

Endokrine Orbitopathie aus internistischer Sicht

Die endokrine Orbitopathie (EO) bei M. Basedow stellt eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar und erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Augenärzten, Internisten/Endokrinologen, Nuklearmedizinern, Strahlentherapeuten und Chirurgen, um eine optimale Versorgung der Patienten zu gewährleisten. Die EO kann klinisch vor, während oder nach der Basedow-Hyperthyreose auftreten. Thyreostatische Therapie und/oder Schilddrüsenoperation können sich positiv auf den Verlauf der EO auswirken und müssen zeitgerecht eingesetzt werden.

Die endokrine Orbitopathie (EO) zählt zu den organspezifischen Autoimmunerkrankungen und ist die häufigste extrathyreoidale Manifestation der autoimmunen Hyperthyreose vom Typ M. Basedow [4]. In seltenen Fällen kommt sie auch bei Hashimoto-Thyreoiditis oder ohne Erkrankung der Schilddrüse vor [19]. Die EO kann vor, während oder nach Manifestation der Schilddrüsenerkrankung auftreten [2]. Bei den meisten Patienten besteht jedoch zwischen dem Auftreten der Schilddrüsenerkrankung und der EO ein zeitlicher Zusammenhang. In der Regel manifestiert sich die EO innerhalb von 6 Monaten vor oder nach Auftreten der Basedow-Hyperthyreose. Als Faustregel kann gelten, dass die EO in ca. 20% vor, in ca. 40% mit und in ca. 40% nach Manifestation der Hyperthyreose klinisch relevant in Erscheinung tritt. Die EO kann aber auch noch viele Jahre nach der Schild-

drüsenerkrankung auftreten, häufig im Rahmen eines Rezidivs der Überfunktion, sehr selten unabhängig davon [6]. Bei 75% der Patienten mit EO ohne primär assoziierte Schilddrüsenerkrankung findet man jedoch schilddrüsen-spezifische Antikörper [8], und die Hälfte davon entwickelt im Verlauf dennoch eine Schilddrüsenerkrankung [14].

Die Inzidenz der EO in der Allgemeinbevölkerung beträgt 16 Frauen bzw. 3 Männer auf 100.000 Einwohner [3]. Frauen sind also wesentlich häufiger betroffen, wobei Männer häufiger schwerere Verläufe aufweisen [8]. Klinisch relevant wird die EO bei Patienten mit bekanntem M. Basedow zu etwa 40% [26].

Das Auftreten einer EO ist immer ein Surrogatparameter für einen schwereren Verlauf der Autoimmunerkrankung an sich und ist mit einer geringeren Remissionsrate der Hyperthyreose assoziiert [7].

Pathophysiologie

Bei den meisten Patienten mit EO lassen sich TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) nachweisen, die pathognomonisch für den M. Basedow und im floriden Stadium der Basedow-Erkrankung in 80–100% nachweisbar sind. Insbesondere unter Verwendung von Assays der dritten Generation zur Bestimmung der TRAKs, die eine Sensitivität und Spezifität von 99% aufweisen, ist davon auszugehen, dass künftig bei allen Patienten mit EO TRAKs nachzuweisen sind.

Begleitend finden sich beim M. Basedow oft auch erhöhte Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-Antikörper).

— Die Höhe der TRAK erlaubt keine sichere Aussage über den klinischen Verlauf der Erkrankung.

Bei Patienten mit hohen Antikörperkonzentrationen (TRAK >30 IU/l) muss jedoch immer mit extrathyreoidalen Manifestationen, insbesondere einer EO gerechnet werden. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass Aktivität und Schwere der EO mit der Höhe der gemessenen TSH-Rezeptor-Antikörpertiter korreliert [10].

Physiologisch vermittelt der TSH-Rezeptor die Wirkung des von der Hypophyse sezernierten Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) an der Schilddrüse als Hormonproduzent. TSH-Bindung führt in der Schilddrüsenfollikelzelle zur Induktion der Biosynthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone T₃ und T₄ (■ Abb. 1).

Die im Rahmen des M. Basedow gebildeten Antikörper gegen den TSH-Rezeptor zirkulieren, binden an den auf den Follikelzellen der Schilddrüse exprimierten TSH-Rezeptor und rufen ihrerseits eine konstitutive Stimulation der Hormonsynthese hervor, sodass es zur Entwicklung einer Hyperthyreose kommt. TSH-Rezeptor-Autoantikörper bei M. Basedow stimulieren somit wie TSH klinisch relevant die Schilddrüsenhormonsynthese (■ Abb. 2). Darüber hinaus werden die Thyreozyten hypertroph und hyperplastisch. Pathogenetisch wird die abnorme Expression der zirkulierenden Antikörper, die an den TSH-Rezeptor binden, bei genetisch prädisponierten Menschen durch eine abnorme

T-Zell-Funktion ausgelöst. Ein starker Risikofaktor ist das Rauchen, insbesondere auch für die Entwicklung einer EO. Als mit auslösende Ursachen werden emotionaler Stress, bakterielle und virale Antigene und andere Faktoren diskutiert.

Neuere Untersuchungen zeigen darüber hinaus, dass die TSH-Rezeptor-Antikörper eine heterogene Population von Molekülen darstellen. Man unterscheidet demnach TRAKs mit stimulierenden, neutralen und antagonistischen Effekten am TSH-Rezeptor, wobei für die klinischen Manifestationen wohl überwiegend die stimulierenden Antikörper relevant sind [16]. Dies erklärt jedoch die klinische Konstellation, dass bisweilen hohe Antikörpertiter gemessen werden, ohne dass eine relevante Hyperthyreose vorliegt.

Die Pathogenese der extrathyreoidalen Manifestationen des M. Basedow ist noch nicht ganz verstanden. Man geht davon aus, dass Antigene in der Augenhöhle, die strukturelle Gemeinsamkeiten mit Anteilen des TSH-Rezeptors besitzen, die Entstehung einer lokalen autoaggressiven Immunreaktion fördern. Es ist allerdings nicht klar, ob lediglich Autoimmunreaktionen gegen den TSH-Rezeptor oder aber auch gegen weitere Autoantigene vorliegen.

Die klinisch relevanten Veränderungen der EO entstehen durch Entzündung des periorbitalen Bindegewebes, Zunahme des intraorbitalen Volumens durch vermehrte Adipogenese, eine überschießende Produktion von Glykosaminoglykanen (GAG) durch orbitale Fibroblasten und eine postentzündliche Fibrose der okulären Muskeln [11]. Die charakteristischen klinischen Symptome und Befunde der EO sind durch diese Veränderungen – Druck und Volumenzunahme in der Orbita durch chronische Entzündung sowie direkte Gewebeschädigung – zu erklären. Die Entzündungsreaktion ist gekennzeichnet durch Infiltration v. a. mit T-Lymphozyten [13, 16], aber auch Makrophagen, dendritischen Zellen und B-Lymphozyten. Es kommt konsekutiv zur Produktion proinflammatorischer Zytokine (v. a. IL-6 und IL-8) und Wachstumsfaktoren. Folge sind Förderung und Aufrechterhaltung des Entzün-

Abb. 1 ▶ Endokrine Kontrolle der Schilddrüsenhormonsynthese. (Mit freundl. Genehmigung von Sanofi-Aventis, Frankfurt)

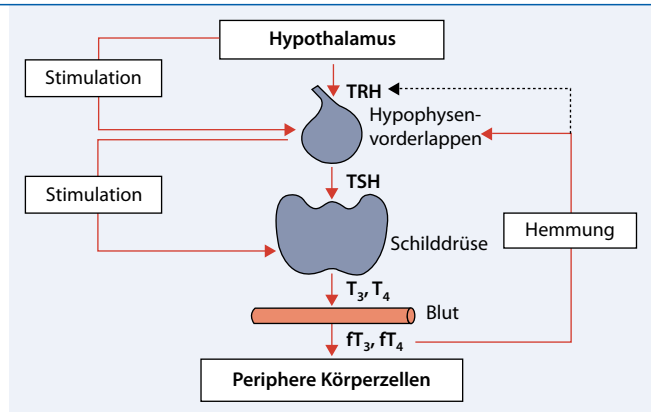
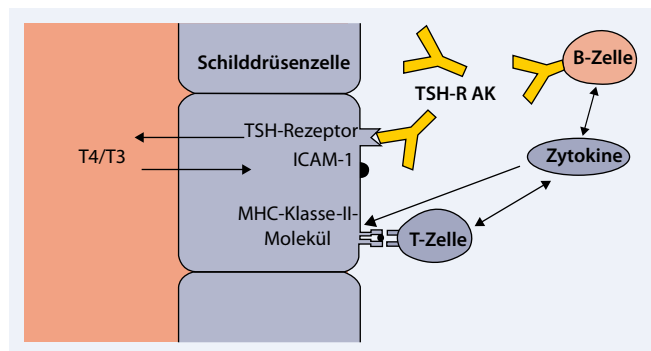


Abb. 2 ▶ Molekulare Pathogenese der Basedow-Hyperthyreose durch Bindung stimulierender TSH-Rezeptor-Autoantikörper an den TSH-Rezeptor der Schilddrüsenfollikelzelle. (Mit freundl. Genehmigung von Sanofi-Aventis, Frankfurt)



dungsprozesses im Rahmen dessen es zu einer Gewebsumwandlung kommt. Die Augenmuskeln verändern sich ödematös und fibrosieren, während ihr Fettanteil zunimmt. Sekundär kommt es zur Obstruktion orbitaler Venen, die zur zusätzlichen Ödembildung und Verstärkung der Entzündungsreaktion beiträgt.

Klinisches Bild

Klinik des M. Basedow

Der M. Basedow ist in der Regel durch eine Hyperthyreose charakterisiert. Die klinische Diagnose einer manifesten Hyperthyreose ist bei ca. 40% der Patienten aufgrund sehr ausgeprägter Symptomatik unproblematisch. In der Anamnese richtungsweisend sind innere Unruhe, Nervosität, Tachykardie, Gewichtsabnahme bei starkem Appetit, Hitzeintoleranz und häufiger Stuhldrang. Typisch für die Hyperthyreose beim M. Basedow sind ein auskultatorisch festzustellendes Rauschen über der diffus vergrößerten Schilddrüse („Nonnensausen“), eine EO, ein prätibiales Myxödem oder in seltenen Fällen auch eine Akropachie (keulenförmige Veränderungen der Fingerendglieder). Die klinischen Befunde bei Hyperthyreose durch

M. Basedow sind in **Infobox 1** aufgelistet.

Klinische Präsentation der endokrinen Orbitopathie

Die Patienten berichten in der Regel über langsam zunehmende lokale Beschwerden. Meist sind die Augen beidseitig, aber asymmetrisch betroffen. Häufige klinische Veränderungen sind in **Tab. 1** dargestellt. Diese klinischen Veränderungen führen bei den Patienten zu typischen Beschwerden wie Änderung des Aussehens, schmerzhaftes Druckgefühl hinter den Augen, Augenbrennen, Fremdkörpergefühl, erhöhte Lichtempfindlichkeit, Augentränen, Verschwommensehen und Doppelbildern. Die schwerwiegendste Komplikation ist die Kompression des Sehnervs, die zu Visusminderung, Gesichtsfeldausfällen und im schlimmsten Fall zur Erblindung führen kann.

— Der Verlauf der EO ist langwierig, variabel und von häufigen Reziden begleitet.

In Untersuchungen des natürlichen Krankheitsverlaufes besserte sich bei 65% die Symptomatik spontan, bei 22% blieb

Infobox 1 Anamnese und klinische Befunde bei Patienten mit Hyperthyreose vom Typ M. Basedow. (Mod. nach [29])**Anamnese**

- Tachykardie, Rhythmusstörungen
- Gewichtsabnahme trotz Appetitsteigerung
- Nervosität, Unruhe, Schlafprobleme
- Häufiger Stuhldrang, Diarrhö
- Hyperhidrosis, Hitzeintoleranz
- Haarausfall
- Müdigkeit, Abgeschlagenheit
- Muskelschwäche
- Zyklusstörungen

Klinische Befunde

- Tachykardie, Arrhythmie
- Systolischer Hypertonus (große RR-Amplitude)
- Tremor
- Hyperreflexie
- Warme feuchte Haut
- Brüchigkeit von Nägeln und Haaren
- Rauschen/Schwirren über der Schilddrüse
- Endokrine Orbitopathie
- Prätibiales Myxödem

sie unverändert, und bei 13% verschlechterte sie sich [13].

Anzumerken ist, dass die EO die Lebensqualität der betroffenen Patienten deutlich einschränkt. Das häufig als entstellend empfundene Äußere und die Doppelbilder bedeuten eine starke psychische Belastung und berufliche Einschränkung und führen zu sozialem Rückzug sowohl im privaten als auch beruflichen Bereich. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit EO ist eine psychosomatische Mitbetreuung indiziert [12, 20].

Diagnostik

Diagnostik des M. Basedow

Neben einer typischen Klinik (s. oben) ist die basale TSH-Bestimmung wesentlicher Bestandteil in der Diagnosestellung einer Hyperthyreose. Bei normalem TSH kann eine Hyperthyreose zu über 99% ausgeschlossen werden. Bei supprimiertem TSH liegt in der Regel eine Hyperthyreose vor. Wenn zusätzlich fT_3 und/oder fT_4 erhöht sind, wird diese als klinisch manifest, bei normalen Werten für fT_3 und fT_4 als latent oder subklinisch bezeichnet.

Tab. 1 Häufigkeit der Veränderungen bei endokriner Orbitopathie. (Mod. nach [29])

Symptome	Häufigkeit (%)
Oberlidretraktion (Dalrymple-Zeichen) durch Fibrose des Lidmuskelhebers	90–98
Entzündliche Weichteilsymptome: Lidödem, -rötung, Bindehautinjektion und -chemosis	80
Exophthalmus durch Vermehrung des orbitalen Fettgewebes und entzündliche Schwellung	50–60
Hornhautbenetzungsstörungen durch inkompletten Lidschluss, schlechte Bulbusbeweglichkeit, verminderte Tränenfilmproduktion	Ca. 50
Fibrose der Augenmuskeln mit Motilitätsstörungen	40
Optikuskompression	3–5

Tab. 2 Wirkmechanismus und Dosierung der Thyreostatika

Präparat	Wirkmechanismus	Initialdosis (mg/Tag)	Erhaltungsdosis (mg/Tag)
Thiamazol	Hemmung des Jodeinbaus und der Synthese der Jodthyronine	10–40	2,5–10
Carbimazol	Prodrug von Thiamazol	15–60	5–15
Propylthiouracil	Wie Thiamazol, zusätzlich Dejodasehemmung	100–500	50–150
Perchlorat	Hemmung der thyreoidalen Jodaufnahme	1200–2000	60–400

- Die Diagnose des M. Basedow wird durch Nachweis von TSH-Rezeptor-Antikörpern (TRAK; Cut-off bei 1,75 IU/l) gesichert.

Diese besitzen eine hohe Sensitivität und Spezifität (99,1%, [30]) für einen M. Basedow und eignen sich neben der Diagnosestellung auch zur Verlaufskontrolle, gerade auch bei einer begleitenden EO.

Die Morphologie der Schilddrüse wird mittels einer Schilddrüsenultraschalluntersuchung untersucht. Das Vorliegen einer diffusen Echoarmut mit duplexsonographisch deutlich vermehrter Perfusion ist wegweisend für einen M. Basedow, wobei anzumerken ist, dass lediglich 70% der Patienten diesen typischen sonographischen Befund aufweisen (■ Abb. 3).

Liegt ein eindeutiger sonographischer Befund vor, ist dieser zur Beurteilung der Morphologie ausreichend. Eine Schilddrüsen szintigraphie ist nicht notwendig. Sie ist nur bei zusätzlich vorliegenden Herdbefunden oder nicht eindeutig erhöhter Perfusion indiziert. Typisch für einen M. Basedow ist ein diffus und massiv erhöhter Technetium-Uptake im Szintigramm. Hyperfunktionelle Knoten im Szintigramm sprechen gegen die Diagnose eines M. Basedow und für das Vorliegen einer Schilddrüsenautonomie. Hypofunktionelle Knoten >1 cm sollten punktionszytologisch abgeklärt werden.

Diagnostik der endokrinen Orbitopathie

Zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion bzw. Diagnosestellung des M. Basedow gehört immer auch die Abklärung extrathyreoidaler Manifestationen, insbesondere die gezielte Untersuchung hinsichtlich des Vorliegens einer endokrinen Orbitopathie. Anerkannt und diagnostisch nutzbar sind der Clinical Activity Score (CAS) zur Beurteilung der Aktivität und der NOSPECS-Score zur Beurteilung des Schweregrads der EO.

Die orientierende Quantifizierung des Exophthalmus mittels Hertel-Opthalmometer und Prüfung der Augenbeweglichkeit (Doppelbilder) sollte in die internistische klinische Untersuchung mit einbezogen werden. Die Untersuchungsergebnisse, insbesondere bei latenten Befunden, bedürfen jedoch der Verifizierung und Einschätzung durch einen Ophthalmologen. Hier ist eine enge Kooperation zwingend notwendig (s. hierzu den Beitrag „Klinische und neuroradiologische Diagnostik bei endokriner Orbitopathie“ von F. Beisse, C. Pieh-Beisse, W.A. Lagrèze und C. Hader im gleichen Heft).

Therapie

Der Verlauf der endokrinen Orbitopathie wird wesentlich durch die Schwere

re der Schilddrüsenfunktionsstörung beeinflusst. Unter optimaler thyreostatischer Therapie bessert sich mit Normalisierung der Schilddrüsenfunktion (Euthyreose) die EO im Spontanverlauf deutlich bei 22% der Patienten, eine leichte Besserung bzw. keine Änderung zeigt sich bei 42 bzw. 22%, eine Verschlechterung ist bei 14% der Patienten zu beobachten [18]. Insofern hat das Erreichen einer Euthyreose und somit Behandlung der durch den M. Basedow bedingten Hyperthyreose oberste Priorität.

Auf die stadiengerechte Therapie der endokrinen Orbitopathie wird in diesem Heft separat eingegangen, und wir verweisen auf den Beitrag „Medikamentöse Therapie und Strahlentherapie bei endokriner Orbitopathie“ von F. Beisse, W.A. Lagrèze und M. Schmucker.

Da Rauchen, aber auch Stress Risikofaktoren sind, die den Autoimmunprozess verstärken bzw. auslösen und sich somit negativ auf den M. Basedow und auch die EO auswirken, ist beides streng zu vermeiden [6, 19].

Medikamentöse Therapie des M. Basedow

Die medikamentöse Behandlung mit Thyreostatika ist unabhängig vom Vorliegen einer EO die primäre Therapieform der Hyperthyreose bei M. Basedow (■ Abb. 4).

Die thyreostatische Therapie hat einen günstigsten Einfluss auf den Verlauf der EO

Anzumerken ist, dass die thyreostatische Therapie im Vergleich zur Radiojodtherapie oder Thyreoidektomie den günstigsten Einfluss auf den Verlauf der EO hat [24]. An thyreostatischen Medikamenten stehen die Thionamide Thiamazol, Carbimazol (Prodrug, wird in vivo in Thiamazol umgewandelt) und Propylthiouracil (muss wegen kurzer HWZ 3-mal täglich gegeben und 10-mal höher dosiert werden) zur Verfügung. Bei Unverträglichkeit von Thionamiden kann Perchlorat eingesetzt werden. Bei sehr schweren Formen der Hyperthyreose z. B. nach Jodkontamination kann auch Perchlorat mit Thionamiden kombiniert werden. Zur

Zusammenfassung · Abstract

Ophthalmologe 2011 · 108:410–416 DOI 10.1007/s00347-010-2185-9
© Springer-Verlag 2011

K. Laubner · W.A. Weber · J. Seufert

Endokrine Orbitopathie aus internistischer Sicht

Zusammenfassung

Die endokrine Orbitopathie (EO) ist die häufigste extrathyreoidale Manifestation des M. Basedow und tritt bei bis zu 40% der Patienten mit M. Basedow auf. Bei fast allen Patienten mit EO lassen sich TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) nachweisen, die pathognomonisch für den M. Basedow sind und auch pathophysiologisch an der Entstehung der EO beteiligt sind. Diagnostiziert wird der M. Basedow bei klinischen Zeichen der Hyperthyreose durch die laborchemische Konstellation der primären Hyperthyreose (supprimiertes TSH, erhöhtes fT_3 und/oder fT_4) sowie den Nachweis von TRAKs. Bei allen Patienten mit M. Basedow muss regelmäßig nach extrathyreoidalen Manifestationen, insbesondere einer EO gefahndet werden. Die Verifizierung und Klassifizierung durch den Ophthalmologen ist obligat. Therapeutisch muss schnellstmöglich eine Euthyreose, primär mittels thyreostatischer Therapie, erreicht werden, da

bereits hierdurch eine Besserung der EO erzielt werden kann. Alle Patienten sollten dazu angehalten werden, das Rauchen aufzugeben. Die EO per se wird stadiengerecht durch Ophthalmologen behandelt. Bei unzureichender Kontrolle der Hyperthyreose bzw. Rezidiv des M. Basedow muss eine definitive Therapie der Schilddrüsenerkrankung erfolgen. Zur Verfügung stehen die Radiojodtherapie oder die Schilddrüsenoperation. Die Betreuung von Patienten mit M. Basedow und EO stellt eine komplexe Herausforderung dar und sollte in interdisziplinärer Zusammenarbeit von Internisten/Endokrinologen, Ophthalmologen, Nuklearmedizinern, Chirurgen und Strahlentherapeuten erfolgen.

Schlüsselwörter

Schilddrüse · Hyperthyreose · Morbus Basedow · Endokrine Orbitopathie · Klinik

Graves' ophthalmopathy from the internist's perspective

Abstract

Graves' orbitopathy (GO) is the most frequently observed extrathyroidal manifestation of Graves' disease occurring in up to 40% of patients. Most patients with Graves' orbitopathy are tested positive for TSH receptor autoantibodies (TRAb), which are pathognomonic for Graves' disease and also play a central pathogenetic role in the development of GO. For the diagnosis of Graves' disease, symptoms of hyperthyroidism, low TSH and high fT_3 and/or fT_4 levels and positive TRAbs are typical. All patients with Graves' disease must be regularly examined for extrathyroidal manifestations, especially for Graves' orbitopathy. For hyperthyroidism, treatment with antithyroidal drugs, such as thiamazole or propylthiouracil is initiated to quickly restore

euthyroidism, which also frequently leads to improvement of Graves' orbitopathy. Smoking cessation is also heavily mandated. In cases of relapse or ineffective antithyroidal treatment, radioiodine therapy or thyroid surgery is a further definitive therapeutic option to treat hyperthyroidism. The management of Graves' orbitopathy remains clinically challenging and demands involvement of a multidisciplinary team including endocrinologists, ophthalmologists, surgeons, radiotherapists and nuclear medicine specialists.

Keywords

Thyroid gland · Hyperthyroidosis · Graves' disease · Hyperthyroidism · Clinical symptoms

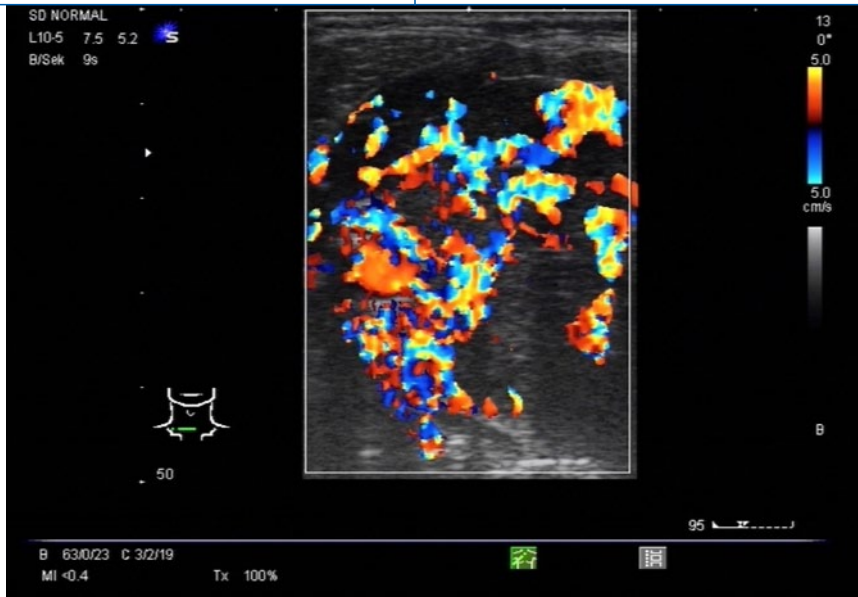


Abb. 3 ▲ Typischer sonographischer Befund bei Basedow-Hyperthyreose mit inhomogener echoarmer Schilddrüse und deutlich vermehrter Gewebepfusion („thyroid storm“)

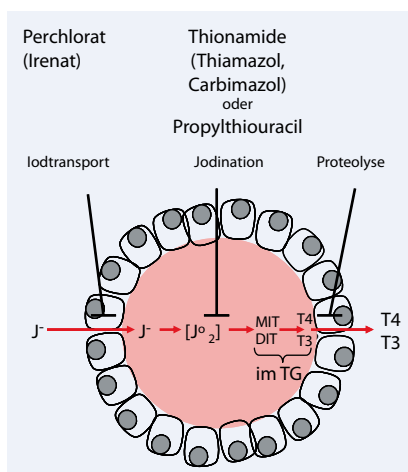


Abb. 4 ▲ Wirkmechanismus von Thyreostatika

Dosierung der verschiedenen Präparate siehe **Tab. 2**.

Nebenwirkungen unter thyreostatischer Therapie sind selten und treten hauptsächlich zu Beginn der Therapie (bei meist hohen Dosen) auf. Bei 10 mg Thiamazol pro Tag liegt die Nebenwirkungsrate unter 10% und steigt auf über 30% bei 60 mg pro Tag an. Mögliche Nebenwirkungen sind Hautreaktionen (Pruritus, allergische Exantheme, ca. 4–6%), Athralgien/Myalgien (1–5%), Übelkeit/Erbrechen (1–5%), Geschmackstörungen, Arzneimittelfieber. Gravierende Nebenwirkungen sind Agranulozytose und Pancytopenie (0,1–0,5%) sowie Hepatopathie (cholestatische Hepatitis; 0,1–0,2%).

Sie sind in der Regel reversibel, zwingen aber meist zum Therapieabbruch und zur Durchführung einer definitiven Therapie. Initial sollten alle 2 Wochen, während der Remissionsphase (Euthyreose), d. h. bei Einnahme der Erhaltungsdosis, alle 2–3 Monate Blutbildkontrollen sowie Kontrollen der Transaminasen und Cholestaseparameter erfolgen.

Es wird in der Primärtherapie des M. Basedow eine Therapiedauer von 12 (bis maximal 18) Monaten empfohlen. Die Initialdosis sollte mit Erreichen der Euthyreose auf eine niedrige Erhaltungsdosis reduziert werden. Im Falle einer Hypothyreose oder eines inadäquaten TSH-Anstieges (>3 mU/l) kann ggf. zusätzlich Levothyroxin in niedriger Dosis dazugegeben werden (50–75 µg). Das „Block-and-Replace-Prinzip“ (höhere Dosis Thyreostatikum in Kombination mit Levothyroxin) bringt keinen Vorteil, ist aber mit höheren Nebenwirkungen assoziiert.

In Bezug auf Remissionswahrscheinlichkeit bzw. Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu erleiden, hat die Höhe der TSH-Rezeptor-Antikörper prognostische Aussagekraft. Die Rezidivwahrscheinlichkeit nimmt mit steigenden TSH-Rezeptor-Antikörpern zu, und ein Titer >10 IU/l nach etwa 6-monatiger thyreostatischer Therapie schließt eine Remission nahezu aus [22]. Das heißt, werden die TSH-Rezeptor-Antikörper nach 6-monatiger thyreostatischer Therapie mit >10 IU/l

gemessen, kann dem Patienten bereits eine definitive Sanierung empfohlen werden, da sich sehr wahrscheinlich keine dauerhafte Remission einstellen wird [31]. Liegen die TSH-Rezeptor-Antikörper nach Absetzen der Thyreostatika >10 IU/l oder >6 IU/l in Kombination mit TPO-Antikörpern >5000 IU/l, ist ein Rezidiv zu 90% wahrscheinlich. Ebenso ist mit einem Rezidiv zu rechnen, wenn 4 Wochen nach Absetzen der Thyreostatika TSH weiterhin supprimiert ist. Die Remissionswahrscheinlichkeit bei Vorliegen einer schweren endokrinen Orbitopathie ist ebenfalls gering und macht in der Regel eine definitive Therapie erforderlich.

Im Falle eines Rezidivs oder bei fehlender Remission ist eine definitive Therapie in Form einer Radiojodtherapie oder Schilddrüsenoperation indiziert. In Ausnahmefällen kann auch eine Langzeittherapie mit Thyreostatika unter engmaschigen Kontrollen erfolgen.

Definitive Therapie

Radiojodtherapie

Vor der Radiojodtherapie sollte eine Euthyreose oder latente Hyperthyreose unter thyreostatischer Therapie vorliegen. Es wird empfohlen die thyreostatische Therapie eine Woche vor geplanter Radiojodtherapie abzusetzen, da hierdurch der Therapieerfolg verbessert wird [9, 25]. Der volle Wirkungseintritt der Radiojodtherapie ist nach 2–3 Monaten zu erwarten (Beseitigung der Hyperthyreose $>90\%$). Gegebenenfalls muss bis zu diesem Zeitpunkt die thyreostatische Therapie fortgeführt werden. Eine Volumenreduktion der Basedow-Struma um 75% wird in der Regel mit den aktuellen Therapiekonzepten erzielt [28]. Kontraindikationen gegen eine Radiojodtherapie sind Schwangerschaft und Stillzeit, Kinderwunsch innerhalb des nächsten Jahres, kalte Knoten unklarer Dignität, Kindesalter und Notwendigkeit des sofortigen Therapieerfolges. Wie bei der Operation ist das Ziel der Radiojodtherapie eine nahezu vollständige Ausschaltung des funktionellen Schilddrüsenparenchyms, um das Risiko für ein Hyperthyreosereizidiv zu minimieren. Somit muss bei fast allen Patienten nach der Radiojodtherapie eine lebenslange Substi-

tution mit Schilddrüsenhormonen durchgeführt werden.

Während einer Radiojodtherapie kann es in 15–30% der Fälle zu einer Verschlechterung der EO kommen [1, 21]. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass unter einer Radiojodtherapie häufig die Serum-TRAK-Spiegel zunächst ansteigen [15]. Insbesondere Patienten mit moderater und schwerer aktiver EO, die dazu noch rauchen oder hohe TSH-Rezeptor-Antikörper haben, besitzen ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der EO. Bei diesen Patienten sollte das Risiko einer Verschlechterung der EO gegenüber den Risiken einer operativen Therapie abgewogen werden.

➤ Bei Vorliegen einer aktiven endokrinen Orbitopathie sollte die Radiojodtherapie von einer Steroidtherapie begleitet sein

Unter einer begleitenden Steroidtherapie kann allerdings das Risiko reduziert werden. Deshalb sollte bei Vorliegen einer aktiven endokrinen Orbitopathie die Radiojodtherapie von einer Steroidtherapie begleitet sein gemäß den Empfehlungen der European Thyroid Association (ETA). Es sollten von Tag 1–28 30 mg/Tag Prednisolon 1-mal täglich morgens gegeben werden, anschließend sollte alle 3 Tage um 5 mg reduziert werden, sodass die Steroidtherapie an Tag 44 beendet werden kann.

Auch Raucher sollten bei Durchführung einer Radiojodtherapie immer eine prophylaktische Steroidtherapie erhalten.

Operation

Durch die moderne Schilddrüsenchirurgie ist die Komplikationsrate geringer geworden, variiert aber je nach Operateur zwischen 0,3 und 2% (Rekurrensparese) und zwischen 0,3 und 5% (postoperativer Hypoparathyreoidismus). Für eine Operation sprechen große Strumen mit lokalen Komplikationen, schwere therapieresistente Hyperthyreosen, thyreotoxische Krisen, bei denen ein rascher Therapieerfolg zwingend ist, kalte, malignomverdächtige Knoten und Kinderwunsch innerhalb des nächsten Jahres bzw. Kontraindikationen gegen eine Radiojodtherapie. Auch vor einer Schilddrüsenoperation

sollten die Patienten durch eine thyreostatische Therapie einer Euthyreose zugeführt werden. Im Falle einer schweren endokrinen Orbitopathie, v. a. wenn es sich zusätzlich noch um Raucher handelt, sollte in jedem Fall eine Operation angestrebt werden, da sich durch eine Radiojodtherapie die EO verschlechtern kann (s. oben). Wenn man sich für eine Operation bei M. Basedow entscheidet, stellt sich die Frage, in welchem Ausmaß die Thyreoidektomie erfolgen soll. Die Größe der Restschilddrüse ist entscheidend bezüglich des Auftretens eines Rezidivs. Metaanalysen zeigen, dass das Rezidivrisiko bei der subtotalen Thyreoidektomie deutlich höher als bei der totalen Thyreoidektomie ist [17, 23]. Die Near-total-Thyreoidektomie (NTT) scheint ähnlich gute Ergebnisse zu erzielen wie die totale Thyreoidektomie [5, 27]. Insofern sollte bei einer Operation als definitive Therapie bei M. Basedow das Restschilddrüsengewebe nicht mehr als 4 ml betragen. Postoperativ ist in fast allen Fällen mit der Notwendigkeit einer dauerhaften Schilddrüsenhormonsubstitution zu rechnen.

Fazit für die Praxis

- Bei der Behandlung von Patienten mit EO ist eine enge Zusammenarbeit von Augenärzten, Internisten/Endokrinologen, Nuklearmedizinern, Strahlentherapeuten und Chirurgen essenziell, um den Patienten optimal zu versorgen.
- Die EO zählt zu den organspezifischen Autoimmunerkrankungen und ist die häufigste extrathyreoidale Manifestation der autoimmunen Hyperthyreose (M. Basedow). Sie kann vor, während oder nach Manifestation der Schilddrüsenerkrankung auftreten.
- Aufgabe des Internisten in der Behandlung der EO ist primär die Behandlung der Hyperthyreose bei M. Basedow, da sich bereits durch Erreichen einer Euthyreose die EO spontan bessern kann. Die Therapie der Wahl ist medikamentös (Thyreostatika).
- TSH-Rezeptor-Antikörper >10 IU/l nach 6-monatiger thyreostatischer Therapie oder aber eine schwere aktive EO machen eine Remission un-

wahrscheinlich. Diese Patienten sollten frühzeitig einer definitiven Therapie zugeführt werden.

- Eine Radiojodtherapie sollte bei Vorliegen einer EO nur unter Steroidschutz durchgeführt werden. Sie sollte im Falle einer schweren aktiven EO mit hohen TRAKs und Nikotinkonsum vermieden werden.
- Im Falle einer Operation sollte eine Near-total-Thyreoidektomie durchgeführt werden.

Korrespondenzadresse

Univ. Prof. Dr. J. Seufert

Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie,
Abteilung Innere Medizin II,
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg
jochen.seufert@uniklinik-freiburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F et al (1998) Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 338:73–78
2. Bartley G, Fatourehchi V, Kadrmas E et al (1996) Chronology of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 121:426–434
3. Bartley G, Fatourehchi V, Kadrmas E et al (1995) The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol* 120:511–517
4. Dickinson A (2007) Clinical manifestation. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ (Hrsg) Graves' orbitopathy – a multidisciplinary approach. Karger, Basel, S 1–26
5. Dignonnet A, Willemse E, Dekeyser C et al (2009) Near total thyroidectomy is an optimal treatment for graves' disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267:955–960
6. Eckstein A, Esser J (2010) Graves' ophthalmopathy. *Internist (Berl)* 51:584, 586–588, 590–582
7. Eckstein A, Lax H, Losch C et al (2007) Patients with severe Graves' ophthalmopathy have a higher risk of relapsing hyperthyroidism and are unlikely to remain in remission. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67:607–612
8. Eckstein A, Losch C, Glowacka D et al (2009) Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 93:1052–1056
9. Eschmann S, Thelen M, Dittmann H et al (2006) Influence of short-term interruption of antithyroid drugs on the outcome of radioiodine therapy of Graves' disease: results of a prospective study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114:222–226
10. Gerding M, Van Der Meer J, Broenink M et al (2000) Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52:267–271

11. Gianoukakis A, Smith T (2008) Recent insights into the pathogenesis and management of thyroid-associated ophthalmopathy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 15:446–452
12. Kahaly G, Petrak F, Hardt J et al (2005) Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:395–402
13. Kendall-Taylor P (2007) *Natural history*. Karger, Basel
14. Khoo D, Eng P, Ho S et al (2000) Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. *Thyroid* 10:1093–1100
15. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L et al (2008) TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 158:69–75
16. Orgiazzi J (2007) *Pathogenesis*. Karger, Basel
17. Palit T, Miller C, Miltenburg D (2000) The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: a meta-analysis. *J Surg Res* 90:161–165
18. Perros P, Crombie A, Kendall-Taylor P (1995) Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 42:45–50
19. Ponto K, Kahaly G (2008) Current management of endocrine orbitopathy. *Med Klin (Munich)* 103:717–730; quiz 729–730
20. Ponto K, Pitz S, Pfeiffer N et al (2009) Quality of life and occupational disability in endocrine orbitopathy. *Dtsch Arztebl Int* 106:283–289
21. Reiners C (2004) Radioiodine therapy for Graves' disease: problems and new developments. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 98(Suppl 5):55–62
22. Schott M, Eckstein A, Willenberg H et al (2007) Improved prediction of relapse of Graves' thyrotoxicosis by combined determination of TSH receptor and thyroperoxidase antibodies. *Horm Metab Res* 39:56–61
23. Stalberg P, Svensson A, Hessman O et al (2008) Surgical treatment of Graves' disease: evidence-based approach. *World J Surg* 32:1269–1277
24. Tallstedt L, Lundell G, Törring O et al (1992) Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 326:1733–1738
25. Walter M, Schindler C, Christ-Crain M et al (2009) Different strategies to overcome the effect of carbimazole on high- and low-dose radioiodine therapy: results from continuous dose-effect models. *Eur J Clin Invest* 39:51–57
26. Wiersinga W, Bartalena L (2002) Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 12:855–860
27. Wilhelm S, Mc Henry C (2009) Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States. *World J Surg* 34:1261–1264
28. Peters H, Fischer C, Bogner U et al (1996) Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest* 26:59–63
29. Allolio B, Schulte HM (2010) *Praktische Endokrinologie*. Urban & Fischer, München
30. Schott M, Hermsen D, Broecker-Preuss M et al (2009) Clinical value of the first automated TSH receptor autoantibody assay for the diagnosis of Graves' disease (GD): an international multicentre trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 71:566–573
31. Eckstein A, Mann K, Kahaly GJ et al (2009) Role of TSH receptor autoantibodies for the diagnosis of Graves' disease. *Med Klin* 104:343–348

Spandau U 23G-Vitrektomie

Kaden Verlag GmbH 2011, 80 S., 55 Abb., (ISBN 978-3-922777-94-6)

Privatdozent Dr. Ulrich Spandau aus Uppsala stellt in diesem praxisbezogenen Buch über die 23-Gauge-Vitrektomie die neuesten hierfür notwendigen Geräte und Instrumente vor und erklärt Schritt für Schritt die wichtigsten Operationstechniken.

Bereits in seinem Vorwort stellt er heraus, dass die 23-Gauge-Trokar-Technik die Vitrektomie in einer Weise verändern wird wie die Phakoemulsifikation es bei der Kataraktchirurgie getan hat. Dem kann nur beigepflichtet werden. In retinologischen Zentren stellt die 23-Gauge-Vitrektomie bereits heute den Standard dar und wir befinden uns derzeit in einer Phase der tieferen Evaluation dieser Technik. Neben der Ausweitung der Instrumentarien – hier gibt uns der Autor eine Einführung in die wichtigsten Instrumente – stehen mittlerweile sämtliche Endotamponaden mit entsprechender Adaption zur Verfügung. Auch letzteres wird von Herrn Spandau vollständig und umfassend abgehandelt. Einer Übersicht über allgemeine Vorbereitungen und Techniken folgen speziellen Techniken und wichtige Tipps. Der Autor geht zudem auf die einhändige und die elegante Möglichkeit der beidhändigen vitreoretinalen Chirurgie (Einsatz von Chandelier-Licht) ein. Das letzte Drittel des Buchs behandelt ausschließlich die bimanuelle Vitrektomie mit 4-Port-Technik; hier erhalten wir einen schönen Einblick in diese moderne Art der Netzhaut- und Glaskörperchirurgie. Es handelt sich trotz der Kürze um einen umfassenden Überblick, der alle wichtigen Themen der 23-Gauge-Vitrektomie aktuell darstellt.

Neben wichtigen Tipps erhält der Leser auch entsprechend gekennzeichnete Hinweise zur Fehlervermeidung.

Didaktisch ist das Buch gelungen, es ist mit zahlreichen klinischen Abbildungen, Skizzen und Tabellen versehen. Die beigelegte DVD ist nicht nur eine zusätzliche Informationsquelle, sondern steht in direktem Bezug zum Buch selbst. Der Leser erhält jeweils Hinweise auf das entsprechende DVD-Kapitel.

Der Autor hat den Spagat geschafft, sowohl einen schönen Überblick über den derzeitigen

Stand der 23-Gauge-Trokarvitrektomie zu geben, als auch für den Anfänger in der vitreoretinalen Chirurgie eine Übersicht zu schaffen, die wegen der Kürze und des klaren Aufbaus nicht abschreckend sondern motivierend wirkt. Somit kann dieses Buchlein sowohl erfahrenen Operateuren als auch Anfängern in der vitreoretinalen Chirurgie wärmstens empfohlen werden.

Albert J. Augustin, Karlsruhe