0 bis 100% (maximaler Farbkontrast) festgelegt. Zu Beginn der Untersuchung liegt dieser Wert bei Protan bei 6% und bei Tritan bei 12%. Erkennt der Patient die Buchstaben wird der Kontrastwert reduziert, bei Nichterkennen wieder erhöht. Somit wird innerhalb von etwa 8 Stufen ein Schwellenwert definiert, der 8% bei gesunden Patienten nicht überschreiten sollte (Berninger, Drobner et al. 1999, Al Saeidi, Kernt et al. 2013). Protan- und Tritan-Schwellenwerte  $>8\%$  wurden daher als pathologisch gewertet.

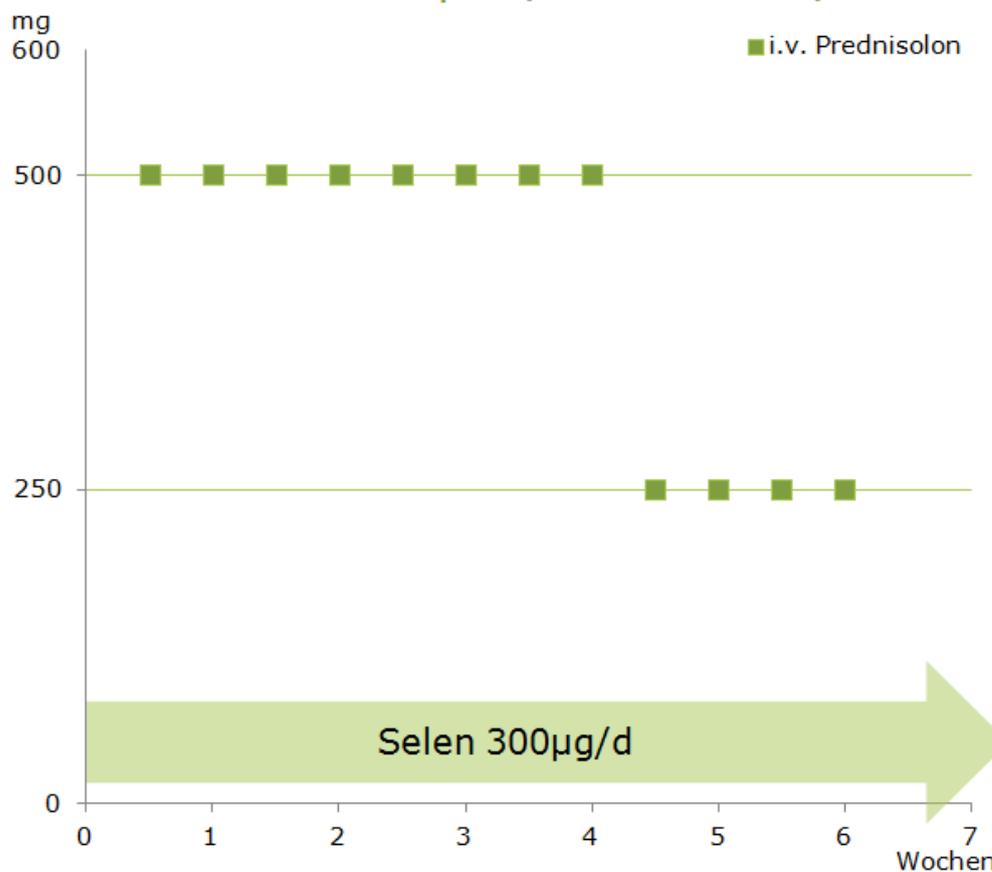
Der SFT dient der Prüfung der Funktion des Sehnervens über die Pupillenafferenz. Bei abgedunkeltem Raum beleuchtet der Untersucher mit einer Lichtquelle beide Augen im Wechsel von unten ( $60^\circ$ ) für jeweils etwa drei Sekunden. Hierbei muss der Patient in die Ferne schauen, um eine Naheinstellungsmiosis zu vermeiden. Der Untersucher beobachtet dabei immer das beleuchtete Auge. Bei wiederholter Durchführung erwartet man bei einem gesunden Patienten gleichartige Konstriktion beider Pupillen. Ist dies nicht gegeben, geht man von einer afferenten Pupillenstörung aus, bei welcher sich beim Wechsel der Belichtung auf das kranke Auge die Pupille erweitert. Daher können Rückschlüsse auf eine Schädigung des N. opticus gezogen werden, wie z.B. die Einengung des Nervens bei DON (Stanley and Baise 1968).

## 2.4 Therapeutische Maßnahmen

Die Steroid-Stoß-Therapie wurde von Prof. Dr. med. Gärtner (Endokrinologie, LMU München) nach dem ursprünglichen modifizierten 12-Wochen-Schema durchgeführt (Kahaly, Pitz et al. 2005). Hierbei erhielten die Patienten 6 Wochen Methylprednisolon i.v.. Die Dosis betrug über vier Wochen achtmal je 500mg und über zwei Wochen viermal je 250mg. Zwischen jeder Gabe wurde ein Abstand von mindestens drei Tagen eingehalten. Zusätzlich wurden 8 Patienten aus G1 mit hochdosierten Steroiden i.v. über 3 Tage behandelt (1000mg/Tag), da sie nicht ausreichend auf die oben genannte Steroid-Stoß-Therapie angesprochen haben. Unterstützend bekamen alle Patienten Selen 300µg verordnet.

**Abbildung 4.** Schema Steroid-Stoß-Therapie

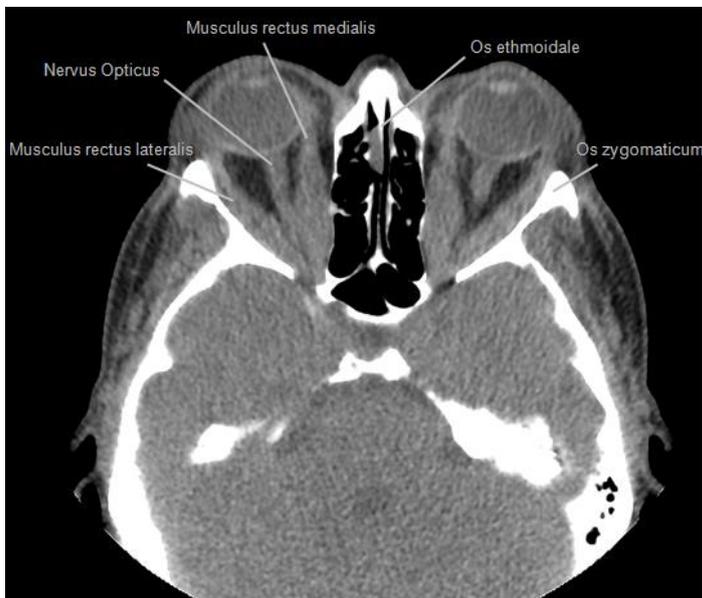
### Steroid-Stoß-Therapie (nach R. Gärtner)



Zeigte die Steroidtherapie keine ausreichende Verbesserung des bestkorrigierten Visus, der Gesichtsfelddefekte, der Arden-Farbttest-Ergebnisse und des SFT, musste chirurgisch eingegriffen werden.

Die chirurgische Orbitadekompression wurde zur Entlastung des N. opticus ausschließlich von demselben Operateur durchgeführt. Die Patienten wurden stets mittels knöcherner 3-Wand-Orbitadekompression operiert.

**Abbildung 5.** Computertomographie-Bilder bei einem Patienten mit Verdacht auf DON (Augenklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität)

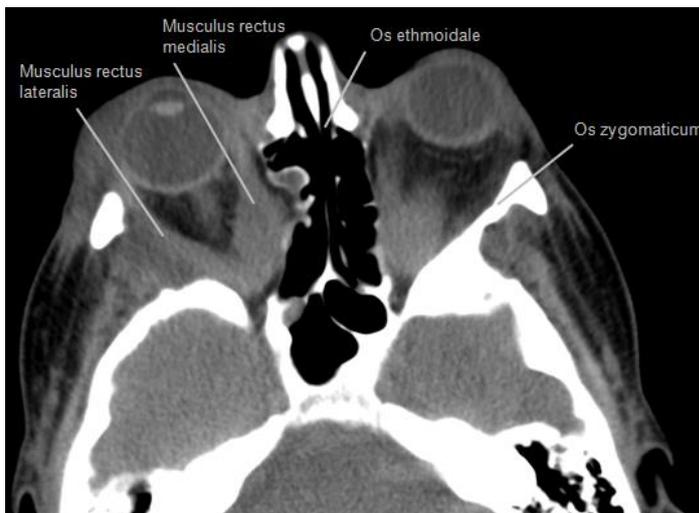


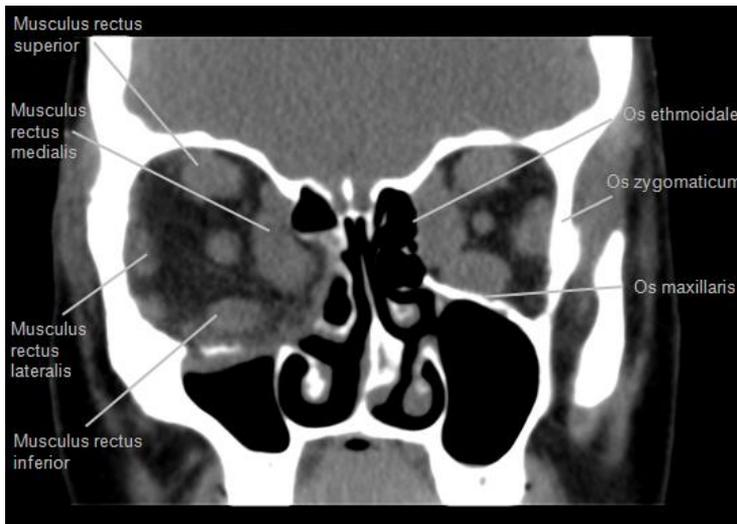
Der chirurgische Zugang zu den knöchernen Orbitawänden erfolgt über einen sogenannten „swinging eyelid – Zugang“. Hierfür wird in Allgemeinnarkose eine horizontale Hautinzision in Verlängerung des temporalen Lidwinkels nach außen in einer Länge von ca. 10mm angelegt. Nun erfolgt die Präparation auf die knöcherne Orbitakante. Hierbei wird das kapsulopalpebrale Ligament durchtrennt. Anschließend wird die Bindehaut zwischen Tarsusunterrand und unterem Fornix bis in die Karunkel unterminiert und durchtrennt. Nach stumpfer Präparation auf die knöcherne Orbitakante ohne Eröffnung des orbitalen Septums erfolgt die Inzision des Periosts entlang des unteren und temporalen Orbitaeingangs. Zum Schutz der Bulbusoberfläche wird mit einer temporären Tarsorrhaphie-Naht (4-0 Seide) der Unterrand der Bindehautinzision mit der Oberlidkante vernäht. Mittels eines Elevatoriums wird dann subperiorbital in die Orbita präpariert. Das zygomatico-temporale Gefäß wird gekautert und durchtrennt, ebenfalls die Adhäsionen im Bereich der Fissura orbitalis inferior. Die knöcherne temporale Orbitawand wird dargestellt, gefolgt vom Orbitaboden. Mit einer rotierenden Diamantfräse wird dann die laterale Orbitawand ab interno, d.h. von der orbitalen Seite aus, eröffnet. Sobald die Größe der Öffnung zur Aufnahme einer Knochenstanze nach Hajek ausreicht, wird die laterale Wand mit diesen Stanzen – im Bereich des Übergangs zum Keilbeinflügel auch mit Knochenstanzen nach Lührs – soweit als möglich entfernt. Der spöngige Anteil des Keilbeinkörpers wird ebenfalls mit dem Diamant-Kugelkopf gefräst. Im Bereich des lateralen Orbitabodens kommen zur Eröffnung in die Maxilla Hammer und Meißel zum Einsatz. Besondere Schonung gilt dem infraorbitalen Gefäßnervenbündel. Der anteriore zentrale Anteil des Bodens wird über eine Distanz von 10-15 mm belassen. Nasal werden meist Schleimhautgreifzangen nach Blakesley benötigt. Beim Übergang auf die mediale Wand wird, nach Abhebung der Periorbita, die Lamina papyracea eröffnet. Die mediale Wand und Knochenspannen im Sinus ethmoidalis werden entfernt, die mediale Wand soweit als möglich nach posterior bis in den Apex der Orbita entfernt. Die knöcherne Begrenzung zwischen dem Sinus maxillaris und ethmoidalis wird als sogenannte „strut“ erhalten. Intraoperativ wird wiederholt der Pupillenstatus überprüft. Sobald sämtliche vorgesehene Orbitawände entfernt sind und keine signifikante Blutung mehr erkennbar ist, wird die Periorbita zirkulär mit einer spitzen geraden Schere unter Schonung des orbitalen Weichteilinhalts eröffnet. Das orbitale Fettgewebe kann so frei in die eröffneten oder neu geschaffenen

Räume prolabieren und verursacht so die gewünschte Dekompression des Sehnervens und einen Rückgang des Exophthalmus. Vor der Refixation des temporalen Lidwinkels und dem Verschluss des Operationssitus wird ein Mini-Redon in die Tiefe der Orbita eingelegt.

Das temporale Unterlid kann nun mit 5-0 Vicrylnaht an die Periorbita fixiert werden. 6-0 Vicrylnähte werden für Bindehaut, Lidwinkel und Haut verwendet. DexaGentamicin-Augentropfen, ein leichter Druckverband und ein Monoculus werden bei der Operation appliziert, eine postoperative Visuskontrolle ist spätestens nach einer Stunde obligatorisch.

**Abbildung 6.** Computertomographie-Bilder bei einem Patienten nach chirurgischer Orbitadekompression (Augenklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität)





## 2.5 Statistik

Für die Datenauswertung und Statistik wurden mit IBM SPSS Statistics V.25.0 (Spss Inc., Chicago, Illinois, USA) und Microsoft Office Excel 2007 verwendet. Es wurde zunächst eine deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs (n=46), des G1-Kollektivs (n=30) und des G2-Kollektivs (n=16) 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. Dieser wurde im Bezug auf Visus, Gesichtsfelduntersuchung und Arden-Farbttest verwendet. Die Längsschnittanalyse der zuvor genannten Parameter wurde innerhalb der beiden Patientengruppen (G1 und G2) separat ausgewertet. Es wurden die Veränderungen von einer zur nächsten Untersuchung und von der ersten bis zur letzten Untersuchung analysiert. Der Friedman-Test wurde verwendet um zentrale Tendenzunterschiede beider Gruppen zu evaluieren. Zur genauen Erhebung der Entwicklung einzelner Zeitpunktvergleiche innerhalb einer

Patientengruppe erfolgte der verbundene Wilcoxon-Test. Der p-Wert gibt hierbei an, ob die verglichenen Ergebnisse der Gruppen sich signifikant unterscheiden. Alle p-Werte  $<0,05$  wurden als signifikant gewertet.

**Tabelle 6.** Übersicht statistische Tests (Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) München)

Art des Merkmals		Merkmal		
		qualitativ	Quantitativ	
Anzahl der Gruppe			Normalverteilung	Beliebige Verteilung
Vergleich von zwei Gruppen	unverbunden	Chi-Quadrat-Test, Exakter Fisher Test	t-Test	U-Test
	verbunden	Vorzeichentest, Mc-Nemar Test	t-Test	Vorzeichentest Wilcoxon-Test
Vergleich von mehr als zwei Gruppen	unverbunden	Chi-Quadrat-Test	Einfache Varianzanalyse	Kruskal-Wallis-Test
	verbunden	Cochrans-Q-Test	Doppelte Varianzanalyse	Friedman-Test

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristika

Die Ergebnisse umfassen die Analyse des Gesamtkollektivs (G0, n=46) und der beiden Subgruppen. Die Gruppe von Patienten, die mittels medikamentöser und zusätzlich chirurgischer Dekompression (G1, n=30) behandelt wurde zeigte zu Beginn der Therapie einen schlechteren bestkorrigierten Visus. Die Gruppe von Patienten, die ausschließlich mittels einer Steroid-Stoß-Therapie (G2, n=16) behandelt wurde dahingegen einen milderen Verlauf. Zu allen Untersuchungen wurde die Sehkraft einschließlich der zugehörigen Parameter ausgewertet und verglichen. Von den 25 Patienten hatten 21 Patienten (42 Augen) eine beidseitige und 4 Patienten eine einseitige DON.

Nach Diagnosestellung der DON (v1) wurden alle Patienten mit 8 Gaben Prednisolon 500mg i.v. (2x/Woche) über 4 Wochen gefolgt von 4 Gaben Prednisolon 250mg i.v. (2x/Woche) über 2 Wochen behandelt. Von diesen benötigten 35% nur die Steroid-Stoß-Therapie (G2), 65% jedoch zusätzlich eine chirurgische 3-Wand Orbitadekompression (G1), um die Sehfunktion zu erhalten oder wiederherzustellen.

Zusätzlich erhielten 8 Patienten (35%), die nicht ausreichend auf die Steroid-Stoß-Therapie angesprochen oder sich sogar verschlechtert haben oder um eine Erblindung vorzubeugen zum oben beschriebenen 6-Wochen-Schema eine intensive hochdosierte Steroidtherapie über drei Tage (Soludecortin 1000mg/Tag i.v.). Interessanterweise waren diese 8 Patienten ausschließlich aus G1 (16 von 30 Augen, 53%).

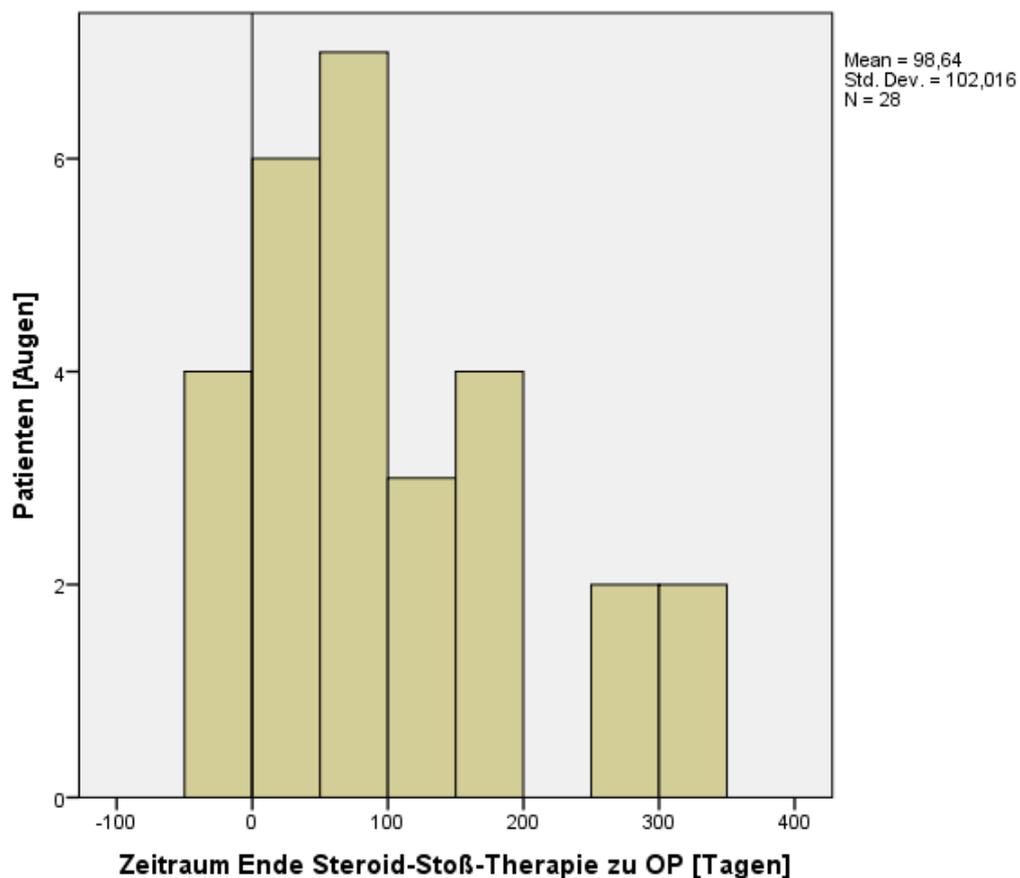
### 3.2 Zeitraumanalyse

30 der 46 Augen wurden mittels knöcherner Orbitadekompression chirurgisch behandelt. Das Zeitintervall zwischen dem letzten Tag der Steroid-Stoß-Therapie und der Entscheidung zur Operation konnte bei 28 Augen berechnet

werden. Der Mittelwert lag bei 98,6 Tagen und variierte von Minimum (Min.) -36 bis zu Maximum (Max.) 331 Tagen.

Bei vier Augen wurde die Steroid-Stoß-Therapie frühzeitig unterbrochen (Min.= -36 Tage), da aufgrund mangelnden Erfolges der Behandlung, vor allem bei deutlicher Verschlechterung des Visus mit Gefahr der Erblindung und einem hochpathologischen Farbttest (>100%), eine sofortige Operation indiziert war.

**Abbildung 7.** Intervall zwischen Ende der Steroid-Stoß-Therapie und Orbitadekompression [Tagen], n=28



In G1 lag das mittlere Zeitintervall zwischen chirurgischer knöcherner Orbitadekompression und v3 bei 26,5 Tagen (Min.=3, Max.=215 Tage). Das mittlere Zeitintervall zwischen Ende der Steroid-Stoß-Therapie und v3 lag in G2 bei 126 Tagen (Min.=60, Max.=301 Tage).

### 3.3 Swinging-Flashlight-Test

Der Swinging-Flashlight-Test wird standardmäßig bei jeder Untersuchung bei Patienten mit endokriner Orbitopathie mit Verdacht auf DON durchgeführt.

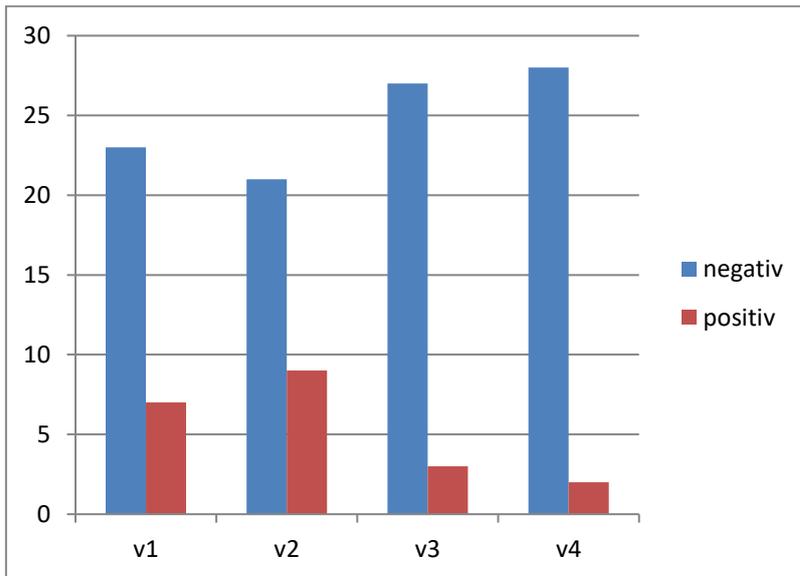
Zu Beginn der Datenerhebung zeigten 9 von 46 Augen (20%) einen positiven, d.h. pathologischen SFT. Beim zweiten Besuch zeigte sich eine Tendenz der Verschlechterung mit 24% positiven Testergebnissen. Nach Durchführung einer operativen Versorgung (bei v3) hatten nur noch 6,5% der Augen einen positiven SFT. Bei der letzten Untersuchung verblieben schließlich zwei der anfangs 9 Augen positiv.

**Tabelle 7.** Swinging-Flashlight-Test Übersicht

	v1		v2		v3		v4	
	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv
<b>G0</b>	37	9	35	11	43	3	44	2
<b>G1</b>	23	7	21	9	27	3	28	2
<b>G2</b>	14	2	14	2	16	-	16	-

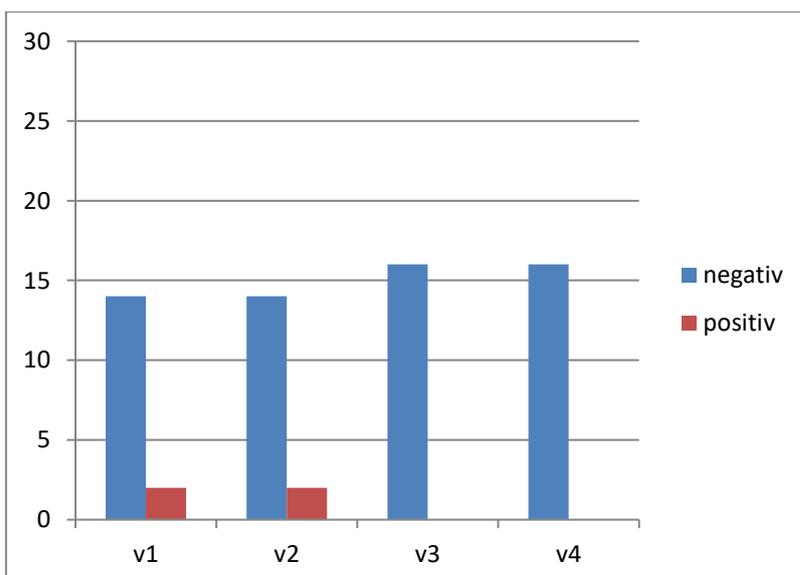
Bei der Unterteilung des Gesamtkollektives in seine beiden Untergruppen kann man in den nächsten beiden Abbildungen erkennen, dass G1 im Vergleich zu G2 mit einem ungünstigeren Ausgangswert startet. Der SFT war in G1 bei Erstvorstellung bei 7 von 30 (23%) Augen positiv. Hier zeigte die Steroid-Stoß-Therapie keine Verbesserung, sogar eher die Tendenz der Verschlechterung (30% positive Testergebnisse). Nach der knöchernen Orbitadekompression waren von den präoperativ 9 positiven Augen bei der ersten postoperativen Untersuchung (v3) nur noch 3 positiv (10%). Im Verlauf verblieben, wie oben beschrieben, alle bis auf zwei Augen (7%) negativ. Dieser Verlauf wird graphisch durch Abbildung 7 verdeutlicht.

**Abbildung 8. Swinging-Flashlight-Test G1**



Im Gegensatz dazu gab es in G2 von n=16 bei Erstvorstellung und nach erfolgter Steroid-Stoß-Therapie nur 2 positive (12,5%), dahingegen 14 negative Testergebnisse. In den nächsten beiden Folgebesuchen wurden nur unauffällige Ergebnisse des SFT dokumentiert, siehe Abbildung 8.

**Abbildung 9. Swinging-Flashlight-Test G2**



### 3.4 Arden-Farbtest

Die nachfolgende Tabelle zeigt, dass nicht bei allen Patienten bei jeder Untersuchung ein Farbtest durchgeführt wurde. Zu Anfang des Beobachtungszeitraums wurde dieser Test bei 39 Augen (85%) durchgeführt, dahingegen beim letzten Besuch nur noch bei knapp der Hälfte der Patienten, bei 22 Augen.

**Tabelle 8.** Arden-Farbtest Vollständigkeit

		<b>v1</b>	<b>v2</b>	<b>v3</b>	<b>v4</b>
<b>N</b>	<b>Gültig</b>	39	33	33	22
	<b>Fehlend</b>	7	13	13	24

Bei 30 von diesen 39 Augen (77%) bestand ein auffälliger Arden-Farbtest, d.h. der Protan- bzw. Tritan-Schwellenwert lag über 8%. Nach Steroid-Stoß-Therapie wurde zwar insgesamt bei weniger Augen (33 Augen) ein Farbtest durchgeführt, jedoch waren 79% dennoch auffällige Farbtestergebnisse. Dies korreliert mit ausbleibender Besserung nach durchgeführter Steroid-Stoß-Therapie, insbesondere in G1 (siehe Tabelle 8). 11 von den anfänglich 30 auffälligen Tests (37%) verblieben bei der letzten dokumentierten Untersuchung auffällig.

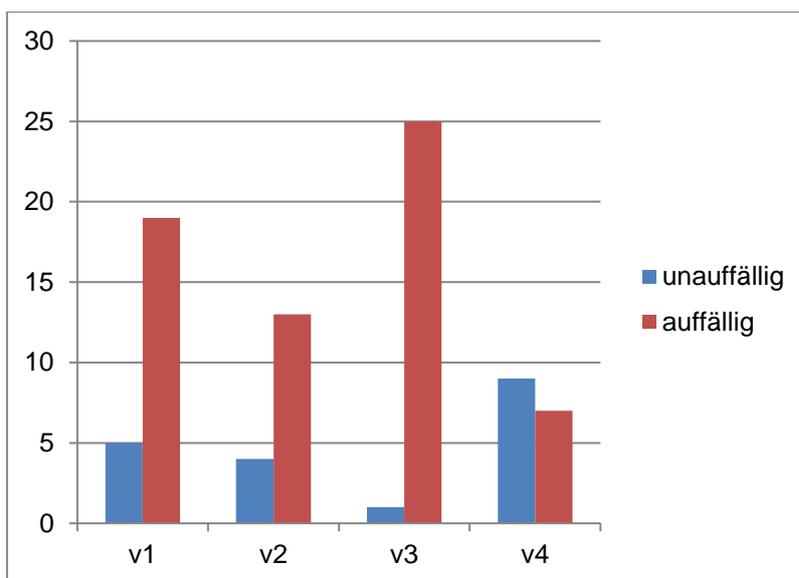
**Tabelle 9.** Arden-Farbtest Übersicht

	<b>v1</b>		<b>v2</b>		<b>v3</b>		<b>v4</b>	
	unauffällig	auffällig	unauffällig	auffällig	unauffällig	auffällig	unauffällig	auffällig
<b>G0</b>	9	30	7	26	4	29	11	11
<b>G1</b>	5	19	4	13	1	25	9	7
<b>G2</b>	4	11	3	3	3	4	2	4

Auch bei den nachfolgenden beiden Abbildungen stellen, wie beim SFT, die roten Balken die pathologischen Testergebnisse dar. Hier ist die Tendenz umgekehrt, dass pathologische Ergebnisse deutlich dominieren.

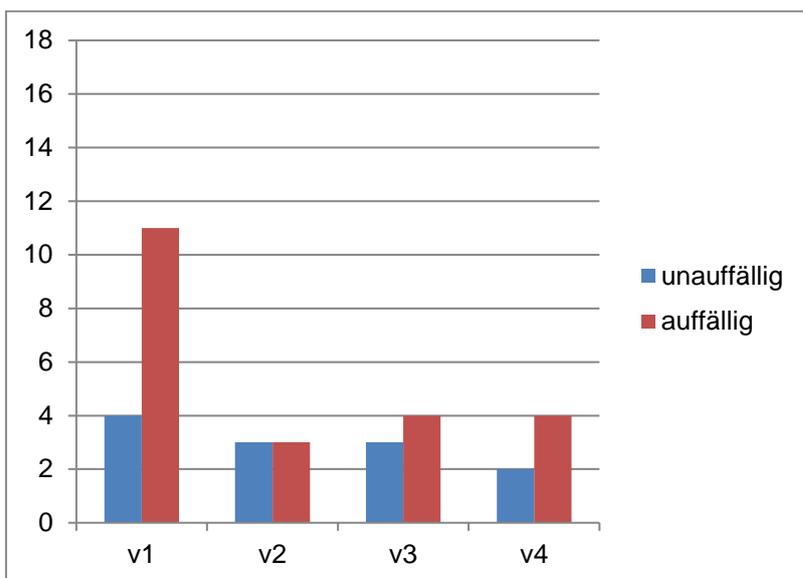
In G1 waren bei Erstvorstellung 79% auffällige Arden-Farbtestergebnisse. Es zeigte sich eine Tendenz der Verbesserung nach durchgeführter Steroid-Stoß-Therapie auf 77%. Nach durchgeführter chirurgischer Orbitadekompression waren 96% der Tests pathologisch. Letztlich regenerierte sich im Verlauf bis zu v4 das Farbkontrastsehen insoweit, sodass nur noch 44% der Arden-Farbttests auffällig (Protan-/Tritan-Schwellenwert  $\geq 8\%$ ) waren. Dieser Verlauf wird in Abbildung 9 dargestellt.

**Abbildung 10.** Arden-Farbttest G1



Untergruppe G2 zeigte ähnliche Tendenzen. Bei Erstvorstellung waren noch 11 auffällige Farbttests (73%), wohingegen bei allen weiteren Folgeuntersuchungen nur 3 (v2 und v3) oder 4 (v4) auffällige Testergebnisse verzeichnet werden konnten. Abbildung 8 zeigt den Verlauf von G2. Anhand der kleinen Fallzahlen ist dieser Verlauf allerdings statistisch nicht signifikant ( $p=0,999$ ).

**Abbildung 11.** Arden-Farbttest G2



Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über den Median und IQR der jeweiligen Gruppen G1 und G2 zu allen 4 Untersuchungen.

**Tabelle 10.** Entwicklung der Protan-/Tritan-Schwellenwerte

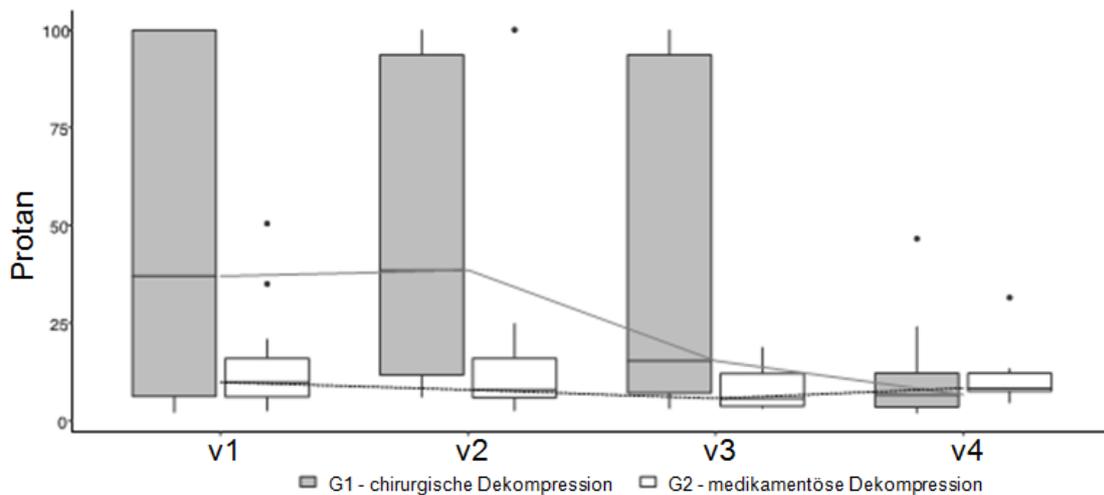
	v1		v2		v3		v4	
	G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2
<b>Protan</b>	37,00 (6,23-100)	9,90 (5,20-18,40)	38,56 (10,45-97,15)	8,00 (5,30-18,40)	15,40 (6,00-94,90)	5,80 (3,35-14,98)	6,70 (3,53-12,85)	8,40 (6,73-17,93)
<b>Tritan</b>	45,7 (18,58-100)	26,30 (13,70-35,80)	60,85 (19,78-100)	26,90 (10,90-40,60)	62,80 (17,65-100)	15,65 (12,00-20,83)	13,70 (8,40-42,60)	17,35 (11,10-30,63)

Bei Erstvorstellung lag der mediane Protan-Schwellenwert in G1 bei 37% (IQR 6,23-100%) und in G2 bei 9,9% (IQR 5,2-18,4%). Der mediane Tritan-Schwellenwert lag im Vergleich median schlechter, in G1 bei 45,7% (IQR 18,58-100%) und in G2 bei 26,3% (IQR 13,7-35,85%). Beim Protan-Schwellenwert gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p=0,04$ ), wohingegen der Tritan-Schwellenwert keinen statistisch signifikanten Unterschied aufwies ( $p=0,075$ ).

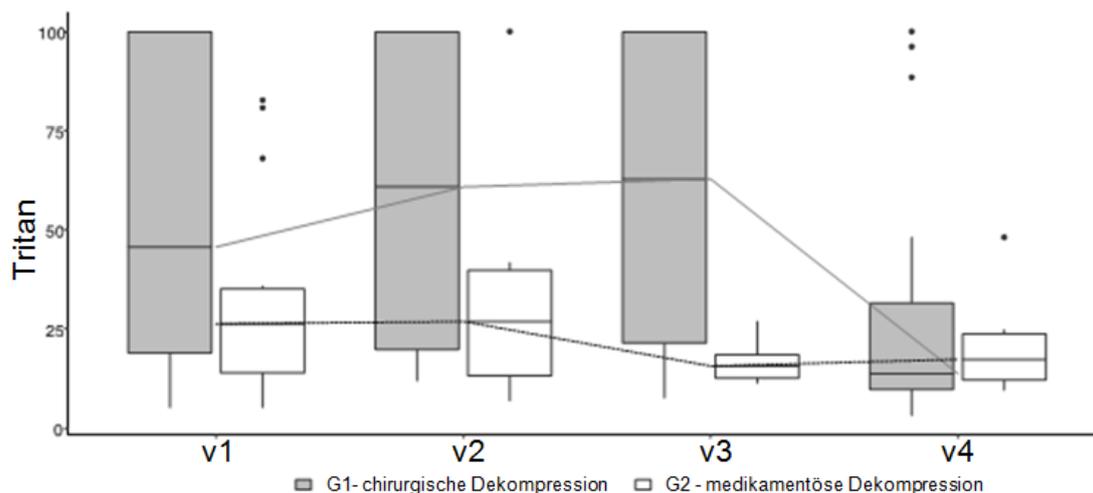
Verglichen zu v1 gab es bei v2 keine statistisch signifikante Veränderung des Protan-Schwellenwerts innerhalb der jeweiligen Gruppen ( $p=0,999$ ). Bei v2 lag der Wert in G1 bei median 38,56% (IQR 10-45-97,15%) und in G2 bei median 8,00% (IQR 5,30-18,40%). Der Protan-Schwellenwert zeigte bei Vergleich der ersten mit der letzten Untersuchung (v1 und v4) eine signifikante Verbesserung in G1 verglichen mit G2 ( $p=0,02$ ).

Interessanterweise gab es in G1 von v1 auf v2 eine Verschlechterung des Tritan-Schwellenwerts von median 45,7% auf 60,85%, wobei diese Veränderung statistisch nicht signifikant war ( $p=0,999$ ). In G2 war der Tritan-Schwellenwert stabil ohne statistisch signifikante Verschlechterung ( $p=0,097$ ). Beim Vergleich des Tritan-Schwellenwerts von der letzten zur ersten Untersuchung zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des Farbsehens in G1 im Vergleich zu G2 ( $p=0,019$ ). Die Entwicklung der Arden-Farbtestergebnisse ist in Abbildung 11 und 12 veranschaulicht.

**Abbildung 12.** Veränderung des Protan-Schwellenwerts beim Arden-Farbttest



**Abbildung 13.** Veränderung des Tritan-Schwellenwerts beim Arden-Farbttest



### 3.5 Gesichtsfelduntersuchung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der DON (v1) zeigten 37 von 38 durchgeführten Gesichtsfelduntersuchungen ein pathologisches automatisiertes 30 ° Gesichtsfeld (97%). Man kann eine Entwicklung erkennen, dass bei v3 70% und bei der letzten Untersuchung nur noch 27% der durchgeführten Untersuchungen ein pathologisches Gesichtsfeld aufwiesen.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Anzahl der durchgeführten 30° Gesichtsfelduntersuchungen. Bei v1 wurde noch bei 83% der Patienten die automatisierte 30° Gesichtsfelduntersuchung durchgeführt. Bei v3 und v4 war dies allerdings nur noch bei der Hälfte der Patienten der Fall.

**Tabelle 11.** Gesichtsfelddefekte Übersicht

		v1		v2		v3		v4	
		G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2
<b>Gesichtsfelddefekte</b>	Ja	26	11	23	13	10	6	2	4
	Nein	1	-	-	1	3	4	12	4
	Fehlend	3	5	7	2	17	6	16	10

Bei Erstvorstellung war die mediane Mean Deviation (MD) in G1 -7,2 (IQR zwischen -14,9 und -3,5) und in G2 -10,2 (IQR zwischen -15,9 und -5,3). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen beim Gesichtsfeld bei Erstvorstellung (v1) ( $p=0,710$ ).

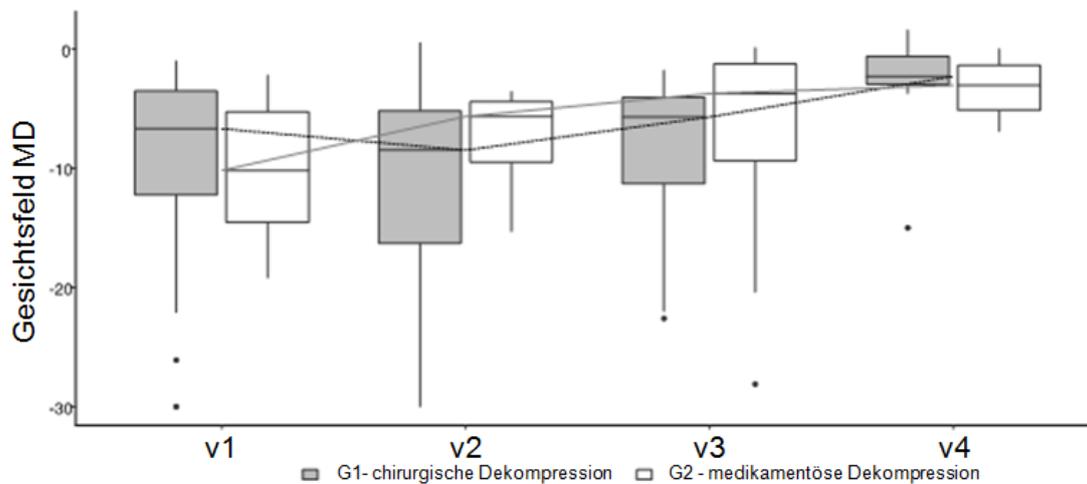
Bei v2 war die mediane MD in G1 -8,6 (IQR zwischen -14 und -4,3) und in G2 -7,0 (IQR zwischen -11,3 und -4,6). In G1 verschlechterte sich die MD des Gesichtsfelds nach Steroid-Stoß-Therapie, wohingegen sich die MD in G2 nach Steroid-Stoß-Therapie verbesserte. Jedoch war dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant ( $p=0,999$ ).

**Tabelle 12.** Entwicklung der Mean Deviation der Gesichtsfelduntersuchungen

	v1		v2		v3		v4	
	G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2
<b>Mean Deviation</b>	-7,2 (-14,9- -3,5)	-10,2 (-15,9- -5,3)	-8,6 (-14- -4,3)	-7,0 (-11,3- -4,6)	-5,7 (-20,8- -3,8)	-4,1 (-11,0- -2,5)	-2,3 (-3,2- -0,4)	-3,1 (-5,8- -0,5)

Wie Abbildung 13 zeigt, war in beiden Gruppen eine Verbesserung der MD der Gesichtsfelduntersuchung von v2 zu v3 und von v3 zu v4 zu verzeichnen. Jedoch war diese Verbesserung zwischen den beiden Gruppen auch hier statistisch nicht signifikant ( $p=0,999$ ). Interessanterweise gab es jedoch eine statistisch signifikant größere Verbesserung der MD von v1 zu v4 in G1 verglichen mit G2 ( $p=0,022$ ).

**Abbildung 14.** Veränderung der Mean Deviation der Gesichtsfelduntersuchungen



### 3.6 Visus

Der bestkorrigierte Visus ist kein allein ausschlaggebender Faktor für die Indikationsstellung zur chirurgischen Orbitadekompression, jedoch derjenige Parameter, der standardmäßig bei jeder Untersuchung erfasst wird. 39 von 46 Augen (85%) hatten bei der ersten Untersuchung einen reduzierten bestkorrigierten Visus ( $\leq 0,6$ ). Zu diesem Zeitpunkt lag der mediane bestkorrigierte Visus (LogMar) in G1 bei 0,6 (IQR 0,3-1,0) und in G2 bei 0,3 (IQR 0,1-0,4) in G2. In G1 zeigte sich hier ein statistisch signifikant schlechterer Visus als in G2 ( $p=0,003$ ).

Von v1 zu v2 war beim bestkorrigierten Visus in G1 eine Verschlechterung zu verzeichnen (Median an v2 0,7 (IQR 0,6-1,1,5)). In G2 zeigte sich nach Steroid-Stoß-Therapie bei v2 bereits eine Tendenz der Visusbesserung bei median 0,2 (IQR 0,1-0,4). Beim Vergleich der Visusentwicklung gab es allerdings keinen statistisch signifikanten Unterschied nach Steroid-Stoß-Therapie innerhalb der jeweiligen Gruppe (Vergleich Visus in G1 und G2 jeweils an v1 und v2,  $p=0,999$ ). Bei der zweiten Untersuchung gab es ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied des bestkorrigierten Visus zwischen den beiden Gruppen G1 und G2 ( $p=0,003$ ).

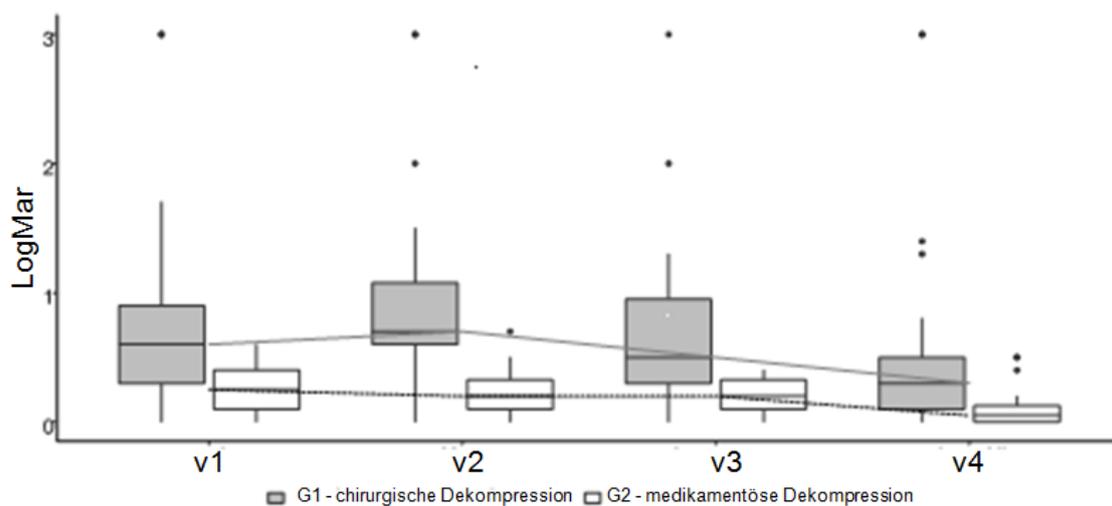
Bei Betrachtung der Entwicklung des bestkorrigierten Visus von v2 nach v3 war bei beiden Gruppen eine Verbesserung zu verzeichnen. Jedoch gab es keine statistisch signifikante Verbesserung des Visus bei Vergleich von G1 mit G2 ( $p=0,999$ ).

**Tabelle 13.** Entwicklung des bestkorrigierten Visus (Dezimal und LogMar)

		v1		v2		v3		v4	
		G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2
Visus	Dezimal	0,26 (0,13-0,5)	0,57 (0,4-0,8)	0,2 (0,07-0,27)	0,63 (0,43-0,8)	0,32 (0,1-0,5)	0,63 (0,43-0,8)	0,5 (0,32-0,8)	0,9 (0,67-1,0)
	LogMar	0,6 (0,3-1,0)	0,3 (0,1-0,4)	0,7 (0,6-11,5)	0,2 (0,1-0,4)	0,5 (0,3-1,0)	0,2 (0,1-0,4)	0,3 (0,1-0,5)	0,1 (0-0,2)

Es gab aber eine statistisch signifikante Verbesserung des Visus von v1 zu v4 in beiden Gruppen (G1  $p=0,045$ , G2  $p=0,007$ ). Die Entwicklung des Visus ist in Abbildung 14 dargestellt.

**Abbildung 15.** Veränderung des bestkorrigierten Visus (LogMar)



### 3.7 Clinical Activity Score

Bei Erstvorstellung der Patienten ist die endokrine Orbitopathie im Mittel aktiv bei einem Wert von 5. Dieser Wert blieb im Durchschnitt unverändert nach durchgeführter Steroid-Stoß-Therapie. Im weiteren Verlauf zeigte sich in beiden Gruppen eine deutliche Tendenz der Besserung in Richtung Inaktivität. Gegen Ende des Beobachtungszeitraums erreichten sie einen mittleren CAS-Wert von 2, was einer inaktiven Situation der Erkrankung entspricht. Jedoch konnte man hier auch sehen, dass es sowohl zu Beginn, als auch gegen Ende Ausreißer gab, die deutlich besser bzw. schlechter als der Durchschnitt des Gesamtkollektivs waren.

Auch bei Betrachtung der beiden Untergruppen wurde deutlich, dass unabhängig von der Therapie eine Verbesserung des CAS in Richtung Inaktivität zu verzeichnen war. Bei Erstvorstellung lag der mediane CAS-Wert in G1 bei 7 (IQR 5-8) und in G2 bei 5 (IQR 5-7). Der Unterschied der beiden Anfangswerten war zwischen G1 und G2 statistisch nicht signifikant ( $p=0,247$ ).

**Tabelle 14.** Clinical-Activity-Score bei v1

	<b>G1</b>	<b>G2</b>
<b>CAS v1 (Median)</b>	7 (3-8)	5 (4-8)

## 4 Diskussion

DON beeinträchtigt die Funktion des Sehnervens und kann daher den Visus bedrohen. Jedoch ist die Diagnosestellung und die Therapieplanung dieser schwerwiegenden Komplikation immer noch eine große Herausforderung.

Nach aktuellem Stand der Datenlage ist die i.v. Steroid-Stoß-Therapie eine effiziente Methode zur Behandlung der EO. Bis heute gibt es jedoch nur wenige Daten zur optimalen Behandlung von EO-Patienten mit DON. Daher stellt sich die Frage, ob eine medikamentöse Dekompression ausreicht, um die Sehfunktion wiederherzustellen, so dass dem Patienten eine chirurgische knöcherne Orbitadekompression erspart bleibt.

Um diese Frage beantworten zu können, wurden aus 25 Akten von Patienten mit DON retrospektiv die Daten zu demographischen Informationen (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen) und zu ausgewählten Untersuchungsparametern (Visus, GF, Farbtest, SFT, CAS) erhoben. Es wurde die Wirksamkeit von Soludecortin i.v. (Prednisolon-21-succinat) in einem modifiziertem Therapieschema (500mg 2x/Woche für 4 Wochen, 250mg 2x/Woche für 2 Wochen) analysiert.

Wir haben die Entwicklung des bestkorrigierten Visus zwischen v1 und v2 verglichen und keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen denjenigen Patienten gefunden, die ausschließlich mittels Steroid-Stoß-Therapie behandelt wurden, zu denen, die später zusätzlich mittels chirurgischer knöcherner Orbitadekompression entlastet wurden (Vergleich Visus in v1 und v2,  $p=1,000$ ). Aus G1 wurden 8 Patienten zusätzlich vor dem 6-Wochen-Schema mit hochdosierter i.v. Steroidtherapie (1000mg Prednisolon für 3 Tage) behandelt. Letztendlich benötigten alle dieser Patienten eine chirurgische knöcherne Orbitadekompression, um die Funktion des Sehnervens zu erhalten.

Im Vergleich zu v1 gab es bei v2 keine statistisch signifikante Verbesserung des Gesichtsfelds und des Protan- und Tritan-Schwellenwerts in beiden Gruppen. Diese Feststellung korreliert mit der Entwicklung des Visus (Vergleich v1 zu v2) und auch damit, dass alle Patienten mit dem gleichen Steroidschema behandelt wurden.

Interessant war der Vergleich von der Erstvorstellung (v1) zur letzten Untersuchung (v4). Dort gab es in G1 verglichen mit G2 eine deutlichere und statistisch signifikante Verbesserung des bestkorrigierten Visus ( $p=0,045$ ). Der gleiche Trend schien sich bei der MD der Gesichtsfelduntersuchung ( $p=0,022$ ), beim Protan- ( $p=0,02$ ) und beim Tritan-Schwellenwert ( $p=0,019$ ) abzuzeichnen.

Eine Einschränkung dieser Studie war die kleine Anzahl der Patienten (25 Patienten), aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und auch durch die teilweise fehlenden Daten aufgrund des retrospektiven Designs der Studie. Obwohl unsere Studie mit 25 Patienten klein erscheint, verglichen mit Studien, die nur eines der beiden Therapieverfahren umfassen (Garrity et al. 1993), lässt sie sich mit Studien vergleichen, welche sowohl die medikamentöse als auch die chirurgische Dekompression analysieren (Mourits et al. 2001). Trotz dieser Limitationen konnten wir dennoch statistisch signifikante Ergebnisse feststellen. Auch in unseren Daten galt eine Steroid-Stoß-Therapie im Sinne einer medikamentösen Dekompression als Goldstandard der Therapie der 1. Wahl. Nichtsdestotrotz war in 2/3 unserer Patienten zur Regeneration der Sehfunktion eine chirurgische knöcherner Orbitadekompression notwendig. Die therapieresistenten Fällen, also diejenigen Patienten, die mit zusätzlicher chirurgischer Dekompression behandelt wurden, zeigten eine statistisch signifikant bessere Entwicklung des Visus, des Gesichtsfelds und des Arden-Farbttests verglichen mit den Patienten, die nur eine medikamentöse Dekompression hatten.

Das vorliegende Patientenkollektiv umfasst 25 Patienten mit einer Geschlechtsverteilung von 80% weiblichen und 20% männlichen Patienten, im Verhältnis 4:1. Dieses Verhältnis variiert bei DON in den unterschiedlichen Publikationen. Ebner beschrieb ein Verhältnis von 1,6:1 (Ebner 2002) und Soares-Welsch et al. 2,4:1 (Soares-Welch, Fatourechí et al. 2003). Jeon et al. beschrieben sogar, dass sich bei DON keine spezifische Geschlechtsprädisposition zeigt (Jeon, Shin et al. 2012).

Das Durchschnittsalter zum Diagnosezeitpunkt der DON lag hier im Mittel bei 56 Jahren, die Streuung lag bei Extremen von 37 bis zu 81 Jahren. Nach Ebner lag der Beginn der DON im Mittel bei 54 Jahren (Ebner 2002). Ebenso lag das Hauptmanifestationsalter bei Soares-Welch et al. zwischen 47 und 60 Jahren

bei einem Mittelwert von 54 Jahren (Soares-Welch, Fatourechi et al. 2003). In einer Studie von Miskiewicz et al. von 2016 ergab sich ein mittleres Patientenalter von 56 Jahre, mit einer Streuung von 31 bis zu 76 Jahren (Miskiewicz, Rutkowska et al. 2016).

Gemäß der Leitlinie der EUGOGO ist Rauchen ein entscheidender Risikofaktor für die Aktivität der EO und vor allem Raucher leiden unter schwerer ausgeprägten Formen (Bartalena, Baldeschi et al. 2016). 63% unserer Patienten waren Raucher, ebenso waren bei Miskiewicz et al. 50% Raucher (Miskiewicz, Rutkowska et al. 2016). Als weiterer Risikofaktor gilt ein erhöhter TRAK-Wert, der bei uns bei 72% der Patienten vorlag. Ebenso war dieser Wert bei Miskiewicz et al. im Mittel erhöht (Miskiewicz, Rutkowska et al. 2016). Zudem empfiehlt die EUGOGO bei EO Patienten eine euthyreote Stoffwechsellage anzustreben (Bartalena, Baldeschi et al. 2016). Bei 59% der Patienten wurde eine Thyreoidektomie und bei 24% eine Radiojodtherapie in der Vergangenheit durchgeführt.

Bislang gibt es keinen Standardalgorithmus zur Diagnosestellung der DON, da es sehr herausfordernd sein kann die richtige Diagnose zu stellen. Bereits 1990 zeigten Mourits et al. in ihrer Studie, dass die Testung des Farbkontrastsehens ein geeigneter Test zur erweiterten Bestimmung der Sehfunktion sein kann. Von den 34 untersuchten Augen mit DON zeigten 33 Augen (97%) reduzierte Farbttest-Ergebnisse. Nach chirurgischer Orbitadekompression jedoch verbesserte sich dieser Parameter (Mourits, Suttrop-Schulten et al. 1990).

McKeag et al. haben 47 Patienten mit Verdacht auf DON untersucht, um die klinischen Kriterien für DON herauszufinden. In deren Studie ergaben sich pathologische Farbttests, Schwellung des Sehnervenkopfs und ein radiologischer Nachweis der Optikuskompression als diagnostische Parameter. Sie zeigten außerdem, dass mehr als 25% der Patienten einen CAS von 3/7 oder weniger hatten, der Median betrug 4/7. 75% der Patienten hatten einen reduzierten bestkorrigierten Visus und 71% Gesichtsfelddefekte (McKeag, Lane et al. 2007).

Miskiewicz et al. verwiesen in ihrer Studie ebenfalls darauf, dass es bislang keinen Goldstandard für die Diagnosestellung und Therapie der DON gibt. Sie

definierten zu Beginn der Studie Einschlusskriterien, von denen mindestens zwei zutreffend sein mussten, um von einer DON sprechen zu können: Visusabfall, Verschlechterung des Farbsehens, Schwellung des Sehnervenkopfs und radiologischer Nachweis der Optikuskompression (Miskiewicz, Rutkowska et al. 2016). Curro et al. beschrieben, dass mindestens zwei auffällige Parameter in der ophthalmologischen Untersuchung und ein radiologischer Nachweis der Optikuskompression für die Diagnosestellung notwendig sei (Curro, Covelli et al. 2014). Auch in der vorliegenden Studie wurde bei den Patienten für die Diagnosestellung eine allgemeine ophthalmologische Untersuchung durchgeführt. Bei Auffälligkeiten (massiver Visusabfall, positiver SFT) und einem einhergehenden hohem CAS-Wert wurden weitere Untersuchungen angeordnet. Ein Farbttest und Gesichtsfelduntersuchung konnten den Verdacht auf DON unterstützen. Außerdem wurde bei allen Patienten ein CT der Orbita durchgeführt, um die Diagnose zu sichern.

In DON ist das Ziel der Therapie, den Druck auf den Sehnerven durch die vergrößerten extraokulären Augenmuskeln und das Stretching des Sehnervens durch Exophthalmus zu reduzieren, indem man die Menge des orbitalen Fettgewebes reduziert und gleichzeitig der fortschreitenden Entzündung entgegenwirkt. Bis heute gibt es keinen standardisierten evidenzbasierten Therapiealgorithmus für DON. Die am längsten etablierte Therapie stellen Glukokortikoide dar, die lokal (retrobulbär oder subkonjunktival), oral oder intravenös verabreicht werden können (Bartalena, Baldeschi et al. 2016).

Die Patienten der vorliegenden Studie wurden alle zu Beginn des beobachteten Untersuchungszeitraums mit einer i.v. Steroid-Stoß-Therapie (Soludecortin) über 6 Wochen behandelt. Die Dosierung erfolgte mit 500mg zweimal wöchentlich für vier Wochen, anschließend 250mg zweimal wöchentlich für 2 Wochen. 2005 publizierten Kahaly et al. eine randomisierte, einfach verblindete Studie von 70 Patienten mit aktiver und schwerer EO, welche zeigte, dass die i.v. Steroidgabe (500mg/Woche für 6 Wochen gefolgt von 250mg/Woche für 6 Wochen, kumulative Dosis: 4,5g) der oralen (Startdosis: 100mg/Tag, reduzierend auf 10mg/Woche über 12 Wochen, kumulative Dosis: 4g) überlegen ist. Die intravenöse Applikation erzielte auf der einen Seite bessere Ergebnisse in der Therapie, auf der anderen Seite waren auch die

Nebenwirkung der Steroidtherapie intravenös geringer als in oraler Applikation (Kahaly, Pitz et al. 2005).

Unter Betrachtung aktueller Studien kann daher festgestellt werden, dass die i.v. Steroid-Stoß-Therapie der oralen Steroidtherapie dank weniger Nebenwirkungen und statistisch besseren Ergebnissen überlegen ist (Zang, Ponto et al. 2011). Trotz vieler prospektiver und retrospektiver Studien bezüglich Steroidtherapien bei DON ist Häufigkeit, Dauer und Dosierung der i.v. Steroide nicht klar festgelegt. Aufgrund vieler unterschiedlichen Studiendesigns, unterschiedlichen Einschlusskriterien für die Diagnosestellung der DON und Therapiestrategien ist es schwierig diese Studien miteinander zu vergleichen.

Eine weitere Frage wäre, ob eine chirurgische knöcherne Orbitadekompression als Therapie der ersten Wahl besser wäre als eine i.v. Steroid-Stoß-Therapie bei Patienten mit DON. 2001 publizierten Mourits et al. eine retrospektive, unkontrollierte Studie von 62 Patienten mit DON. 500mg i.v. Methylprednisolon wurde jeden zweiten Tag viermal appliziert und die Therapie wurde mit oralem Prednisolon fortgesetzt und ausgeschlichen (60mg für 2 Wochen, 40mg für 2 Wochen, 30mg für 4 Wochen, 20mg für 4 Wochen, anschließend ausschleichende Dosierung). Diese Studie zeigte, dass 39% der Patienten wegen guter visueller Ergebnisse keine knöcherne Orbitadekompression benötigten. Bei 61% der Patienten wurde jedoch eine chirurgische Orbitadekompression durchgeführt. Diese war indiziert, da die DON innerhalb von einer Woche bis 6 Monate nach Steroid-Stoß-Therapie persistierte oder wiederaufflammte. Allerdings zeigte diese Studie auch, dass die Verzögerung der knöchernen Orbitadekompression durch eine initiale Steroid-Stoß-Therapie nicht das Resultat des Sehvermögens beeinflusst hat (Ph Mourits, Kalmann et al. 2001). Diese Daten korrelieren gut mit unseren Ergebnissen, da bei 35% der Patienten ebenfalls aufgrund guter visueller Ergebnisse keine chirurgische Dekompression indiziert war.

Wakelkamp et al. und Curro et al. behandelten ihre Patienten mit der gleichen Steroid-Stoß-Therapie (Wakelkamp, Baldeschi et al. 2005, Curro, Covelli et al. 2014). Alle Patienten erhielten 500 oder 1000mg i.v. Methylprednisolon für 3 aufeinanderfolgende Tage. Derselbe Zyklus wurde eine Woche später

wiederholt und anschließend wurden die Steroide intravenös oder oral ausgeschlichen.

Wakelkamp et al. publizierten 2005 eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 15 DON Patienten. 9 Patienten erhielten initial die oben beschriebene i.v. Steroid-Stoß-Therapie und 6 Patienten zuerst eine chirurgische knöcherne 3-Wand Orbitadekompression. In der medikamentös dekomprimierten Gruppe benötigten 4 von 9 Patienten (45%) wegen ausbleibender Verbesserung der Sehfunktion im Anschluss eine chirurgische Orbitadekompression. In der anderen Gruppe benötigten 5 von 6 Patienten (82%) weitere Immunsuppression (Steroide) wegen mangelnder Regeneration der Sehfunktion (3 Patienten) oder persistierender Chemosis (2 Patienten). Trotz kleiner Fallgruppe (15 Patienten) wurde die Steroid-Stoß-Therapie als Mittel der ersten Wahl festgelegt (Wakelkamp, Baldeschi et al. 2005).

Nach einer aktuellen Studie von Curro et al. von 2014 wurden 24 Patienten (40 Augen) mit DON behandelt. Diese wurden ebenfalls alle nach dem oben beschriebenen Schema der Steroid-Stoß-Therapie behandelt. Nach 6 Monaten regenerierten sich 42,5% der Augen und benötigten keine chirurgische Orbitadekompression. In derselben Studie wurde eine knöcherne Orbitadekompression nur dann durchgeführt, wenn keine adäquate Antwort auf die Steroidtherapie oder ein Rückfall der DON-Symptomatik zu verzeichnen war. 23 der 40 Augen (57,5%) wurden hier schließlich chirurgisch mittels knöcherner Orbitadekompression versorgt. Nach durchgeführter Operation war bei keinem Patienten ein Rückfall der DON zu beobachten (Curro, Covelli et al. 2014). Anhand dieser Studie kann spekuliert werden, dass eine medikamentöse Dekompression effizient ist, obwohl in nahezu der Hälfte der Patienten eine zusätzliche chirurgische Dekompression notwendig war. Ähnliche Ergebnisse ließen sich durch unsere vorliegende Studie zeigen. In 2/3 der Patienten war ebenfalls eine zusätzliche chirurgische Orbitadekompression, um die „normale“ Sehfunktion wiederherzustellen, indiziert.

Aktuell richtet sich daher die Empfehlung der EUGOGO an einer 12-wöchigen Steroid-Stoß-Therapie mit einer Gesamtdosis von 4,5g als Therapie der ersten Wahl. Die wöchentliche einmalige Gabe beträgt 500mg Methylprednisolon iv über 6 Wochen und über weitere 6 Wochen eine Reduktion auf 250mg jeweils

wöchentlich (Kahaly, Pitz et al. 2005). Dieses Schema ist sehr ähnlich zu dem von unserer Studie, da die Gesamtdosis über 6 Wochen bei 5g liegt (verglichen mit Kahaly et al. Gesamtdosis 4,5g). Auch die Einzeldosierungen sind in beiden Fällen jeweils 500mg und 250mg. Allerdings ist die hier beschriebene Steroid-Stoß-Therapie nur über einen Zeitraum von 6 Wochen, statt 12 Wochen, angesetzt. Jedoch wird zwischen jeder Steroidgabe auch der Mindestzeitraum von 2-3 Tagen eingehalten. Daher sieht man, dass sich das Schema an der Empfehlung der EUGOGO orientiert und an die Grundprinzipien hält, die eine Steroid-Stoß-Therapie erfüllen muss (Bartalena, Baldeschi et al. 2016). Mit einem kürzeren Zeitraum (6 statt 12 Wochen), können allerdings schon schneller Erfolge bzw. Misserfolge einer solchen Therapie verzeichnet werden.

Patienten, die keine oder keine ausreichende Besserung auf die i.v. Steroid-Stoß-Therapie zeigten wurden zusätzlich mit einem hochdosierten 3-Tage-Steroid-Schema therapiert. Bereits in 1989 berichteten Guy et al. bei 5 Patienten mit DON von einer erfolgreichen Therapie. Diese erhielten 1g i.v. Methylprednisolon für 3 aufeinanderfolgende Tage (Guy, Fagien et al. 1989). Daraus haben sie geschlossen, dass eine Steroid-Stoß-Therapie bei Patienten im Initialstadium der DON ein geeignetes Therapieregime darstellt.

Die Empfehlung der EUGOGO besagt, dass bei Nichtansprechen oder geringem Erfolg der Steroid-Stoß-Therapie nach 2 Wochen eine chirurgische knöcherne Orbitadekompression durchgeführt werden soll. Wenn eine Verschlechterung zu verzeichnen war, wird sogar eine notfallmäßige Dekompressionsoperation empfohlen (Bartalena, Burch et al. 2016). Die mittlere Zeitdifferenz zwischen dem Ende der Steroid-Stoß-Therapie und der Orbitadekompression lag bei unserer Studie bei 119 Tagen. Das Minimum lag bei einem Tag bzw. bei -36 Tagen bei denjenigen Patienten, bei denen die Steroid-Stoß-Therapie vorzeitig abgebrochen war, und das Maximum bei einem knappen Jahr (331 Tage).

Bis heute gibt es viele verschiedene Operationstechniken für die chirurgische Orbitadekompression. Es kann zwischen verschiedenen Zugängen (transfrontal, transantral, transkonjunktival, lateral, endonasal und transkarunkular) und zwischen unterschiedlichen Ausdehnungen des OP-Bereichs (2-Wand, 3-Wand, etc.) differenziert werden. Bartalena et al.

beschrieben, dass die 3-Wand Orbitadekompression die bevorzugte Technik der Wahl sei. Diese erlaubt die Entfernung von Teilen des orbitalen Bodens, der medialen und lateralen Wand. Die Technik kann sowohl beim koronaren als auch beim kombinierten transantralen und lateralen Zugang verwendet werden (Bartalena, Baldeschi et al. 2016). Auch Wakelkamp et al. benutzten in ihrer retrospektiven randomisierten Studie die 3-Wand Orbitadekompression als Standardoperation (Wakelkamp, Baldeschi et al. 2005), welche bereits 1990 von Mourits et al. beschrieben wurde (Mourits, Koornneef et al. 1990). Ebenso erhielten in unserer Studie alle Patienten eine 3-Wand Orbitadekompression. Nach erfolgter Therapie wurde die Entwicklung der Sehfunktion erneut evaluiert.

Korkmaz et al. haben bei ihrer retrospektiven Studie von 2016 bei 42 Patienten (68 Augen) die 2-Wand- mit der 3-Wand Orbitadekompression verglichen. Es stellten sich beide Methoden als sichere und effektive Behandlungsstrategien für DON dar. Auf lange Sicht betrachtet, erzielten die Patienten nach 3-Wand-Dekompression bessere Ergebnisse in der Gesichtsfeld- und Herteluntersuchungen. Jedoch wurde bei dieser Technik postoperativ neuauftreten der Diplopie in Primärposition häufiger beobachtet (Korkmaz and Konuk 2016).

Jeon et al. zeigten 2012 in einer retrospektiven Studie mit 40 Patienten (65 DON-Augen), dass bei 77% der Patienten eine bilaterale DON vorlag (Jeon, Shin et al. 2012). Unsere Ergebnisse zeigten, dass von den 25 Patienten bei 21 (91% der Augen) eine bilaterale und bei 4 Patienten eine unilaterale DON vorlag. Desweiteren beschrieben Jeon et al., dass von dem Patientenkollektiv 88,7% der DON Augen zu Beginn Gesichtsfelddefekte hatten. 63,2% hatten einen pathologischen Swinging-Flashlight-Test und 78,5% ein reduziertes Farbkontrastsehen. Der Median des bestkorrigierten Visus verbesserte sich statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) innerhalb von einem Jahr Behandlung (Jeon, Shin et al. 2012). Ähnliche Ergebnisse zeigte die vorliegende Studie: 97% hatten zu Beginn Gesichtsfelddefekte, 77% einen pathologischen Arden-Farbttest und der bestkorrigierte Visus verbesserte sich über den beobachteten Zeitraum statistisch signifikant ( $p = 0,045$ ).

1993 publizierten Garrity et al. eine große Fallstudie von 428 Patienten mit schwerer EO, von denen 217 Patienten (50,7%) an DON erkrankt waren, welche chirurgisch mittels knöcherner transantraler Orbitadekompression behandelt wurden. Sie zeigten erfolgreiche Ergebnisse nach der Operation mit Verbesserung der Gesichtsfelddefekte (91%), des Papillenödems (94%), und der präoperativen Keratitis (92%). Sie berichteten auch von einer Verbesserung und Stabilisierung des Visus in 89% der Augen. In ihrer Studie war der durchschnittliche Rückgang des Exophthalmus 4,7mm. Sie fassten zusammen, dass die knöcherner transantrale Orbitadekompression den Exophthalmus erfolgreich reduziert und gelegentlich die Optikusneuropathie korrigiert (Garrity, Fatourechhi et al. 1993).

1995 haben auch Hutchison et al. die Wirksamkeit der chirurgischen Orbitadekompression bei Patienten mit DON untersucht. In ihrer retrospektiven Studie haben sie 33 Patienten beobachtet, von denen 32 aufgrund von Verschlechterung des Visus operiert wurden. 29 von 33 Patienten (88%) wurden zusätzlich präoperativ mit Steroiden behandelt, welche bei allen Patienten eine Verbesserung des Visus bewirkten. Das Intervall der Kontrolluntersuchungen variierte von 24 bis 90 Monaten, im Mittel 46 Monate. Nach diesem Beobachtungszeitraum zeigte sich bei 58% der Patienten eine Verbesserung des Visus ohne weitere Behandlungen. Bei 36% war allerdings eine Verschlechterung des Visus zu verzeichnen, weshalb weitere Therapien, wie eine Steroidtherapie, Orbitabestrahlung oder weiter ausgedehnte knöcherner Orbitadekompression durchgeführt wurden. Nur bei 2 Patienten (6%) verschlechterte sich der Visus weiterhin, trotz zusätzlicher Intervention. Daher kann resümiert werden, dass bei 94% der Patienten der Visus nach chirurgischer Dekompression erhalten werden konnte (Hutchison and Kyle 1995).

2007 zeigten Kahaly et al. die Effizienz der chirurgischen Orbitadekompression bei 142 Patienten mit schwerer endokriner Orbitopathie. Es wurde eine Reduktion des NOSPECS-Scores von präoperativ 7 auf 4 Punkte postoperativ (nach 3 Monaten,  $p < 0,001$ ). Auch der Exophthalmus zeigte einen Rückgang von 23 auf 20mm. Der intraokulare Druck konnte insgesamt über diesen Zeitraum von 23 auf 20mmHg gesenkt werden. Rauchen wirkte sich negativ auf das Operationsresultat aus (Kahaly, Bumb et al. 2007).

Ebenso haben Liang et al. 2019 in einer retrospektiven Studie den Effekt der chirurgischen Orbitadekompression bei 30 Patientenaugen mit DON untersucht. Nach durchgeführter Operation zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des bestkorrigierten Visus ( $p=0,039$ ). Ebenso ergab die Untersuchung des Exophthalmus einen statistisch signifikanten Rückgang von 22mm auf 16,5mm ( $p=0,001$ ). Ein besserer postoperativer Visus korrelierte allerdings auch mit einem besseren präoperativen Visus ( $p<0,05$ ). Jedoch korrelierte dieser nicht mit dem Patientenalter, Exophthalmus, Keratopathie oder CAS (Liang, Yang et al. 2019).

Trotz vieler prospektiver und retrospektiver Studien bezüglich Steroidtherapien bei DON sind Häufigkeit, Dauer und Dosierung der Steroide nicht klar festgelegt. Die Grundsäulen der Therapie werden jedoch stets eingehalten. Patienten wurden über einen längeren Zeitraum mit intravenösen Steroiden in einer Pulstherapie behandelt. Hierbei wurde eine Maximaldosis von insgesamt 8g nie überschritten. Eine Orientierung gibt aktuell die EUGOGO (Bartalena, Baldeschi et al. 2016) mit der Empfehlung ihres 12-Wochen-Schemas. Wenn diese Therapie der ersten Wahl alleine nicht ausreichte, wurden die Patienten chirurgisch mittels knöcherner Orbitadekompression entlastet. Auch hierbei werden unterschiedliche Techniken verwendet, die 3-Wand-Orbitadekompression steht jedoch im Vordergrund.

## 5 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Effizienz der medikamentösen Dekompression mittels Steroid-Stoß-Therapie und der chirurgischen 3-Wand Orbitadekompression bei Patienten mit DON zu evaluieren. 25 Patienten (46 Augen) mit der Diagnose DON konnten hierzu zwischen 2008 und 2015 eingeschlossen werden. In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe (G1: 19 Patienten, 30 Augen) erhielt eine medikamentöse und zusätzlich eine chirurgische Dekompression, die zweite Gruppe (G2: 7 Patienten, 16 Augen) wurde ausschließlich mittels Steroid-Stoß-Therapie behandelt.

Nach der ersten dokumentierten Untersuchung (Diagnosestellung DON) erhielten alle Patienten eine Steroid-Stoß-Therapie (Prednisolon 500mg i.v. 2x/Woche für 4 Wochen und 250mg i.v. 2x/Woche für die darauffolgenden 2 Wochen). Patienten bzw. Augen, bei denen eine ausreichende Verbesserung der Sehfunktion ausblieb, wurden mittels chirurgischer knöcherner Orbitadekompression entlastet. Acht Patienten aus dieser Gruppe erhielten vor dem 6-Wochen-Schema – um einem potenziellen Visusverlust vorzubeugen – hochdosierte intravenöse Steroide (1000mg jeweils an drei aufeinander folgenden Tagen). Trotz dieser maximalen medikamentösen Therapie war bei sämtlichen Patienten eine chirurgische Dekompression notwendig.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass beide Therapien (ausschließlich medikamentöse und zusätzlich chirurgische) im Verlauf eine Verbesserung der Sehfunktion in den jeweiligen Patientengruppen aufwiesen. Dabei ergaben sich zwei interessante Beobachtungen: Erstens zeigten Patienten mit milden Verlaufsformen der DON mit initial besserem Visus (Median: 0,3 LogMar) ein gutes Ansprechen auf die Steroid-Stoß-Therapie. Diesen Patienten blieb daher eine chirurgische Orbitadekompression erspart. Zweitens zeigten Patienten mit schlechterem Ausgangssehvermögen (bestkorrigierter Visus Median: 0,6 LogMar) auch ein schlechteres Ansprechen auf die medikamentöse Therapie und benötigten zusätzlich eine knöcherner Orbitadekompression, um die Sehfunktion zu rehabilitieren. Diese Fälle endeten – trotz der schlechteren Ausgangslage – mit einem statistisch signifikant besserem Ergebnis im

Vergleich zu dem Zustand vor chirurgischer Dekompression ( $p < 0,0001$   
Vergleich von v2 zu v4).

In der vorliegenden Studie benötigen letztendlich 2/3 der Patienten mit dysthyreoter Optikusneuropathie (DON) zusätzlich zur medikamentösen Steroid-Stoß-Therapie eine chirurgische Orbitadekompression, um einen fortschreitenden Sehverlust aufhalten und ein normales Sehvermögen wiederherstellen zu können.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
CAS	Clinical-Activity-Score
CT	Computertomografie
d.h.	das heißt
DON	dysthyreote Optikusneuropathie
Dr.	Doktor
EO	endokrine Orbitopathie
et al.	et alii
EUGOGO	European Group on Graves' Orbitopathy
g	Gramm
G1	Gruppe 1
G2	Gruppe 2
IBE	Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
IGF-1	insulinähnlichen Wachstumsfaktors 1
IQR	Interquartile Range
i.v.	intravenös
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
M.	Morbus
Max.	Maximum
mg	milligramm
Min.	Minimum
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
N.	Nervus
Prof.	Professor
SFT	Swinging-Flashlight-Test
TNFA	Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor
TRAK	TSH-Rezeptor-Autoantikörper
v1	Untersuchung 1
v2	Untersuchung 2
v3	Untersuchung 3
v4	Untersuchung 4
Z.n.	Zustand nach
z.B.	zum Beispiel

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1. Kurve nach Rundle (Rundle 1957) .....	9
Abbildung 2. Schematische Darstellung der stadiengerechten Therapie der endokrinen Orbitopathie (Bartalena, Baldeschi et al. 2016) .....	12
Abbildung 3. Chronologie der einzelnen Besuche exemplarisch anhand G1 ...	22
Abbildung 4. Schema Steroid-Stoß-Therapie .....	25
Abbildung 5. Computertomographie-Bilder bei einem Patienten mit Verdacht auf DON (Augenklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität) .....	26
Abbildung 6. Computertomographie-Bilder bei einem Patienten nach chirurgischer Orbitadekompression (Augenklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität) .....	28
Abbildung 7. Intervall zwischen Ende der Steroid-Stoß-Therapie und Orbitadekompression [Tagen], n=28 .....	32
Abbildung 8. Swinging-Flashlight-Test G1 .....	34
Abbildung 9. Swinging-Flashlight-Test G2 .....	34
Abbildung 10. Arden-Farbttest G1 .....	36
Abbildung 11. Arden-Farbttest G2.....	37
Abbildung 12. Veränderung des Protan-Schwellenwerts beim Arden-Farbttest	38
Abbildung 13. Veränderung des Tritan-Schwellenwerts beim Arden-Farbttest .	39
Abbildung 14. Veränderung der Mean Deviation der Gesichtsfelduntersuchungen .....	41
Abbildung 15. Veränderung des bestkorrigierten Visus (LogMar) .....	42

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Clinical-Activity-Score .....	10
Tabelle 2. EUGOGO Klassifikation.....	11
Tabelle 3. Demographische Daten .....	21
Tabelle 4. Patientengruppierung .....	21
Tabelle 5. Umrechnungstabelle Visus .....	23
Tabelle 6. Übersicht statistische Tests (Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) München) .....	30
Tabelle 7. Swinging-Flashlight-Test Übersicht .....	33
Tabelle 8. Arden-Farbttest Vollständigkeit.....	35
Tabelle 9. Arden-Farbttest Übersicht.....	35
Tabelle 10. Entwicklung der Protan-/Tritan-Schwellenwerte .....	37
Tabelle 11. Gesichtsfelddefekte Übersicht .....	39
Tabelle 12. Entwicklung der Mean Deviation der Gesichtsfelduntersuchungen	40
Tabelle 13. Entwicklung des bestkorrigierten Visus (Dezimal und LogMar) .....	42
Tabelle 14. Clinical-Activity-Score bei v1 .....	43

## **9 Literaturverzeichnis**

## **10 Eidesstattliche Versicherung**

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe verfasst habe und dass alle wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommenen Stellen dieser Arbeit unter Quellenangabe einzeln kenntlich gemacht sind.

München, 01.11.2021

Caroline Wiecha

## 11 Publikationsliste

Garip Kuebler A, Wiecha C, Reznicek L, et al. Evaluation of medical and surgical decompression in patients with dysthyroid optic neuropathy [published online ahead of print, 2020 May 4] [published correction appears in Eye (Lond). 2020 May 20;:]. *Eye (Lond)*. 2020;10.1038/s41433-020-0897-x. doi:10.1038/s41433-020-0897-x

Kuebler AG, Wiecha C, Reznicek L, et al. Comparison of different devices to measure the intraocular pressure in thyroid-associated orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(9):2025-2032. doi:10.1007/s00417-019-04367-2

## 12 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Hintschich und Frau Dr. Garip-Kübler für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für ihre 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. Außerdem danke ich Ihnen für die exzellenten Möglichkeiten Teile dieser Arbeit zu publizieren und für Ihre Geduld und Zeit, die Sie mir trotz großer Belastung und zeitlichen Engagements in der Klinik entgegenbrachten.

Ebenso danke ich Herrn Markus Schaumberger und Frau Kathrin Halfter, ohne die die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Vielen Dank für die Hilfe in der Erstellung der Datenbank und die Einführung in die statistischen Testungen.

## 13 Literaturverzeichnis

- Al-Bakri, M., A. K. Rasmussen, C. Thomsen and P. B. Toft (2014). "Orbital Volumetry in Graves' Orbitopathy: Muscle and Fat Involvement in relation to Dysthyroid Optic Neuropathy." ISRN Ophthalmol **2014**: 435276.
- Al Saeidi, R., M. Kernt, T. C. Kreutzer, G. Rudolph, A. S. Neubauer and C. Haritoglou (2013). "Quantitative computerized color vision testing in diabetic retinopathy: A possible screening tool?" Oman J Ophthalmol **6**(Suppl 1): S36-39.
- Bartalena, L. (2000). Sight-Threatening Graves' Orbitopathy. Endotext. L. J. De Groot, P. Beck-Peccoz, G. Chrousos et al. South Dartmouth (MA).
- Bartalena, L., L. Baldeschi, K. Boboridis, A. Eckstein, G. J. Kahaly, C. Marcocci, P. Perros, M. Salvi, W. M. Wiersinga and O. European Group on Graves (2016). "The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy." Eur Thyroid J **5**(1): 9-26.
- Bartalena, L., L. Baldeschi, A. Dickinson, A. Eckstein, P. Kendall-Taylor, C. Marcocci, M. Mourits, P. Perros, K. Boboridis, A. Boschi, N. Curro, C. Daumerie, G. J. Kahaly, G. E. Krassas, C. M. Lane, J. H. Lazarus, M. Marino, M. Nardi, C. Neoh, J. Orgiazzi, S. Pearce, A. Pinchera, S. Pitz, M. Salvi, P. Sivelli, M. Stahl, G. von Arx, W. M. Wiersinga and O. European Group on Graves (2008). "Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO." Eur J Endocrinol **158**(3): 273-285.
- Bartalena, L., L. Baldeschi, A. J. Dickinson, A. Eckstein, P. Kendall-Taylor, C. Marcocci, M. P. Mourits, P. Perros, K. Boboridis, A. Boschi, N. Curro, C. Daumerie, G. J. Kahaly, G. Krassas, C. M. Lane, J. H. Lazarus, M. Marino, M. Nardi, C. Neoh, J. Orgiazzi, S. Pearce, A. Pinchera, S. Pitz, M. Salvi, P. Sivelli, M. Stahl, G. von Arx and W. M. Wiersinga (2008). "Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy." Thyroid **18**(3): 333-346.
- Bartalena, L., H. B. Burch, K. D. Burman and G. J. Kahaly (2016). "A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease." Clin Endocrinol (Oxf) **84**(1): 115-120.
- Bartalena, L., C. Marcocci, L. Chiovato, M. Laddaga, G. Lepri, D. Andreani, G. Cavallacci, L. Baschieri and A. Pinchera (1983). "Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone." J Clin Endocrinol Metab **56**(6): 1139-1144.
- Bartalena, L. and M. L. Tanda (2009). "Clinical practice. Graves' ophthalmopathy." N Engl J Med **360**(10): 994-1001.
- Bartley, G. B. (2011). "Rundle and his curve." Arch Ophthalmol **129**(3): 356-358.
- Bartley, G. B., V. Fatourech, E. F. Kadrmas, S. J. Jacobsen, D. M. Ilstrup, J. A. Garrity and C. A. Gorman (1995). "The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota." Am J Ophthalmol **120**(4): 511-517.
- Bartley, G. B., V. Fatourech, E. F. Kadrmas, S. J. Jacobsen, D. M. Ilstrup, J. A. Garrity and C. A. Gorman (1996). "Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort." Am J Ophthalmol **121**(3): 284-290.
- Berninger, T., B. Drobner, C. Hogg, G. Rudolph, G. B. Arden and A. Kampik (1999). "[Color vision in relation to age: a study of normal values]." Klin Monbl Augenheilkd **215**(1): 37-42.
- Boergen, K.P., C.R. Pickardt (1991), "Neueinteilung der endokrinen Orbitopathie." Die medizinische Welt **42**: 72-76.
- Bonara, P., G. Vannucchi, I. Campi, S. Rossi, F. Cantoni, C. Frugoni, F. Sbrozzi, C. Guastella, S. Avignone, P. Beck-Peccoz and M. Salvi (2008). "Rituximab induces distinct intraorbital and intrathyroidal effects in one patient satisfactorily treated for Graves' ophthalmopathy." Clin Rev Allergy Immunol **34**(1): 118-123.
- Byrne, A. P. and W. J. Delaney (1993). "Regression of thyrotoxic ophthalmopathy following lithium withdrawal." Can J Psychiatry **38**(10): 635-637.

Carrasco, J. R., I. Castillo, J. R. Bilyk, E. A. Pribitkin and P. J. Savino (2005). "Incidence of infraorbital hypesthesia and sinusitis after orbital decompression for thyroid-related orbitopathy: a comparison of surgical techniques." Ophthalmic Plast Reconstr Surg **21**(3): 188-191.

Curro, N., D. Covelli, G. Vannucchi, I. Campi, G. Pirola, S. Simonetta, D. Dazzi, C. Guastella, L. Pignataro, P. Beck-Peccoz, R. Ratiglia and M. Salvi (2014). "Therapeutic outcomes of high-dose intravenous steroids in the treatment of dysthyroid optic neuropathy." Thyroid **24**(5): 897-905.

Ebner, R. (1993). "Botulinum toxin type A in upper lid retraction of Graves' ophthalmopathy." J Clin Neuroophthalmol **13**(4): 258-261.

Ebner, R. (2002). "Dysthyroid optic neuropathy (DON)." Semin Ophthalmol **17**(1): 18-21.

Eckstein, A. K., M. Plicht, H. Lax, M. Neuhauser, K. Mann, S. Lederbogen, C. Heckmann, J. Esser and N. G. Morgenthaler (2006). "Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease." J Clin Endocrinol Metab **91**(9): 3464-3470.

Elnor, V. M., A. S. Hassan and B. R. Frueh (2004). "Graded full-thickness anterior blepharotomy for upper eyelid retraction." Arch Ophthalmol **122**(1): 55-60.

Garrity, J. A., V. Fatourechi, E. J. Bergstralh, G. B. Bartley, C. W. Beatty, L. W. DeSanto and C. A. Gorman (1993). "Results of transantral orbital decompression in 428 patients with severe Graves' ophthalmopathy." Am J Ophthalmol **116**(5): 533-547.

Gartner, R. and L. H. Duntas (2008). "Effects of selenium supplementation on TPOAb and cytokines in acute autoimmune thyroiditis." Thyroid **18**(6): 669-670; author reply 673-664.

Goh, M. S. and A. A. McNab (2005). "Orbital decompression in Graves' orbitopathy: efficacy and safety." Intern Med J **35**(10): 586-591.

Goldberg, R. A., J. D. Christenbury and N. Shorr (1988). "Medial entropion following orbital decompression for dysthyroid ophthalmopathy." Ophthalmic Plast Reconstr Surg **4**(2): 81-85.

Guy, J. R., S. Fagien, J. P. Donovan and M. L. Rubin (1989). "Methylprednisolone pulse therapy in severe dysthyroid optic neuropathy." Ophthalmology **96**(7): 1048-1052; discussion 1052-1043.

Harms, H. (1969). "[The technic of the static perimetry]." Ophthalmologica **158**(5): 387-405.

Hintschich, C. and C. Haritoglou (2005). "Full thickness eyelid transsection (blepharotomy) for upper eyelid lengthening in lid retraction associated with Graves' disease." Br J Ophthalmol **89**(4): 413-416.

Hutchison, B. M. and P. M. Kyle (1995). "Long-term visual outcome following orbital decompression for dysthyroid eye disease." Eye (Lond) **9 ( Pt 5)**: 578-581.

Jeon, C., J. H. Shin, K. I. Woo and Y. D. Kim (2012). "Clinical profile and visual outcomes after treatment in patients with dysthyroid optic neuropathy." Korean J Ophthalmol **26**(2): 73-79.

Kahaly, G., J. P. Yuan, U. Krause, K. Hulbusch and J. Beyer (1989). "Ciclosporin and thyroid-stimulating immunoglobulins in endocrine orbitopathy." Res Exp Med (Berl) **189**(5): 355-362.

Kahaly, G. J., P. Bumb, S. Pitz, C. Scheurle, K. A. Ponto, K. Lingl, G. Hommel, W. Muller-Forell, M. M. Weber and W. J. Mann (2007). "[Decompression surgery for endocrine orbitopathy]." Med Klin (Munich) **102**(9): 714-719.

Kahaly, G. J., S. Pitz, G. Hommel and M. Dittmar (2005). "Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy." J Clin Endocrinol Metab **90**(9): 5234-5240.

Kahaly, G. J., H. P. Rosler, S. Pitz and G. Hommel (2000). "Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial." J Clin Endocrinol Metab **85**(1): 102-108.

Kalmann, R. and M. P. Mourits (2002). "Late recurrence of unilateral graves orbitopathy on the contralateral side." Am J Ophthalmol **133**(5): 727-729.

Kendler, D. L., J. Lippa and J. Rootman (1993). "The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex." Arch Ophthalmol **111**(2): 197-201.

Korkmaz, S. and O. Konuk (2016). "Surgical Treatment of Dysthyroid Optic Neuropathy: Long-Term Visual Outcomes with Comparison of 2-Wall versus 3-Wall Orbital Decompression." Curr Eye Res **41**(2): 159-164.

Lee, T. J., M. H. Kang and J. P. Hong (2003). "Three-wall orbital decompression in Graves ophthalmopathy for improvement of vision." J Craniofac Surg **14**(4): 500-503.

Liang, Q. W., H. Yang, W. Luo, J. F. He and Y. Du (2019). "Effect of orbital decompression on dysthyroid optic neuropathy: A retrospective case series." Medicine (Baltimore) **98**(3): e14162.

Lv, Z., D. Selva, W. Yan, P. Daniel, Y. Tu and W. Wu (2016). "Endoscopic Orbital Fat Decompression with Medial Orbital Wall Decompression for Dysthyroid Optic Neuropathy." Curr Eye Res **41**(2): 150-158.

Marcocci, C., L. Bartalena, F. Bogazzi, G. Bruno-Bossio, A. Lepri and A. Pinchera (1991). "Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study." J Endocrinol Invest **14**(10): 853-860.

Marcocci, C., G. J. Kahaly, G. E. Krassas, L. Bartalena, M. Prummel, M. Stahl, M. A. Altea, M. Nardi, S. Pitz, K. Boboridis, P. Sivelli, G. von Arx, M. P. Mourits, L. Baldeschi, W. Bencivelli, W. Wiersinga and O. European Group on Graves (2011). "Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy." N Engl J Med **364**(20): 1920-1931.

McCormick, C. D., W. H. Bearden, J. H. Hunts and R. L. Anderson (2004). "Cerebral vasospasm and ischemia after orbital decompression for graves ophthalmopathy." Ophthalmic Plast Reconstr Surg **20**(5): 347-351.

McKeag, D., C. Lane, J. H. Lazarus, L. Baldeschi, K. Boboridis, A. J. Dickinson, A. I. Hullo, G. Kahaly, G. Krassas, C. Marcocci, M. Marino, M. P. Mourits, M. Nardi, C. Neoh, J. Orgiazzi, P. Perros, A. Pinchera, S. Pitz, M. F. Prummel, M. S. Sartini, W. M. Wiersinga and O. European Group on Graves (2007). "Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey." Br J Ophthalmol **91**(4): 455-458.

Miskiewicz, P., A. Kryczka, U. Ambroziak, B. Rutkowska, R. Glowczynska, G. Opolski, G. Kahaly and T. Bednarczuk (2014). "Is high dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with Graves' orbitopathy safe?" Endokrynol Pol **65**(5): 402-413.

Miskiewicz, P., B. Rutkowska, A. Jablonska, A. Krzeski, K. Trautsolt-Jeziorska, D. Kecik, J. Milczarek-Banach, K. Pirko-Kotela, A. Samsel and T. Bednarczuk (2016). "Complete recovery of visual acuity as the main goal of treatment in patients with dysthyroid optic neuropathy." Endokrynol Pol **67**(2): 166-173.

Mourits, M. P. and L. Koornneef (1991). "Lid lengthening by sclera interposition for eyelid retraction in Graves' ophthalmopathy." Br J Ophthalmol **75**(6): 344-347.

Mourits, M. P., L. Koornneef, W. M. Wiersinga, M. F. Prummel, A. Berghout and R. van der Gaag (1989). "Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach." Br J Ophthalmol **73**(8): 639-644.

Mourits, M. P., L. Koornneef, W. M. Wiersinga, M. F. Prummel, A. Berghout and R. van der Gaag (1990). "Orbital decompression for Graves' ophthalmopathy by inferomedial, by inferomedial plus lateral, and by coronal approach." Ophthalmology **97**(5): 636-641.

Mourits, M. P., M. F. Prummel, W. M. Wiersinga and L. Koornneef (1997). "Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy." Clin Endocrinol (Oxf) **47**(1): 9-14.

Mourits, M. P., M. S. Suttorp-Schulten, R. O. Tijssen and P. Apkarian (1990). "Contrast sensitivity and the diagnosis dysthyroid optic neuropathy." Doc Ophthalmol **74**(4): 329-335.

Mourits, M. P., M. L. van Kempen-Harteveld, M. B. Garcia, H. P. Koppeschaar, L. Tick and C. B. Terwee (2000). "Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study." Lancet **355**(9214): 1505-1509.

Olivari, N. (1991). "Transpalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy (Graves' disease) by removal of intraorbital fat: experience with 147 operations over 5 years." Plast Reconstr Surg **87**(4): 627-641; discussion 642-623.

Paridaens, D., W. A. van den Bosch, T. L. van der Loos, E. P. Krenning and P. M. van Hagen (2005). "The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study." Eye (Lond) **19**(12): 1286-1289.

Perros, P. and P. Kendall-Taylor (1998). "Natural history of thyroid eye disease." Thyroid **8**(5): 423-425.

Perros, P., D. R. Weightman, A. L. Crombie and P. Kendall-Taylor (1990). "Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy." Acta Endocrinol (Copenh) **122**(1): 8-12.

Ph Mourits, M., R. Kalmann and I. V. Sasim (2001). "Methylprednisolone pulse therapy for patients with dysthyroid optic neuropathy." Orbit **20**(4): 275-280.

Precausta, F., S. Arsene, P. Renoult-Pierre, B. Laure, L. Criniere and P. J. Pisella (2017). "Treatment by rituximab on six Grave's ophthalmopathies resistant to corticosteroids." Ann Endocrinol (Paris) **78**(1): 20-26.

Prummel, M. F., A. Bakker, W. M. Wiersinga, L. Baldeschi, M. P. Mourits, P. Kendall-Taylor, P. Perros, C. Neoh, A. J. Dickinson, J. H. Lazarus, C. M. Lane, A. E. Heufelder, G. J. Kahaly, S. Pitz, J. Orgiazzi, A. Hullo, A. Pinchera, C. Marcocci, M. S. Sartini, R. Rocchi, M. Nardi, G. E. Krassas and A. Halkias (2003). "Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience." Eur J Endocrinol **148**(5): 491-495.

Prummel, M. F., C. B. Terwee, M. N. Gerding, L. Baldeschi, M. P. Mourits, L. Blank, F. W. Dekker and W. M. Wiersinga (2004). "A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy." J Clin Endocrinol Metab **89**(1): 15-20.

Rao, R., P. W. MacIntosh, M. K. Yoon and D. R. Lefebvre (2015). "Current trends in the management of thyroid eye disease." Curr Opin Ophthalmol **26**(6): 484-490.

Rose, G. E. and V. J. Lund (2003). "Clinical features and treatment of late enophthalmos after orbital decompression: a condition suggesting cause for idiopathic "imploding antrum" (silent sinus) syndrome." Ophthalmology **110**(4): 819-826.

Roy, A., D. Dutta, S. Ghosh, P. Mukhopadhyay, S. Mukhopadhyay and S. Chowdhury (2015). "Efficacy and safety of low dose oral prednisolone as compared to pulse intravenous methylprednisolone in managing moderate severe Graves' orbitopathy: A randomized controlled trial." Indian J Endocrinol Metab **19**(3): 351-358.

Rundle, F. F. (1957). "Management of exophthalmos and related ocular changes in Graves' disease." Metabolism **6**(1): 36-48.

Salvi, M., Z. G. Zhang, D. Haegert, M. Woo, A. Liberman, L. Cadarso and J. R. Wall (1990). "Patients with endocrine ophthalmopathy not associated with overt thyroid disease have multiple thyroid immunological abnormalities." J Clin Endocrinol Metab **70**(1): 89-94.

Shine, B., P. Fells, O. M. Edwards and A. P. Weetman (1990). "Association between Graves' ophthalmopathy and smoking." Lancet **335**(8700): 1261-1263.

Smith, T. J., G. J. Kahaly, D. G. Ezra, J. C. Fleming, R. A. Dailey, R. A. Tang, G. J. Harris, A. Antonelli, M. Salvi, R. A. Goldberg, J. W. Gigantelli, S. M. Couch, E. M. Shriver, B. R. Hayek, E. M. Hink, R. M. Woodward, K. Gabriel, G. Magni and R. S. Douglas (2017). "Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy." N Engl J Med **376**(18): 1748-1761.

Soares-Welch, C. V., V. Fatourechi, G. B. Bartley, C. W. Beatty, C. A. Gorman, R. S. Bahn, E. J. Bergstralh, C. D. Schleck and J. A. Garrity (2003). "Optic neuropathy of Graves disease: results of transantral orbital decompression and long-term follow-up in 215 patients." Am J Ophthalmol **136**(3): 433-441.

Stanley, J. A. and G. R. Baise (1968). "The swinging flashlight test to detect minimal optic neuropathy." Arch Ophthalmol **80**(6): 769-771.

Stemberger, K., G. J. Kahaly and S. Pitz (2006). "Update on thyroid eye disease." Compr Ophthalmol Update **7**(6): 287-298.

Tallstedt, L., G. Lundell, O. Topping, G. Wallin, J. G. Ljunggren, H. Blomgren and A. Taube (1992). "Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group." N Engl J Med **326**(26): 1733-1738.

- Thornton, J., S. P. Kelly, R. A. Harrison and R. Edwards (2007). "Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review." Eye (Lond) **21**(9): 1135-1145.
- van Geest, R. J., I. V. Sasim, H. P. Koppeschaar, R. Kalmann, S. N. Stravers, W. R. Bijlsma and M. P. Mourits (2008). "Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study." Eur J Endocrinol **158**(2): 229-237.
- Villanueva, R. B. and N. Brau (2002). "Graves' ophthalmopathy associated with interferon-alpha treatment for hepatitis C." Thyroid **12**(8): 737-738.
- Wakelkamp, I. M., L. Baldeschi, P. Saeed, M. P. Mourits, M. F. Prummel and W. M. Wiersinga (2005). "Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial." Clin Endocrinol (Oxf) **63**(3): 323-328.
- Wakelkamp, I. M., H. Tan, P. Saeed, R. O. Schlingemann, F. D. Verbraak, L. E. Blank, M. F. Prummel and W. M. Wiersinga (2004). "Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study." Ophthalmology **111**(8): 1557-1562.
- Warren, J. D., J. G. Spector and R. Burde (1989). "Long-term follow-up and recent observations on 305 cases of orbital decompression for dysthyroid orbitopathy." Laryngoscope **99**(1): 35-40.
- Werner, S. C. (1977). "Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease." Am J Ophthalmol **83**(5): 725-727.
- Wiersinga, W. M. and L. Bartalena (2002). "Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy." Thyroid **12**(10): 855-860.
- Wiersinga, W. M. and M. F. Prummel (2001). "Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy--current understanding." J Clin Endocrinol Metab **86**(2): 501-503.
- Wiersinga, W. M., T. Smit, R. van der Gaag and L. Koornneef (1988). "Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves' disease." J Endocrinol Invest **11**(8): 615-619.
- Zang, S., K. A. Ponto and G. J. Kahaly (2011). "Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity." J Clin Endocrinol Metab **96**(2): 320-332.

IBE München

Eckstein, A. und Esser, J. (2003). „Endokrine Orbitopathie – Pathogenese, klinisches Bild und Untersuchung, stadienabhängige Therapie.“ Ophthalmologie **100**: 857-880

Fichter, N. et al. (2012). „Management der endokrinen Orbitopathie – Consensus statement der European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO)“. Schweiz Med Forum **12**(10):225-229

Nardi, M. (2010). "Eye muscle surgery - What is the cause of ocular motility impairment?" in Wiersinga WM, Kahaly GJ (eds): Graves' Orbitopathy: A multidisciplinary approach – Questions and Answers, Basel, Karger, 2010, pp 189-199

Neoh, C. et Eckstein, A. (2010) „Eyelid Surgery – What are the indications for eyelid surgery in Patients with Graves' Orbitopathy?“ in Wiersinga WM, Kahaly GJ (eds): Graves' Orbitopathy: A multidisciplinary approach – Questions and Answers, Basel, Karger, 2010, pp 200-210

Kaminsky, J. et al. (2011). „Operative Therapie bei endokriner Orbitopathie“. Ophthalmologie **108**:432-439

Weissel, M. and Hauff, W. (2000). "Fatal liver failure after high-dose glucocorticoid pulse therapy in a patient with severe thyroid eye disease." Thyroid **10** (6): 521.