

Diplomarbeit

**Frühsymptome und Risikofaktoren der
Optikuskompression bei endokriner Orbitopathie**

eingereicht von

David Ganster

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Augenheilkunde

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr.med.univ. Andrea Langmann
Dr.med.univ. Marlene Schörkhuber

Graz, 04.03.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 04.03.2015

David Ganster eh

Danksagungen

Zunächst möchte ich mich sehr herzlich bei meinen beiden Betreuerinnen Ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Andrea Langmann und Dr. med. univ. Marlene Schörkhuber bedanken. Vielen Dank für die Möglichkeit meine Diplomarbeit an der Universitätsklinik für Augenheilkunde schreiben zu dürfen. Da mir die Augenheilkunde besonders am Herzen liegt und ich hoffe, dass ich mich auch in Zukunft intensiv mit ihr befassen darf, war es mir ein Anliegen meine Diplomarbeit über ein ophthalmologisches Thema zu verfassen. Herzlichen Dank für die liebe Betreuung, die fachlichen Auskünfte, sowie für die Korrekturen meiner Arbeit.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner gesamten Familie für die Unterstützung auf allen Ebenen während meiner Studienzeit bedanken. Allen voran danke ich meinen lieben Eltern, die mich auf meinem Weg bis zu diesem Punkt meines Lebens unmöglich besser unterstützen hätten können. Danke, dass ihr immer zu mir gestanden seid und mir das Medizinstudium in so selbstloser und liebevoller Weise ermöglicht habt. Danke auch meiner lieben Schwester für den seelischen Beistand in so vielen Phasen meiner Studienzeit. Bedanken möchte ich mich auch bei meinen beiden Großmüttern Maria und Josefa, sowie bei der gesamten Familie Gady für die liebe und überaus großzügige Unterstützung in den vergangenen Jahren.

Weiters möchte ich ein riesiges Dankeschön an meine Freunde richten. Danke euch für die vielen Kilometer, die vielen Wörter, das viele Zuhören während meiner gesamten Ausbildungszeit. Herzlichen Dank an Florian Ainhirn, Georg Hubich und Conny Schmon, Joachim Zobel, Bernd Ochensberger, Robi Szarka und Michael Maunz.

Zu guter Letzt möchte ich mich ganz besonders bei meiner lieben Daniela Bassa bedanken, die mich in den letzten Monaten meines Studiums hautnah begleitet hat und für mich eine unglaubliche seelische Stütze war. Vielen herzlichen Dank für deine großartige Unterstützung.

Abstract

Introduction:

The objective of this research was to analyse the potential risk factors for the development of DON (dysthyroid optic neuropathy), based on recent study results, as well as to identify the early signs of DON with the intention of early detection.

Methods:

For the contents concerning the basics of TAO (thyroid associated orbitopathy) as well as the objectives of this research, there were used specialist books on medicine and medical literature databases like pubmed.

Results:

The research showed, that, in comparison to others, smoking is the risk factor, which has the biggest impact on the development of DON. Worsening of contrast sensitivity could be one of the earliest symptoms of DON, as well as worsening colour vision, loss of visual acuity, RAPDs and defect visual fields.

Discussion:

In most patients the course of TAO (thyroid associated orbitopathy) tends to be benign, because of self-limiting character. But, in some cases the patients can develop a severe course of TAO. Even less frequent they develop DON, including visual symptoms up to loss of visual acuity. If it would be possible to predict the severe courses of TAO and DON earlier, it could influence the treatment and the course of the disease in a positive way. Some markers in the use of imaging methods could also be very useful in this context, as well as the knowledge about the potential early signs and risk factors of DON.

Zusammenfassung

Einleitung:

Ziel der Literaturrecherche war es, anhand aktueller Studienliteratur die potenziellen Risikofaktoren für die Entwicklung einer kompressiven Optikusneuropathie im Rahmen einer endokrinen Orbitopathie zu analysieren, sowie zum Zwecke der frühzeitigen Erkennung einer Optikusneuropathie, deren Frühsymptome zu identifizieren.

Methoden:

Die Inhalte zu den Grundlagen der endokrinen Orbitopathie, sowie zu den Fragestellungen und Zielsetzungen dieser Arbeit, stammen zum Teil aus der Recherche in Fachbüchern und zum Teil aus der Recherche in Literaturdatenbanken wie beispielsweise Pubmed.

Ergebnisse:

Die aktuelle Literatur zeigt, dass das Rauchen, im Vergleich zu den anderen Risikofaktoren den größten Risikofaktor für die Entwicklung einer kompressiven Optikusneuropathie darstellt. Die Kontrastwahrnehmungsstörung stellt aller Wahrscheinlichkeit nach eines der ersten Symptome der Optikusneuropathie dar. Auch eine Störung des Farbensehens, Visusverlust, RAPDs und Gesichtsfelddefekte könnten erste Symptome einer kompressiven Optikusneuropathie sein.

Diskussion:

Bei den meisten PatientInnen verläuft die endokrine Orbitopathie (EO) aufgrund ihres selbstlimitierenden Charakters tendenziell gutartig. In wenigen Fällen kann es allerdings auch zu einem schweren Verlauf der EO, und noch seltener zur Entwicklung einer kompressiven Optikusneuropathie mit Ausbildung von visuellen Symptomen bis hin zum deutlichen Sehverlust kommen. Wenn es möglich wäre, die schweren Verläufe der EO früher zu erkennen, könnte dies die Therapie den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen. Spezielle Marker bei der Anwendung bildgebender Diagnostik, wie beispielsweise der CT, können in der Frühdiagnostik ebenso von Nutzen sein, wie die Kenntnis der möglichen Frühsymptome und Risikofaktoren einer kompressiven Optikusneuropathie.

Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria
AION	anteriore ischämische Optikusneuropathie
anti-TPO-AK	Anti-Thyroid-Peroxidase-Antikörper
ARNS	Akutes Retinales Nekrosesyndrom
CAS	Clinical Activity Score
cpd	cycles per degree
CSF	Contrast Sensitivity Function
CT	Computertomographie
DM	Diabetes Mellitus
DON	Dysthyroid Optic Neuropathy
EO	Endokrine Orbitopathie
FACT	Functional Acuity Contrast Test
GAG	Glykosaminoglykan
HFA	Humphrey Field Analyzer
HLA	Humman Leukocyte Antigens
IDDM	Insulin-abhängiger Diabetes mellitus
M.	Musculus
MAK	thyreoidale Peroxidase
MHC	Major Histocompatibility Complex
MRD	Marginal Reflex Distance
N.	Nervus
NIDDM	Nicht-Insulin-abhängiger Diabetes Mellitus
OR	Orbitale Radiotherapie
PERG	Pattern electroretinogram
PPTD	Postpartum Thyroid Dysfunction
RAPD	Relativer Afferenter Pupillendefektes
SD	Schilddrüse
SPP	Standard-Pseudoisochromatic-Plates
SPECT	Single Photo Emission Computed Tomography
STIR	Short Tau Inversion Recovery
TAO	Thyroid Associated Orbitopathy
TcU	Technetium Uptake
TRAK	TSH-Rezeptorautoantikörper
TSAB	Thyroidea Stimulating Antibodies

TSH	Thyroidea-Stimulierendes-Hormon
TSH-AK	Thyroidea-Stimulierendes-Hormon-Antikörper
TSHR-AK	Thyroidea-Stimulierendes-Hormon-Rezeptor-Antikörper
V.	Vena
VACI	Volumetric Orbital Apex Crowding Index
VCI	Volumetric Orbital Muscle Crowding Index
VEP	Visuell Evozierte Potentiale
VISA	Vision-Inflammation-Strabismus-Apparence
ZAAV	Zentralarterienastverschluss
ZAV	Zentralarterienverschluss
ZVAV	Zentralvenenastverschluss
ZVV	Zentralvenenverschluss

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Abstract.....	iii
Zusammenfassung	iv
Glossar und Abkürzungen	v
Inhaltsverzeichnis	vii
1 Grundlagen der endokrinen Orbitopathie	1
1.1 Definition der endokrinen Orbitopathie	1
1.2 Anatomie der Orbita	1
1.2.1 Knöcherne Begrenzungen und angrenzende Räume	1
1.2.2 Extraokularer Muskelapparat und dessen Funktionen.....	4
1.2.3 Gefäße und Nerven in der Orbita.....	6
1.3 Klinische Manifestationen der endokrinen Orbitopathie, deren Differentialdiagnostik und Therapie	7
1.3.1 Exophthalmus	8
1.3.2 Lidretraktion	13
1.3.3 Kompressive Optikusneuropathie.....	16
1.3.4 Strabismus.....	18
1.3.5 Weichteilbeteiligung.....	22
1.4 Pathogenese der endokrinen Orbitopathie und der kompressiven Optikusneuropathie	24
1.4.1 Thyreotoxikose	24
1.4.2 Pathogenese der endokrinen Orbitopathie.....	24
1.4.3 Pathogenese der kompressiven Optikusneuropathie.....	26
1.5 Diagnostik.....	27
1.5.1 Das NOSPECS-Schema.....	28
1.5.2 Der clinical activity score (CAS).....	30
1.5.3 Untersuchungsmethoden.....	30
2 Risikofaktoren der Optikusneuropathie bei endokriner Orbitopathie	37
2.1 Rauchen	38
2.2 Genetische Faktoren	40
2.3 Ethnische Herkunft, sozialer Stand und sozioökonomische Aspekte.....	42
2.4 Alter und Geschlecht	43
2.5 Diabetes	45
2.6 Schilddrüsenfunktion.....	47
2.7 Orbitale Radiotherapie.....	47
2.8 Schwangerschaft.....	49
2.9 Psychologische Aspekte	50
2.10 Diskussion	51
2.10.1 Rauchen	51
2.10.2 Genetische Faktoren	52
2.10.3 Ethnische Herkunft, sozialer Stand und sozioökonomische Aspekte.....	53
2.10.4 Alter und Geschlecht	55
2.10.5 Diabetes	56
2.10.6 Schilddrüsenfunktion.....	56
2.10.7 Orbitale Radiotherapie.....	57
2.10.8 Schwangerschaft.....	58
3 Diagnostik der kompressiven Optikusneuropathie bei EO.....	59
3.1 Frühdiagnostik mittels bildgebender Verfahren und anderer Untersuchungsmethoden	61

3.1.1	Computertomographie	61
3.1.2	Magnetresonanztomographie.....	64
3.1.3	Ultraschall- und Farbdoppler-Untersuchung	65
3.1.4	Pattern electroretinogram (PERG).....	66
3.1.5	Flash-VEPs	66
3.1.6	Pattern visual evoked potentials/PVEPs	67
3.1.7	Diskussion.....	67
3.2	Fundusveränderungen.....	69
3.2.1	Papillenschwellung	69
3.2.2	Optikoziliare Kollateralen	70
3.2.3	Aderhautfalten	71
3.2.4	Diskussion.....	72
3.3	Frühsymptome und frühe klinische Zeichen	73
3.3.1	Reduzierte Kontrastwahrnehmung	73
3.3.2	Dyschromatopsie (Farbsinnstörung).....	75
3.3.3	RAPD.....	78
3.3.4	Visusverlust	79
3.3.5	Gesichtsfelddefekte.....	81
3.3.6	Ptosis.....	82
3.3.7	Diskussion.....	84
4	Schlussdiskussion/Fazit	87
5	Literaturverzeichnis	92

1 Grundlagen der endokrinen Orbitopathie

1.1 Definition der endokrinen Orbitopathie

Die endokrine Orbitopathie (EO) ist eine entzündliche Erkrankung der Augenhöhle und stellt die häufigste extrathyreoidale Manifestation der autoimmunen Thyreotoxikose, insbesondere vom Typ Morbus Basedow dar (1, 2). Es kann sowohl vor, während als auch nach der Manifestation der Schilddrüsenerkrankung zum Auftreten der endokrinen Orbitopathie kommen (3). Bei einem Großteil der PatientInnen (46-60%) besteht ein zeitlich enger Zusammenhang (in etwa +/- 6 Monate) zwischen dem erstmaligen Auftreten der Schilddrüsenerkrankung und dem Auftreten der EO (2, 4). Jedoch ist es in etwas selteneren Fällen (30%) auch möglich, dass sich die EO erst Jahre nach der Manifestation der Thyreopathie präsentiert (2, 4). In einem noch geringeren Prozentsatz (10%) kommen die Symptome der EO schon wenige Jahre vor der Schilddrüsenerkrankung zum Vorschein (3). In den häufigsten Fällen treten die Symptome der Schilddrüsenerkrankung im Zusammenhang mit dem Morbus Basedow (90-95%) auf, wobei sie, wenn auch weitaus seltener, auch bei PatientInnen mit einer Hashimoto-Thyreoiditis (3-5%) oder gar ohne jegliche Schilddrüsenbeteiligung (0,5-5%) vorkommen kann (5). Mit einer Inzidenz von 16 Frauen und 3 Männern pro 100.000/Jahr ist die endokrine Orbitopathie die häufigste Pathologie der Orbita (6).

1.2 Anatomie der Orbita

1.2.1 Knöcherne Begrenzungen und angrenzende Räume

1.2.1.1 Augenhöhle, Orbita

Die menschliche Augenhöhle stellt in etwa die Gestalt einer vierseitigen Pyramide dar, wobei die Basis der Pyramide nach vorne zeigt und damit einen nahezu rechteckigen Augenhöhleneingang, den Aditus orbitae, bildet. Umrahmt wird der Augenhöhleneingang vom Margo aditus, welcher oben vom Stirnbein, lateral und unten vom Jochbein sowie unten und medial vom Oberkiefer gebildet wird.

Der mediale und laterale Rand stehen im Gegensatz zum oberen und unteren Rand beinahe senkrecht. Oberer und unterer Rand hingegen fallen von medial nach lateral ab (7).

1.2.1.2 Wände

Obere Wand

Die obere Wand der Orbita wird von der Facies orbitalis des Stirnbeins und der Ala minor des Keilbeins gebildet. Sie wird auch als Dach der Augenhöhle bezeichnet. Dieses trennt medial und vorne die Augenhöhle vom Sinus frontalis und hinten die Augenhöhle von der vorderen Schädelgrube und dem Stirnlappen des Gehirns. Vorne und lateral besitzt das Dach eine Eindellung, welche man als Fossa glandulae lacrimalis bezeichnet (7).

Mediale Wand

Die mediale Wand steht nahezu senkrecht. Gebildet wird sie vorne vom Tränenbein, dem Os lacrimale, in der Mitte von der viereckigen Lamina orbitalis des Siebbeins und hinten vom Corpus ossis sphenoidalis. Vorne an der medialen Wand zeigt sich eine tiefe Grube, welche die Grube für den Tränensack, die Fossa sacci lacrimalis, darstellt. Diese wird vorne von der Crista lacrimalis anterior, welche zum Oberkiefer gehört und hinten von der Crista lacrimalis posterior, welche zum Tränenbein gehört, begrenzt. Nach unten setzt sich die Fossa sacci lacrimalis in den Canalis nasolacrimalis fort. Dieser mündet unter der unteren Nasenmuschel (7).

Untere Wand

Die untere Wand wird gebildet von der Facies orbitalis des Oberkiefers und des Jochbeins, sowie dem kleinen Processus orbitalis des Gaumenbeins. Sie wird durch die Fissura orbitalis inferior von der lateralen Wand getrennt. Auf der Fläche der unteren Wand verläuft in etwa mittig der Sulcus infraorbitalis, welcher durch die Periorbita verschlossen ist. Der Sulcus infraorbitalis setzt sich nach vorne in den knöchernen Canalis infraorbitalis fort, der auf der Gesichtsfäche unterhalb des unteren Augenhöhlenrandes ausmündet (7).

Laterale Wand

Die laterale Wand ist durch die Fissura orbitalis superior vom Dach geschieden und verläuft von vorne außen nach hinten innen. Sie ist länger als die mediale Wand und bildet mit der lateralen Wand der Gegenseite in etwa einen rechten Winkel. Die laterale Wand wird aus der Facies orbitalis des Jochbeins und der des großen Keilbeinflügels zusammengesetzt.

Die Orbitaachse ist die Verbindungslinie zwischen der Mitte des Aditus orbitae und der Mitte des Canalis opticus, welche sich mit der der Gegenseite oberhalb des Türkensattels schneidet (7).

1.2.1.3 Öffnungen der Orbita

Als Aditus orbitalis wird die Öffnung der Orbita nach außen bezeichnet.

Weiters stellt der Canalis opticus eine Öffnung der Orbita in die Fossa cranii media dar. Der Canalis opticus beinhaltet den N. opticus und die A. ophthalmica (aus der A. carotis interna).

Die Fissura orbitalis superior öffnet die Orbita in die Fossa cranii media und befindet sich zwischen der Ala major, der Ala minor und dem Corpus ossis sphenoidalis. Sie ist medial breit, lateral schmal und bietet die Durchtrittsstellen der V. ophthalmica superior und sämtlicher Augenhöhlennerven. Anhand der Ursprünge der Augenmuskeln wird sie in drei Abschnitte eingeteilt. Durch den lateralen Abschnitt führt der N. frontalis, der N. lacrimalis, der N. trochlearis und die V. ophthalmica superior. Durch den mittleren Abschnitt ziehen innerhalb des Muskelringes der N. oculomotorius, der N. nasociliaris und der N. abducens. Hingegen ist der mediale Abschnitt vollständig verschlossen (7).

Eine weitere Öffnung der Orbita ist jene in die Fossa infratemporalis und die Fossa pterygopalatina. Sie befindet sich zwischen der Ala major ossis sphenoidalis und der Maxilla, wird als Fissura orbitalis inferior bezeichnet und ist durch eine Bindegewebsplatte und den glatten M. orbitalis, der auch auf die Fissura orbitalis superior ausstrahlt, verschlossen. Durch die Fissura orbitalis inferior tritt ein Ast der V. ophthalmica inferior aus der Augenhöhle zum Plexus pterygoideus und der N. infraorbitalis aus der Flügelgaumengrube in den Sulcus und Canalis infraorbitalis hindurch. Der M. orbitalis, welcher auch als Müller-Muskel bezeichnet wird, hilft mit seinem Tonus die Lage des Augapfels aufrechtzuerhalten.

Fällt die Innervation dieses Muskels aus, so sinkt der Augapfel leicht ein, was man als Enophthalmus bezeichnet (7).

Das Foramen ethmoidale anterius öffnet die Orbita in die Fossa cranii anterior, vorne am oberen Rand der Lamina orbitalis des Siebbeins. Es entlässt A., V. und N. ethmoidalis anterior aus der Augenhöhle in die Schädelhöhle (7).

Das Foramen ethmoidale posterius öffnet die Orbita in die Fossa cranii anterior, hinten am oberen Rand der Lamina orbitalis. Es lässt A., V. und N. ethmoidalis posterior aus der Augenhöhle in die Cellulae ethmoidales ein- bzw. austreten (7).

Das Foramen zygomaticoorbitale ist eine Öffnung ins Gesicht, an der Facies orbitalis des Jochbeins, welches den N. zygomaticus aus der Augenhöhle in den Jochbeinkörper, weiter durch das Foramen zygomaticofaciale zum Gesicht und durch das Foramen zygomaticotemporale zur Schläfengegend entlässt (7).

Der Canalis nasolacrimalis stellt eine Öffnung in den Meatus nasi inferior dar, welcher von der Fossa sacci lacrimalis ab- und dorsalwärts unter die untere Nasenmuschel führt (7).

1.2.2 Extraokularer Muskelapparat und dessen Funktionen

Zur Erfassung eines Gegenstandes müssen die Sehlinien beider Augen auf den Gegenstand gerichtet werden. Dies erfolgt einerseits durch Einstellbewegungen des Kopfes mit Hilfe der Halsmuskulatur, andererseits durch die Ausrichtungsbewegungen der Bulbi mit Hilfe 3er Paare antagonistischer extraokularer Muskeln (7).

1.2.2.1 Augenmuskeln

Es werden die 4 geraden von den 2 schrägen Augenmuskeln unterschieden (7):

Die 4 geraden Augenmuskeln sind der M. rectus superior, der M. rectus inferior, der M. rectus medialis und der M. rectus lateralis. Der M. rectus superior hebt und adduziert den Augapfel, sowie rollt ihn nach innen. Der M. rectus inferior ist für die Senkung, die Adduktion und das Außenrollen des Bulbus zuständig. Der M. rectus medialis bewirkt ausschließlich eine Adduktion und der M. rectus lateralis ausschließlich eine Abduktion des Augapfels.

Mit Ausnahme des M. rectus lateralis, der durch den N. abducens innerviert wird, werden alle geraden Augenmuskeln durch den N. oculomotorius innerviert. Sie umschließen als platte, in etwa 1cm breite Muskeln, die zur Sklera ziehen, einen pyramidenförmigen Raum, der durch den Corpus adiposum orbitae ausgefüllt ist, und in dem der N. opticus verläuft (7).

Die beiden schrägen Augenmuskeln sind der M. obliquus superior und der M. obliquus inferior. Der M. obliquus superior bewirkt das Innenrollen und Senken, sowie die Abduktion des Augapfels und wird durch den N. trochlearis innerviert. Der M. obliquus inferior ist für die Abduktion, das Heben und das Außenrollen des Bulbus zuständig, und wird durch den N. oculomotorius innerviert. Dieser Muskel entspringt als einziger Augenmuskel am Boden der Orbita, neben dem Eingang in den Canalis nasolacimalis, während alle anderen Muskeln am Anulus tendineus communis entspringen (7).

1.2.2.2 Augenbewegungen

Um den Bulbus in eine bestimmte Position zu bringen, ist oft die Zusammenarbeit von zwei oder drei Augenmuskeln erforderlich. Die beiden Augen können dabei, aufgrund ihrer Koppelung durch deren Innervation, nicht unabhängig von einander bewegt werden. Die vier geraden Augenmuskeln ziehen den Bulbus in Richtung Orbita. Der Fettkörper, sowie die beiden schrägen Augenmuskeln wirken dieser Zugkraft entgegen und bestimmen auf diese Weise die Lage des Augapfels (7).

Aufgrund der fein abgestuften Bewegungen, die die Augenmuskeln zu verrichten haben, erscheint deren starke Innervation als logisch. So werden von einem Axon, jeweils nur wenige Muskelzellen versorgt. Zudem besitzen Augenmuskeln, im Vergleich zu anderen quergestreiften Muskeln eine deutlich höhere Anzahl an Muskelspindeln (7).

1.2.3 Gefäße und Nerven in der Orbita

1.2.3.1 Arterien

A. ophthalmica

Die A. ophthalmica geht aus der A. carotis interna hervor, tritt unterhalb des Sehnerven durch den Canalis opticus in die Orbita ein und zieht dann entlang dem M. obliquus superior nach vorne. Im Bereich der Trochlea teilt sie sich in 2 Endäste, die A. dorsalis nasi und die A. supratrochlearis auf. Ein kleiner Ast der A. ophthalmica ist die A. centralis retinae, die 10-15mm vom Bulbus entfernt, von unten in den Sehnerv eintritt und so zur Netzhaut gelangt. Mit ihren restlichen Ästen versorgt die A. ophthalmica den gesamten Inhalt der Orbita, wie Fett, Muskeln und mittlere und äußere Augenhaut, und Teile der Nasenhöhle (7).

1.2.3.2 Venen

Vv. ophthalmicae

Das venöse Geflecht sammelt sich in 2 Stämmen, der V. ophthalmica superior und der V. ophthalmica inferior. Die V. ophthalmica superior ist die größere der beiden, zieht lateral des Sehnerven zur Fissura orbitalis superior und mündet in den Sinus cavernosus. Die V. ophthalmica inferior mündet zum Teil in die V. ophthalmica superior sowie zum Teil durch die Fissura orbitalis inferior in den Plexus pterygoideus (7).

1.2.3.3 Nerven

Abgesehen vom N. opticus treten die Nerven durch die Fissura orbitalis superior in die Orbita ein und bilden topographisch **3 Schichten** (7):

1. Schicht: Diese beinhaltet den N. trochlearis, den N. frontalis und den N. lacrimalis, die allesamt direkt unter der Periorbita in Fettgewebe eingebettet sind (7).

2. Schicht: Diese liegt zwischen dem M. rectus superior und dem N. opticus und beinhaltet den schwächeren oberen Ast des N. oculomotorius, den N. nasociliaris sowie den N. infratrochlearis (7).

3. Schicht: Die dritte und tiefste Schicht beinhaltet den stärkeren unteren Ast des N. oculomotorius und den N. abducens, die beide dem N. opticus entlang verlaufen (7).

1.2.3.4 Ganglion ciliare

Dieses kleine Ganglion liegt ca. 2cm hinter dem Augapfel, lateral des N. opticus. Jedoch ist es nicht immer vorhanden. Hier werden parasympatische Fasern des N. oculomotorius auf das postganglionäre Neuron umgeschaltet und versorgen den M. ciliaris sowie den M. sphincter pupillae. Weiters beinhaltet das Ganglion sensible Fasern sowie sympatische Fasern, die ohne Umschaltung zum M. dilatator pupillae ziehen (7).

1.3 Klinische Manifestationen der endokrinen Orbitopathie, deren Differentialdiagnostik und Therapie

In diesem Kapitel werden Symptome, Befunde, Differentialdiagnosen und Möglichkeiten der Therapie anhand der klinischen Hauptmanifestationen der EO besprochen.

Man kann fünf klinische Hauptmanifestationen der endokrinen Orbitopathie unterscheiden: Exophthalmus, Lidretraktion, Optikusneuropathie, restriktive Myopathie und Weichteilbeteiligung (8). Bei der Entwicklung des Krankheitsbildes der endokrinen Orbitopathie werden zwei Stadien unterschieden (8):

Das kongestive (entzündliche) Stadium: Hier sind die Augen rot, durch Inflammation und konjunktivale Vasodilatation, und schmerzhaft, durch einen Muskeldehnungsschmerz (8, 9). Weitere Charakteristika des akut entzündlichen Stadiums sind Lidödem, Chemose, Bewegungseinschränkungen und Sehstörungen (9). Häufig geht es innerhalb von drei Jahren in eine Remission über und nur in etwa jeder Zehnte Patient entwickelt ernste langfristige Augenprobleme (8).

Das fibrotische Stadium: Die Augen sind hier weiß, jedoch kann eine schmerzlose Störung der Augenbewegung bestehen (8). Die Schwierigkeit liegt in der Differenzierung zwischen dem Akutstadium und den Übergang in das chronisch fibrotische Stadium (9).

1.3.1 Exophthalmus

Exophthalmus ist die Bezeichnung für ein übermäßiges Hervortreten des Bulbus (Protrusio bulbi) aus der Orbita. Meist wird die Protrusio durch retroorbitale Läsionen verursacht, seltener durch eine flache Orbita. Der Exophthalmus kann axial, unilateral oder bilateral, symmetrisch oder asymmetrisch sein und präsentiert sich häufig permanent. Durch einen ausgeprägten Exophthalmus kann es zu einer Verhinderung des Lidschlusses kommen, was wiederum zu einer Expositionskeratopathie, einem Hornhautulkus und einer Infektion führen kann (8). Die Irritationen der Hornhaut werden in der Spaltlampe als Stippchen sichtbar und können im schlimmsten Fall zu einem Ulkus oder gar einer Hornhautperforation führen (9). Durch einen Exophthalmus kann es zu einer Sicca-Symptomatik, d.h. zu einem trockenen Auge durch verminderte Benetzung und vermehrte Exposition kommen. Dies begünstigt Irritationen der Hornhaut und kann beispielsweise zu vermehrten Sehstörungen und zu einem erhöhten Risiko von entzündlichen Hornhautreaktionen führen (10). Dies wird aber bei der Beschreibung des NOSPECS-Schema noch etwas detaillierter beschrieben (siehe S. 28).

Bei der Beurteilung eines Exophthalmus ist schon beim ersten Anblick auf die Richtung und das Ausmaß der Protrusio zu achten. So kann die Richtung des Exophthalmus bereits erste Hinweise auf die mögliche Ursache und Lokalisation der Läsion geben. Beispielsweise wird eine Läsion innerhalb des Muskelkonus eher zu einem axialen bzw. eine extrakonale Läsion eher zu einem exzentrischen Exophthalmus führen. Das Ausmaß des Exophthalmus kann am besten mit einem Hertel-Exophthalmometer gemessen werden. Dabei gelten Werte über 20mm bzw. Unterschiede von über 2mm zwischen beiden Augen, gänzlich unabhängig vom absoluten Wert, als verdächtig. Grob lässt sich ein Exophthalmus in leicht (21-23mm), moderat (24-27mm) und schwer (>27mm) unterteilen (8).

Zu unterscheiden ist der „echte“ **Exophthalmus** vom **Pseudoexophthalmus**, bei dem beispielsweise durch eine Asymmetrie des Gesichts, eine ausgeprägte ipsilaterale Bulbusvergrößerung, eine ipsilaterale Lidretraktion oder einen kontralateralen Enophthalmus ein falscher Eindruck eines Exophthalmus entstehen kann (8).

Hertel-Exophthalmometer: Mit dem Hertel-Exophthalmometer wird der Abstand zwischen dem seitlichen Orbitarand und dem Hornhautscheitelpunkt gemessen. Der Hornhautscheitelpunkt ist dabei in einem Spiegel zu sehen und der Abstand an einer Skala abzulesen (8). Eine Protrusio bulbi ist mit dem Hertel-Exophthalmometer auf +/- 1mm genau messbar (11). Die Hertel-Messung wird dabei nicht nur verwendet um Absolutwerte zu gewinnen, sondern auch zur Gewinnung von relativen Vergleichswerten zum Zwecke einer Verlaufskontrolle und zum Seitenvergleich (9).

1.3.1.1 Differentialdiagnostik

Bei der Differentialdiagnostik des Exophthalmus sind auch epidemiologische Informationen und das Altersspektrum der Erkrankungen zu berücksichtigen. So werden im Kindesalter überwiegend entwicklungsbedingte bzw. neoplastische und entzündliche (infektiöse) Orbitaveränderungen die Ursache eines Exophthalmus sein. Hingegen überwiegen im Erwachsenenalter die Autoimmunerkrankungen, im Besonderen das Krankheitsbild der Endokrinen Orbitopathie (10).

Primär ist die Unterscheidung zwischen Exophthalmus, Pseudoexophthalmus und einem kontralateralen Enophthalmus sicherzustellen. Hat man nun einen echten Exophthalmus verifiziert und von einem Pseudoexophthalmus und einem kontralateralen Enophthalmus auseinandergehalten, so muss man in weiterer Folge den Exophthalmus mit und den Exophthalmus ohne Lidretraktion voneinander unterscheiden. Besteht eine Lidretraktion, so besteht beim Patienten/bei der Patientin mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Endokrine Orbitopathie. Besteht keine Lidretraktion muss mit der weiterführenden Diagnostik differenziert werden, ob und um welche orbitale Raumforderung es sich handelt (10).

Hat man es nun mit einer orbitalen Raumforderung zu tun, ist wiederum eine intrakonale Raumforderung von einer extrakonalen Raumforderung zu trennen. Eine intrakonale Raumforderung kann beispielsweise ein Sehnerventumor, ein primärer Tumor wie ein Hämangiom oder eine Metastase sein. Handelt es sich um eine extrakonale Raumforderung, so unterscheidet man zwischen einer Raumforderung der oberen Orbita, wie z.B. im Bereich der Tränendrüse, einer Raumforderung der unteren Orbita, einer Raumforderung der medialen Orbita, z.B. aufgrund von Veränderungen im Bereich der Nasennebenhöhlen oder der Tränenwege und einer Raumforderung der lateralen Orbita (10).

Hat man es mit keiner Raumforderung im eigentlichen Sinn zu tun, da sich in der bildgebenden Diagnostik keine scharf abgrenzbare Raumforderung gezeigt hat, so ergeben sich einige Differentialdiagnosen die ebenfalls einen Exophthalmus bedingen können (10):

In vielen Fällen handelt es sich um einen orbitalen entzündlichen Pseudotumor, der meistens im höheren Lebensalter auftritt und starke Schmerzen, Beweglichkeitseinschränkung, Bindehautchemosis und einen Exophthalmus verursacht. Charakteristisch ist, dass man hier keine deutlich abgrenzbare Raumforderung findet, sondern eine diffuse Infiltration des orbitalen Gewebes, wobei einzelne Strukturen, wie beispielsweise die Augenmuskeln oder die Sklera, mehr betroffen sein können als andere (10).

Zu den entzündlichen Erkrankungen der Orbita zählen weiters auch die infektiösen Orbitaerkrankungen, wie z.B. die Orbitaphlegmone. Überwiegend handelt es sich hierbei um Entzündungen die im Rahmen von Nasennebenhöhlenerkrankungen oder auch Verletzungen auftreten (10).

Ohne es mit einer Raumforderung zu tun zu haben kann es sich auch um einen vaskulären Exophthalmus handeln. Dieser kann beispielsweise durch eine Thrombose der V. ophthalmica superior, eine orbitale Varix sowie eine Karotis-Sinus-cavernosus-Fistel verursacht werden (10).

Da es im Zuge des Exophthalmus durch eine übermäßige Oberflächenexposition zu einem trockenen Auge kommen kann (10) wird hier zusätzlich die **Differentialdiagnostik des trockenen Auge** besprochen:

Das trockene Auge kann Veränderungen der Epithelstruktur, erhöhte Osmolarität des Tränenfilms und entzündliche Reaktionen der Augenoberfläche zur Folge haben (19).

Die Ursachen für ein trockenes Auge kann man grob durch zwei Mechanismen erklären. Einerseits durch vermindertes Tränenvolumen, andererseits durch vermehrte Austrocknung bei ausreichendem Volumen (10).

Zu den Erkrankungen mit vermindertem Tränenvolumen zählen das Sjögren-Syndrom, sowie Erkrankungen der Tränendrüse, Narbenprozesse der Bindehaut oder reflexbedingte neurosensible Störungen (10).

Zur vermehrten Austrocknung bei ausreichendem Volumen kann es bei Störungen der Fettsekretion kommen, sowie durch lidbedingte Ursachen wie vor allem die altersbedingt verminderte Blinkfrequenz, durch kontaktlinsenbedingte Störungen sowie durch übermäßige Oberflächenexposition, beim malignen Exophthalmus, Lagophthalmus, nach Traumata sowie bei extremen klimatischen Bedingungen (10).

1.3.1.2 Therapie des Exophthalmus

Die Frage nach der richtigen Therapie wird kontrovers diskutiert. Einerseits wird von einigen ExpertInnen eine frühe chirurgische Dekompression bevorzugt, doch gibt es andererseits manche ExpertInnen, die erst dann eine Operation als indiziert betrachten, wenn nichtinvasive Methoden keine Wirkung zeigen oder von vornherein unangebracht sind (8).

Systemische Steroide: Diese können während der kongestiven Phase eines rasch progressiven und schmerzhaften Exophthalmus verabreicht werden, sofern keine Kontraindikationen gegeben sind, wie beispielsweise eine Tuberkulose oder ein peptisches Ulkus (8).

Lange Zeit wurden orale Glukocorticoide als medikamentöse Therapie einer EO verwendet. Die Anfangsdosis betrug dabei 40-100mg/d. Für eine Gesamtdosis von 2-6g dauerte die Therapie 10-24 Wochen (12). Aber die Analyse der aktuellen Studienergebnisse beweist, dass die intravenöse Gabe der Glukocorticoide der oralen Gabe deutlich überlegen ist (13, 14). In der größten Studie bezüglich der Wirksamkeit intravenöser Glukocorticoide erhielten die PatientInnen entweder **Prednisolon** oder **Methylprednisolon**, wobei beide Medikamente eine sehr gute Wirksamkeit zeigten. **Prednisolon** wurde dabei mit einer Anfangsdosis von 100mg/d verabreicht, wobei die Dosis in wöchentlichen Intervallen um 10mg/d reduziert wurde. Die Gesamtdosis betrug 4g. **Methylprednisolon** wurde mit einer Dosis von 500mg/Woche innerhalb der ersten sechs Wochen, und 250mg/Woche innerhalb der nächsten sechs Wochen, für eine Gesamtdosis von 4,5g verabreicht. Mit dieser Therapie wurde beim Großteil der PatientInnen eine massive Verbesserung der Lebensqualität erreicht (14).

Bestrahlung: Sie kann entweder zusätzlich zur Steroidtherapie oder als Alternative bei vorhandenen Kontraindikationen für Steroide oder deren Ineffektivität, angewandt werden. Hier zeigt sich meist innerhalb von sechs Wochen eine erste positive Reaktion, wobei der maximale Besserungsgrad in etwa nach vier Monaten erreicht wird (8).

Kombinationstherapie: Wie bereits oben angeführt kann die Bestrahlungstherapie auch in Kombination mit einer medikamentösen Therapie angewandt werden. So kann beispielsweise die Kombination mit Azathioprin und niedrig dosiertem Prednisolon effektiver sein als eine Bestrahlung oder eine medikamentöse Therapie allein. Weiters zeigt auch die Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab gute Ergebnisse (8).

Chirurgische Dekompression: Sie dient entweder als primäre Therapie, oder auch als ultima ratio, wenn nichtinvasive Methoden bereits versagt haben. Ein Beispiel eines Anwendungsbereiches wäre ein kosmetisch inakzeptabler Exophthalmus in einer inaktiven Phase. Ziel der Dekompression ist es das Orbitavolumen zu erhöhen. Dies wird mit der teilweisen Entfernung der knöchernen Orbitawände und gegebenenfalls auch mit der Entfernung von orbitalem Fettgewebe erreicht. Durch das erhöhte Volumenangebot verlagert sich der Bulbus wieder weiter nach hinten. Man unterscheidet die Möglichkeiten der Dekompression anhand der Anzahl der entfernten Orbitawände (8):

Eine Wand: Wird bei der Dekompression eine Wand, meist tief lateral, entfernt, kann man den Exophthalmus um ca. 4-5mm reduzieren und hält das Risiko für eine postoperative Diplopie tief (8).

Zwei Wände: Entfernt man zwei Wände der Orbita, meist gleichmäßig medial und lateral, erreicht man bezüglich der Exophthalmusreduktion einen noch größeren Effekt, erhöht aber gleichzeitig das postoperative Diploperisiko (8).

Drei Wände: Hierbei werden zur Dekompression drei Orbitawände entfernt, wobei im Gegensatz zur Zweiwandentfernung der Orbitaboden miteinbezogen wird.

So kann eine Reduktion des Exophthalmus um 6-10mm erreicht werden, jedoch besteht ein erhöhtes Risiko, dass der Bulbus nach unten absinkt, der N. infraorbitalis beschädigt wird oder dass es zu einer Diplopie kommt (8).

Vier Wände: In Extremfällen eines Exophthalmus kann eine zusätzliche Entfernung eines Teils des Orbitadaches erforderlich werden (8).

Meistens wird für derartige Operationen ein externer Zugang gewählt, jedoch können die mediale Wand und der mediale Anteil des Orbitabodens auch endoskopisch erreicht werden (8).

Ergänzend sei hier, auch vorweg für die Therapie der Lidretraktion und der Motilitätsstörungen, erwähnt, dass bei der Analyse der Wirksamkeit jeglicher therapeutischer Maßnahmen die Spontanremissionsrate nach Horst (36) von 60% bei der Lidretraktion, 40% bei Motilitätsstörungen und 10% beim Exophthalmus erschwerend mit zu berücksichtigen sind (9).

1.3.2 Lidretraktion

Normalerweise befindet sich der Oberlidrand in etwa 2mm unterhalb des oberen Limbus. Befindet sich nun der Lidrand auf der Höhe des oberen Limbus oder gar darüber, sodass die Sklera sichtbar wird, besteht der dringende Verdacht auf eine Lidretraktion. Der Unterlidrand befindet sich im Normalfall auf Höhe des unteren Limbus. Folgedessen ist eine sichtbare Sklera im Bereich des unteren Limbus ein Hinweis für eine Unterlidretraktion. Lidretraktionen können immer isoliert oder gemeinsam mit einem Exophthalmus, welcher die Retraktion zusätzlich verstärkt, auftreten (8).

Die 3 klinisch wichtigen Zeichen bei einer Lidretraktion:

- 1. Dalrymple-Zeichen:** Hierbei kommt es zu einer Lidretraktion in Primärposition (8).
- 2. Kocher-Zeichen:** Ist charakterisiert durch einen starren, ängstlich wirkenden Blick, der wenn der Patient/die Patientin versucht zu fixieren, besonders deutlich wird (8).
- 3. Graefe-Zeichen:** Hier kommt es zu einem verzögerten Absinken des Oberlids beim Abblick (8).

Bei in etwa 50% aller PatientInnen mit Basedow-Krankheit kann man eine Retraktion der Ober- und Unterlider beobachten (8). Als Ursache kommen folgende Gründe in Frage:

Eine fibrotische Kontraktur: Diese kann sowohl den Levator als auch den Rectus inferior betreffen, wobei zu 60-70% eine Infiltration des M. rectus inferior zu finden ist (8, 9). Der M. rectus inf. kann über seinen kapsulopalpebralen Anteil eine Retraktion des Unterlids verursachen. In Verbindung mit Adhäsionen mit den über ihm liegenden Orbitageweben, verursacht die fibrotische Kontraktur des Levators eine Oberlidretraktion, die sich beim Abblick am stärksten ausgeprägt präsentiert (8). Diese, durch Infiltration des Oberlidhebers verursachte Oberlidretraktion, wird auch als „echte“ Oberlidretraktion bezeichnet (9).

Eine sekundäre Überfunktion des Levator-Rectus-superior-Komplexes: Diese ist als Reaktion auf eine Hypotropie zu verstehen, welche durch eine Fibrose und Einengung des Rectus inferior entsteht. Sie ist charakterisiert durch eine Zunahme der Lidretraktion vom Abblick zum Aufblick (8). Diese, durch die Hebungseinschränkung verursachte Oberlidretraktion, wird auch als Pseudooberlidretraktion bezeichnet und ist von der „echten“ Oberlidretraktion zu unterscheiden (9). Analog dazu kann es, als Folge einer sekundären Überfunktion des Rectus inferior, primär verursacht durch eine Fibrose des Rectus superior, zu einer Retraktion des Unterlids kommen (8).

Eine humoral induzierte Überfunktion des Müller-Muskels: Sie ist eine Folge des erhöhten Schilddrüsenhormonspiegels, die eine Sympathikusüberfunktion bedingt, welche wiederum die Überfunktion des Müller-Muskels zur Folge hat. Gestützt wird diese Hypothese dadurch, dass manchmal ein Rückgang der Lidretraktion unter lokal sympatholytischer Medikation, wie beispielsweise Guanethidin, beobachtet werden kann. Fehlende Pupillenerweiterung und die Tatsache, dass eine Lidretraktion auch ohne eine Hyperthyreose beobachtet wird, sprechen allerdings gegen diese Hypothese (8).

1.3.2.1 Differentialdiagnostik

Eine Lidretraktion kann endokrine, neurogene, mechanische, kongenitale und idiopathische Ursachen haben. Das Marcus-Gunn-Syndrom, das Parinaud-Syndrom, das Sonnenuntergangsphänomen sowie das Parkinson-Syndrom sind Beispiele für Differentialdiagnosen mit neurogener Ursache. Mechanisch kann es beispielsweise durch eine Vernarbung der Oberlidhaut oder einer chirurgischen Überkorrektur einer Ptosis, zu einer Retraktion des Oberlids kommen. Beispiele für Differentialdiagnosen mit kongenitaler Ursache sind das Duane-Retraktions-Syndrom, das Down-Syndrom oder ein vorübergehender „Eye-Popping“-Reflex bei gesunden Kinder (8).

1.3.2.2 Therapie der Lidretraktion

Eine leichte Form der Lidretraktion bessert sich sehr häufig spontan und benötigt daher keinerlei Therapie. Behandelt man grundlegend die bestehende Hyperthyreose, kann sich das selbstverständlich positiv auf den Rückgang der Lidretraktion auswirken. Zieht man einen chirurgischen Eingriff, zur Reduktion der Größe der vertikalen Lidspalte in Betracht, so ist darauf zu achten, dass der Eingriff sowohl nur bei einer signifikanten, aber stabilen Lidretraktion, als auch erst nach der Behandlung von Exophthalmus und Strabismus, durchzuführen ist. Operationen bei endokriner Orbitopathie erfolgen grundsätzlich in der Reihenfolge Orbita, extraokularer Muskelapparat und Lid. Dem liegt zugrunde, dass die Orbitadekompression sowohl die Beweglichkeit der Augen als auch die Lidposition beeinflussen und gleichermaßen auch die Operation eines extraokulären Augenmuskels die Lidposition beeinflussen kann (8).

Hauptverfahren bei Lidretraktion:

Müllerotomie: Hierbei wird der Müller-Muskel abgelöst. Dieses Verfahren kann unter Umständen bei leichten Lidretraktionen angewandt werden. In schwereren Fällen kann man sich zusätzlich dazu einer Rücklagerung/Ablösung der Levatoraponeurose und der Stützbänder des oberen Fornix bedienen (8).

Rücklagerung der Unterlidretraktoren: Dieses Verfahren kann mit oder ohne Transplantat aus dem harten Gaumen, wenn die Unterlidretraktion mehr als 2mm beträgt, durchgeführt werden (8).

Botulinumtoxin-Injektion: Sie ist als temporäre Maßnahme für PatientInnen, die auf eine entgeltliche Korrektur warten, zu sehen. Die Injektion ist dabei auf die Levatoraponeurose und den Müller-Muskel gerichtet (8).

1.3.3 Kompressive Optikusneuropathie

Eine sehr schwere Komplikation der Endokrinen Orbitopathie ist die Optikusneuropathie. Sie tritt jedoch nur in geringer Häufigkeit auf (8). Die aktuelle Literatur beschreibt, dass nur in etwa 3% der EO-Patienten eine EO-bedingte Optikusneuropathie erleiden (15). Durch gestaute und vergrößerte gerade Augenmuskeln kommt es zur Kompression des N. opticus oder seiner blutversorgenden Gefäße in der Orbitaspitze. Eine Kompression dieser Art kann sowohl mit als auch ohne einen Exophthalmus beobachtet werden und kann in weiterer Folge zu einer schweren, permanenten, aber vermeidbaren Sehverschlechterung führen (8).

1.3.3.1 Optikusatrophie

Die Optikusatrophie ist ein möglicher Endzustand von Augenerkrankungen mit Beteiligung des Sehnerven, im Zuge dessen es zu einer massiven Sehminderung, bis hin zur Erblindung kommen kann (16). Die Optikusatrophie ist ein Gewebeschwund (Atrophie) des Nervus opticus. Sie betrifft die Nervenfasern und/oder die oligodendrozytären Myelinscheiden. Die Atrophie des N. opticus entsteht durch eine Schädigung des dritten Neurons der Sehbahn, in Folge dessen es zu einer Degeneration von Markscheiden und Axonen kommt (17). Abhängig von der Ursache, die der Schädigung zu Grunde liegt, betrifft diese entweder einen oder beide Sehnerven (18). Die Ursachen dafür können vielfältig sein und erstrecken sich von toxischen Schädigungen oder Traumata, über Durchblutungsstörungen bis hin zu Druckschädigungen aufgrund raumfordernder Prozesse im retrobulbären Raum (17). Dem geht in vielen Fällen eine Papillenschwellung voraus (8). Ist der Zustand der Optikusatrophie erreicht, dann präsentiert sich der Sehnervenkopf blass und wachsgelb (16). Eine Optikusatrophie führt zu Sehbeeinträchtigungen in unterschiedlichem Ausmaß.

Ähnlich wie schon während einer Optikusneuropathie, die sich noch nicht im Endzustand befindet, kann die Optikusatrophie zu Zentral- und Zentrozökalskotomen, Gesichtsfelddefekten, Störungen des Kontrast- und Farbsehens und reduzierte Sehschärfe führen (19). Um die Diagnose der Optikusatrophie stellen zu können werden unterschiedliche Verfahren, wie beispielsweise die Perimetrie, die Funduskopie, die HRT, Visuell Evozierte Potentiale (VEP) oder die Optische Kohärenztomographie angewandt. Welche Therapie am besten angewandt werden sollte, entscheidet die entsprechende Grunderkrankung die zur Optikusatrophie geführt hat (19, 20).

1.3.3.1.1 Differentialdiagnostik

Es kann zwischen einer primären, vom Sehnerven selbst ausgehenden, und einer sekundären Erkrankungsform unterschieden werden. Differentialdiagnostisch sind beim Auftreten einer Optikusatrophie folgende Ursachen von Wichtigkeit (10):

Handelt es sich um eine primäre Optikusatrophie, so beruhen deren Ursachen auf einer hereditären Fehlfunktion subzellulärer Strukturen, wie beispielsweise bei den Mukopolysaccharidosen Typ II (Hunter-Syndrom), Typ III (Sanfilippo-Syndrom) und der Leberschen hereditären Optikusatrophie (10).

Sekundäre Optikusatrophien hingegen entstehen aufgrund von entzündlichen oder kompressionsbedingten Vorgängen, die Störungen des Nervengewebes zur Folge haben. Diese können die Papilla nervi optici betreffen oder auch den extraokulären Verlauf des Nerven. Bezüglich Ersterem können ein erhöhter Augeninnendruck, sowie eine in der Regel bilaterale Stauungspapille Ursachen einer Degeneration des Sehnervenkopfes sein. Bezüglich Zweiterem können beispielsweise Phlegmone oder Tumore der Orbita, sowie Raumforderungen der vorderen Schädelgrube eine äußere Kompression des Sehnerven hervorrufen (10). Optikusgliome, Optikuscheidenmeningeome und Lymphome stellen die häufigsten, den N. optikus betreffenden intrakonalen Pathologien dar. Seltener sind intrakonal auch Kavernome, Neurinome oder Metastasen zu finden (21).

Die Ursache für die Optikusatrophie lässt sich nicht alleine durch Betrachtung des Sehnervenkopfes herausfinden, da die Optikusatrophien trotz unterschiedlicher Genese keine unterschiedlichen Bilder der Papille abgeben, sondern muss durch eine Reihe von Zusatzbefunden herausgefunden werden (10).

1.3.3.2 Therapie der kompressiven Optikusneuropathie

Die kompressive Optikusneuropathie im Rahmen einer EO kann in verschiedenen Kombinationen mit hochdosierten Corticosteroiden, orbitaler Radiotherapie oder operativer Dekompression effektiv therapiert werden. Wenn man zur Therapie Corticosteroide alleine verwendet ist in aller Regel eine Langzeittherapie von Nöten, um einem potenziellen Rückfall vorzubeugen (22, 23). Allerdings ist die Monotherapie mit Corticosteroiden durch ihre systemischen Nebenwirkungen limitiert. Als Kombinationstherapie wird die orbitale Radiotherapie zusammen mit den Corticosteroiden angewandt, um der Optikusneuropathie entgegenzuwirken (24-26). Wenn die medikamentöse Therapie nicht anspricht oder kontraindiziert ist, sollte eine chirurgische Dekompression durchgeführt werden, um eine Druckentlastung des Sehnerven zu bewirken (27-30).

1.3.4 Strabismus

30-50% der PatientInnen mit endokriner Orbitopathie entwickeln eine Ophthalmoplegie. Diese kann unter Umständen permanent sein. Eine Ophthalmoplegie ist ein Überbegriff für die Lähmung intra- oder extraokularer Augenmuskeln. Im Zusammenhang mit der EO spricht man hauptsächlich von der Lähmung der extraokularen Augenmuskeln, die als Folge einer orbitalen Raumforderung oder als Folge einer restriktiven Myopathie entstehen kann. Die Augenbeweglichkeit ist anfangs durch ein entzündliches Ödem und in weiterer Folge durch eine Fibrose stark eingeschränkt. Weiters kann durch die Fibrose, beispielsweise des Rectus inferior, der intraokulare Druck bei Aufblick ansteigen, da es zur Kompression des Bulbus kommt. Man unterscheidet vier verschiedene Motilitätsstörungen, welche nachfolgend in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit aufgelistet sind (8):

Hebungsdefizit: Es ist die Folge der fibrotischen Kontraktur des Rectus inferior und kann eine Lähmung des Rectus superior vortäuschen (8).

Abduktionsdefizit: Dies ist die Folge einer Fibrose des Rectus medialis und kann eine Abduzensparese vortäuschen (8).

Senkungsdefizit: Das Senkungsdefizit ist auf eine Fibrose des Rectus superior zurückzuführen und kann eine Lähmung des Rectus inferior vortäuschen (8).

Adduktionsdefizit: Es entsteht durch eine Fibrose des Rectus lateralis und kann eine Lähmung des Rectus medialis vortäuschen (8).

1.3.4.1 Diplopie

Als pathologische Diplopie wird die simultane Wahrnehmung zweier Bilder in verschiedenen Positionen bezeichnet, welche dadurch entsteht, dass Bilder desselben Objekts auf nicht korrespondierende Netzhautstellen fallen. Sie kann bei Esotropie homonym (ungekreuzt) sein bzw. bei Exotropie heteronym (gekreuzt). Der Patient/die Patientin entwickelt, um eine Diplopie zu vermeiden, entweder eine periphere Suppression am schielenden Auge oder eine anormale Netzhautkorrespondenz (8).

Motilitätstest: Er ist eine Untersuchung von Augenbewegungen, die aus der Beobachtung der Folgebewegungen in allen Blickrichtungen und der anschließenden Sakkaden besteht. Er wird bei einer Motilitätseinschränkung eines oder beider Augen angewandt. Meist wird dafür eine Stablampe verwendet (8).

Weiters werden der Nahpunkt der Konvergenz, der nächste Punkt, an dem die Augen noch die binokulare Fixation halten können, und der Nahpunkt der Akkomodation, der nächste Punkt an dem die Augen noch fokussieren können, untersucht, die beide mit dem RAF-Messgerät bestimmt werden können (8). Ein Konvergenzdefizit beschreibt z.B. das Möbius-Zeichen, das durch eine beginnende entzündliche Infiltration des M. rectus medialis zustande kommt (9). Auch die Harmswand steht dem Ophthalmologen zum Test der Augenmotilität zur Verfügung (8).

Cover-Test: Der Abdeck-Test dient zur Feststellung einer Heterotropie. Dabei fixiert der Patient/die Patientin zunächst geradeaus ein Zielobjekt. Wird nun beispielsweise am rechten Auge eine Abweichung erwartet wird das linke Auge abgedeckt und jede Fixierbewegung des rechten Auges notiert. Ist keine Einstellbewegung zu beobachten dann spricht das für eine Orthotropie und Heterotropie am linken Auge.

Bei einer Exotropie führt die Fixationsaufnahme des rechten Auges zu einer Adduktion. Bei einer Esotropie hingegen kann man eine Abduktion des rechten Auges beobachten. Beobachtet man eine Einstellbewegung des rechten Auges nach unten ist das ein Zeichen einer Hypertropie rechts. Eine Einstellbewegung nach oben ist ein Zeichen für eine Hypotropie des rechten Auges. Anschließend wird der Test am anderen Auge wiederholt. Der Cover-Test wird zumeist direkt mit dem Uncover-Test verbunden. In weiterer Folge kann auch noch der alternierende Cover-Test und der Prismen-Cover-Test angewandt werden (8).

Rotglastest (Maddox-Stäbchen-Test): Die Maddox-Stäbchen verwandeln einen weißen Lichtpunkt in rote Streifen. Sie bestehen aus fusionierten, zylindrischen, roten Glasstäbchen, die die Eigenschaft haben einen Lichtstreifen zu erzeugen, der im rechten Winkel auf die Längsachse der Stäbchen steht (8).

Die Durchführung des Tests erfolgt folgendermaßen: Die roten Stäbchen werden mit einer Brille z.B. vor dem rechten Auge plaziert. Da der rote Streifen nicht mit dem unveränderten weißen Punkt fusioniert werden kann, kommt es zu einer Dissoziation der beiden Augen. Um das Ausmaß der Dissoziation zu quantifizieren werden Prismen zur Überlagerung der beiden Bilder angewandt wobei die Basis des Prismas in die entgegengesetzte Richtung der Abweichung gerichtet wird. Mit dieser Methode können horizontale und vertikale Abweichungen gemessen werden. Die Limitation des Tests besteht in seiner Unfähigkeit eine Phorie von einer Tropie unterscheiden zu können (8).

1.3.4.1.1 Differentialdiagnostik

Differentialdiagnostisch sind Doppelbilder von großer Bedeutung, da sie sowohl Zeichen einer relativ harmlosen Störung sein können, als auch Zeichen einer schwerwiegenden Veränderung, wie beispielsweise einem Gehirntumor. Aus diesem Grund ist eine rasche und exakte Abklärung der Symptomatik unerlässlich (10).

Grob differentialdiagnostisch muss man die monokulare von der binokularen Diplopie unterscheiden. Dies fällt in der Regel relativ leicht indem man ein Auge abdeckt. Besteht die Doppelbildwahrnehmung immer noch, so handelt es sich um eine monokulare Diplopie. Dessen Ursachen können entweder zentral oder okulär lokalisiert sein.

Zentrale Ursachen für eine Diplopie können beispielsweise eine Enzephalitis, degenerative Erkrankungen, Durchblutungsstörungen oder psychogene Störungen sein. Ist die Ursache okulär lokalisiert, so muss man weiter zwischen spontanen, wie makulären und lentogenen Ursachen oder Astigmatismus, und traumatischen Ursachen, wie Iridodialyse oder Linsensubluxation unterscheiden. Bezüglich der Endokrinen Orbitopathie ist die monokulare Diplopie differentialdiagnostisch von sehr geringer Bedeutung, da die Diplopie bei der Endokrinen Orbitopathie durch eine Schielstellung und Motilitätsstörung zustande kommt und diese in der Regel bei der monoklaren Diplopie nicht vorkommen (10).

Drei wichtige Differentialdiagnosen bei binokularer Diplopie sind einerseits die dekompensierende Heterophorie, für die die spontan intermittierende, bei Belastung und Ermüdung auftretende Diplopie charakteristisch ist (10). Andererseits der dekompenzierte Strabismus sursoadductorius, für den das spontane, allmähliche Auftreten von Doppelbildern, die durch Neigung des Kopfes auf eine Schulter kompensiert werden können, typisch ist. Und zu guter Letzt die Trochlearisparese, für welche es charakteristisch ist, dass es ohne Anlass, also spontan zum Auftreten einer plötzlichen und ständigen Diplopie kommt (10).

1.3.4.1.2 Therapie der Diplopie

Operationsindikation: „Diplopie in der Primär- oder Leseposition“. Für die Operation ist vorauszusetzen, dass sich die Erkrankung im Ruhestadium befindet und der Schielwinkel seit zumindest 6 Monaten stabil ist. Solange diese Kriterien nicht erfüllt sind, sollte die Diplopie so gut wie möglich mit Prismen gelindert werden (8).

Operationsziel: „Binokulares Einfachsehen in der Primär und Leseposition“. Häufig verhindert eine restriktive Myopathie, die einen inkomitanten Strabismus hervorruft, das Binokularsehen in allen Blickpositionen. Das Blickfeld kann allerdings mit der Zeit aufgrund zunehmender Vergenzen größer werden (8).

Technik: Die häufigste Technik ist die Rücklagerung des fibrosierten Muskels. Bei endokriner Orbitopathie sollte ein gerader Muskel niemals reseziert, sondern lediglich rückgelagert werden (8).

Botulinumtoxin-Injektion: In manchen Fällen kann die Injektion von Botulinumtoxin in den betroffenen Muskel durchaus hilfreich sein (8).

1.3.5 Weichteilbeteiligung

Symptome bei einer Beteiligung des Weichteilgewebes sind Fremdkörpergefühl, Augentränen, retrobulbäre Beschwerden und Photophobie. Befunde können eine epibulbäre Hyperämie sein, die ein empfindliches Zeichen für eine entzündliche Aktivität darstellt. Sie markiert bei einem intensiven fokalen Auftreten die Insertionen der horizontalen Recti. Weiters kann eine periorbitale Schwellung auftreten. Diese entsteht durch ein Ödem mit Infiltration hinter dem Orbitaseptum. Mit ihr können Chemosis und Prolaps des retroseptalen Fetts in die Lider assoziiert sein (8). Eine Chemosis ist ein Bindehautödem bei dem sich überschüssige Flüssigkeit in der Konjunktiva ansammelt. Sie ist typischerweise selbstlimitierend oder kann sehr gut behandelt werden (31). Zudem kann es zu einer Keratokonjunktivitis des oberen Limbus kommen (8).

1.3.5.1 Differentialdiagnostik

Das rote Auge:

Ein rotes Auge ist ein sehr auffallendes Symptom, sowohl für den Patienten/die Patientin selbst als auch für sein/ihr Umfeld. Die Rötung selbst ist immer die Folge einer Hyperämie, jedoch können die Gründe für die Hyperämie überaus vielfältig sein. Schlussendlich ist das rote Auge ein sichtbares Zeichen zahlreicher unterschiedlicher Reaktionen des äußeren Auges (10).

Ursache des roten Auges kann beispielsweise, wie in vielen Fällen von PatientInnen mit Endokriner Orbitopathie, ein trockenes Auge sein, welches, wie nachfolgend noch erläutert wird, seinerseits wiederum durch mehrere Ursachen bedingt sein kann. Weiters können Entzündungen, wie zum Beispiel bei intraokularen Infektionen, Myositis, Vaskulitis oder im Rahmen einer Allergie, sowie toxische Einwirkungen und/oder Verletzungen zu einem roten Auge führen. Differentialdiagnostisch sollte man bei einer Rötung des Auges an die folgenden Krankheitsbilder denken: Glaukomanfall, Skleritis, Episkleritis, Iritis, Keratitis, Konjunktivitis oder Hyposphagma (10).

Konjunktivitiden:

Konjunktivitiden sind eine der häufigsten Erkrankungen in der augenärztlichen Praxis und zeigen sowohl in der akuten als auch in der chronischen Reaktionsform ein einheitliches äußeres Erscheinungsbild. Ätiologisch liegen diesem Erscheinungsbild jedoch vielerlei verschiedene Krankheiten zugrunde (10).

Eine sehr große Zahl an Bindehautentzündungen ist viraler Genese. Charakteristischerweise präsentiert sich eine virale Konjunktivitis mit konjunktivaler Hyperämie, Chemosis, Follikel, einer schleimigen oder serösen Sekretion und mit einer Karunkelschwellung (10).

Bakteriell bedingte Bindehautentzündungen sind ebenfalls sehr häufig, wobei hierbei die akute mukopurulente oder purulente Konjunktivitis, die membranöse oder pseudomembranöse und die chronische mukopurulente Konjunktivitis voneinander unterschieden werden müssen. Diese sind durch starke Hyperämie, Papillen- und Follikelbildung sowie Verklebung der Lider charakterisiert (10).

Die häufigste Erkrankung des Krankheitskomplexes der allergischen Konjunktividen ist die allergische Rhinokonjunktivitis. Auch im Zuge von okulodermalen Erkrankungen kann es zu Konjunktivitiden kommen. Eine weitere wichtige Gruppe sind die Konjunktivitiden bei immunologischen Multiorganerkrankungen. Zum Beispiel kann es bei Kollagenosen wie Lupus erythematodes, Sklerodermie, Polymyositis und Dermatomyositis begleitend zu Entzündungen der Bindehaut kommen. Toxisch bedingte Konjunktivitiden bereiten im Normalfall differentialdiagnostisch keinerlei Probleme, da die Ursache der Bindehautreizung in den allermeisten Fällen anamnestisch eindeutig erhebbbar ist (10).

1.3.5.2 Therapie bei Weichteilbeteiligung

Filmbildner können zum Zwecke der Therapie der Keratokonjunktivitis des oberen Limbus, der Hornhautexposition und des trockenen Auges verwendet werden. Weiters werden lokale entzündungshemmende Wirkstoffe, wie Steroide, NSAIDs oder Ciclosporin häufig empfohlen. Eine Anhebung des Kopfes während des Schlafs zur Reduktion des periorbitalen Ödems, beispielsweise mit mehreren Kopfkissen, kann eine therapieunterstützende Maßnahme sein. Auch ein Augenverband, wiederum während des Schlafs, kann als unterstützende Maßnahme fungieren, um eine Expositionskeratopathie zu lindern (8).

1.4 Pathogenese der endokrinen Orbitopathie und der kompressiven Optikusneuropathie

1.4.1 Thyreotoxikose

Als Thyreotoxikose wird eine Erkrankung bezeichnet, bei der es zu einer exzessiven Sekretion von Schilddrüsenhormonen kommt. Als Synonym dazu wird der Begriff der Hyperthyreose verwendet, wessen häufigste Form die Basedow- Krankheit darstellt. Diese ist eine Autoimmunerkrankung, bei der IgG-Antikörper an TSH (Thyroidea-stimulierendes-Hormon)-Rezeptoren der Schilddrüse binden und auf diese Weise die Sekretion von Schilddrüsenhormonen stimulieren (8).

Präsentation der Thyreotoxikose

Die Thyreotoxikose tritt zumeist im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt auf und präsentiert sich mit Gewichtsverlust bei normalem Appetit, gehäuft auftretendem Stuhlgang, Schwitzen, Hitzeintoleranz, Nervosität, Reizbarkeit, Palpitationen, Schwäche sowie Müdigkeit (8).

1.4.2 Pathogenese der endokrinen Orbitopathie

Nach der anfänglichen Hypothese eines Exophthalmus-produzierenden Faktors aus der Hypophyse, verschob sich nach jüngeren Befunden die Vorstellung des pathogenetischen Prinzips zugunsten immunologischer Prozesse (32). Man geht mittlerweile davon aus, dass die endokrine Orbitopathie eine organspezifische Autoimmunreaktion ist, bei welcher der IgG-Antikörper, folgende Veränderungen bewirkt (8):

Entzündung der extraokulären Muskeln: Diese ist durch eine pleomorphe zelluläre Infiltration in Assoziation mit der vermehrten Sekretion von Glykosaminoglykanen sowie der osmotischen Aufnahme von Wasser charakterisiert. Dabei kommt es zu einer Vergrößerung der Muskeln, in manchen Fällen bis hin zum 8-Fachen des normalen Muskels, was die Gefahr einer Kompression des N. opticus birgt. Anschließend kommt es zur Degeneration der Muskelfasern und im weiteren Verlauf zur Fibrose, welche den Muskel einengt und zu einer restriktiven Myopathie und Diplopie führt (8).

Entzündliche zelluläre Infiltration: Dabei kommt es zur Infiltration des interstitiellen Gewebes, des Orbitafetts und der Tränendrüsen mit Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen und Mastzellen mit Akkumulation von Glykosaminoglykanen und Flüssigkeitsretention. Dies führt, als Folge einer Zunahme des Orbitainhalts, zu einer sekundären Erhöhung des intraorbitalen Drucks. Diese allein kann zu einer weiteren Flüssigkeitsretention in der Orbita führen (8).

Bei genauerer Betrachtung der Pathogenese der EO kommt den Eigenschaften der Fibrozyten für die Entzündungsreaktionen der Orbita eine besondere Bedeutung zu. Dass, wie einleitend bereits genauer beschrieben, ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen der Schilddrüsenüberfunktion und der EO besteht, lässt einen gemeinsamen pathogenetischen Mechanismus vermuten. Im Serum der betroffenen PatientInnen kommen TSH-Rezeptor-Antikörper (TSHR-AK) vor und binden an den TSH-Rezeptor der Thyreozyten. Dadurch führen sie zu einer verstärkten Stimulation der SD-Hormonproduktion (2). Zudem wird das Orbitagewebe vermehrt lymphozytär, mit T-Zellen, und monozytär, mit Makrophagen, infiltriert. Von den Entzündungszellen wird eine Vielzahl von Zytokinen freigesetzt. Dadurch kommt es zur Aktivierung der ortständigen Bindegewebszellen welche zur Glykosaminoglykanproduktion führt. Hierdurch kommt es in weiterer Folge zur Ödembildung, zu einer verstärkten Adipogenese und somit zu einer Volumenzunahme (2). Unter Kulturbedingungen wurde die Fähigkeit der Orbitafibroblasten beobachtet, sich zu reifen Adipozyten differenzieren zu können. Im Rahmen dieser Differenzierung exprimieren die Präadipozyten verstärkt den TSH-Rezeptor, was die Favorisierung des TSH-Rezeptors als Autoantigen in der Orbita unterstützt. Die Erkenntnis über die Rolle des TSH-Rezeptors stützt sich auch auf eine Reihe von Tiermodellen (33, 34).

Auch die Fibrozyten in der Orbita besitzen besondere Eigenschaften, die für die Entzündungsreaktionen in der Augenhöhle eine wichtige Rolle spielen. Die Fibrozyten der Augenhöhle stammen von der Neuralleiste ab, weshalb sie eine hohe phänotypische Plastizität besitzen. Dies könnte möglicherweise die besondere Empfindlichkeit auf die Wirkung inflammatorischer Zytokine erklären. Orbitafibroblasten exprimieren im Gegensatz zu anderen Regionen des Körpers CD40, das man üblicherweise auf der Oberfläche von B-Zellen, Makrophagen und dendritischen Zellen findet.

CD40 bindet an den CD40-Liganden (CD154) von aktivierten T-Zellen. Dadurch wird die Zytokinproduktion, beispielsweise bei Makrophagen, stimuliert. Nun führt die CD40-Ligation bei den Orbitafibroblasten zur Expression von IL6 und IL8, wodurch die Chemotaxis und Einwanderung immunkompetenter Zellen in die Orbita gesteigert werden. Dies führt weiters zur Induktion inflammatorischer Zyklooxygenasen oder zu einer gesteigerten Produktion von Hyaluronsäure. Ein großer Teil der Folgen der CD40-Bindung wird durch die Aktivierung des nuklearen Faktors κ B vermittelt, die gut durch Steroide unterdrückt werden kann. Dies erklärt die gute Wirkung von Glukokortikoiden bei einer EO im aktiven Stadium (35).

Aktuell bezieht sich der Forschungsfokus auf Fettgewebe, Bindegewebszellen und Muskelzellen der Orbita, sowie auf deren Antigene und inflammatorischen Eigenschaften. All das selbstverständlich mit dem Ziel eventuell neue mögliche Therapieansätze zu finden (2).

1.4.3 Pathogenese der kompressiven Optikusneuropathie

Entscheidend für die pathophysiologischen Vorgänge bei einer kompressiven Optikusneuropathie ist die intraneurale Mikrozirkulation. Infolge der Kompression des Sehnerven kommt es zu Gefäßverschlüssen, was eine verschlechterte Blutversorgung des Nervengewebes mit daraus resultierender Ischämie und Anoxämie zur Folge hat. Anschließend kommt es zu einer Störung der Diffusionsbarriere mit einem intraneuronalen Druckanstieg sowie der Ausbildung eines Ödems. Diese Vorgänge sind, wenn die Kompression innerhalb kurzer Zeit beseitigt wird, vollständig reversibel. Eine chronische Kompression des Sehnerven führt jedoch zu morphologischen Veränderungen des Nervengewebes, mit dem Untergang von einzelnen Axonen, Einsprossung von Fibroblasten und zum narbigen Umbau des Epi- und Perineuriums. Daraus resultieren die klinischen Zeichen der Nervenschädigung, wie beispielsweise Visusverlust, Gesichtsfelddefekte oder Dyschromatopsie (36).

1.5 Diagnostik

Bei PatientInnen mit einer beginnenden Schilddrüsenerkrankung kommt dem Ophthalmologen eine besonders bedeutsame Rolle in der Frühdiagnostik zu, da die PatientInnen in vielen Fällen bereits Monate vor dem Bekanntwerden der SD-Erkrankung aufgrund von Augenschmerzen vorstellig werden (9).

Besteht bei einem Patienten/einer Patientin der Verdacht auf das Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie, so erfolgt die klinische Untersuchung des Patienten und in weiterer Folge die Klassifikation des Krankheitsbilds nach dem NOSPECS-Schema (37), anhand der Analyse der klinischen Symptomatik (9). Das NOSPECS-Schema ist eine modifizierte Klassifikationsform des bekannten Werner-Schemas (9). Jedoch ist hier zu erwähnen, dass das NOSPECS-Schema zur Beurteilung des Schweregrads der EO nicht gänzlich unumstritten ist, da sich dessen Anwendung, aufgrund seiner Komplexität möglicherweise nicht 100%ig für den klinischen Alltag empfiehlt (6). Beispielsweise wird das NOSPECS-Schema im Konsensus-Statement der EUGOGO (38), aktuell nicht mehr erwähnt (6).

In der Diagnostik ist vor allem die Unterscheidung zwischen dem akut entzündlichen und dem chronisch fibrotischen Stadium von überaus großer Bedeutung, da dies entscheidende therapeutische Konsequenzen nach sich zieht. Gerade der Übergang zwischen diesen beiden Stadien ist mitunter sehr schwierig zu differenzieren (9). Die akute entzündliche Phase ist im Mittel nach 18-24 Monaten vorüber, d.h. sie ist zeitlich begrenzt (6). Die entzündliche Aktivität lässt sich gut mit dem Clinical Activity Score (CAS) beurteilen, bei dem in erster Linie die Anzahl der zutreffenden Entzündungszeichen dokumentiert wird (6) (siehe S.30).

Um die Aktivität der Entzündung schlussendlich noch besser beurteilen zu können werden neben der klinischen Untersuchung beispielsweise auch der Augenmuskelultraschall, die MRT und die Octreotidszintigraphie zur Diagnostik herangezogen (6, 9). Allerdings haben sich die verhältnismäßig einfachen diagnostischen Kriterien, wie die Analyse der klinischen Zeichen, als zumindest ebenbürtig gegenüber den aufwendigeren bildgebenden Untersuchungsverfahren erwiesen (38).

1.5.1 Das NOSPECS-Schema

Der zeitliche Ablauf der verschiedenen Stadien unterliegt keinerlei Gesetzmäßigkeiten. So können die verschiedenen Symptome, wie beispielsweise eine Optikuskompression mit Visusverlust oder ein Exophthalmus, auch isoliert und zum Schein unabhängig voneinander auftreten (9). Zusätzlich könnte der Untersucher subjektiv noch zwischen geringer (a), mäßiger (b) und schwerer (c) Ausprägung der Symptome im Sinne der Klassifikation nach Grussendorf unterscheiden (39). Die Stadien des NOSPECS-Schemas sind folgende:

Stadium 0: weder Krankheitszeichen noch Symptome

Stadium 1: nur Krankheitszeichen, jedoch keine Symptome

Das Dahrlymple-Zeichen einerseits, sowie das Möbius-Zeichen andererseits sind in diesem Stadium die auffälligsten Zeichen (9).

Stadium 2: leichte Gewebeteilung, Krankheitszeichen und Symptome

In diesem Stadium kommt es aufgrund von klinisch sichtbaren Entzündungszeichen, wie dem Lidödem, der Bindehautchemose und der konjunktivalen Injektion, zunehmend zu Beschwerden wie verstärktem Tränenfluss, Sandgefühl, retrobulbärem Druckgefühl und Lichtscheue (9).

Stadium 3: Proptosis / Exophthalmus

Aufgrund der Infiltration des Fettgewebes und der Muskulatur im retrobulbären Raum kommt es zu einem Exophthalmus mit palpatorisch verringerter Eindrückbarkeit des Bulbus in die Orbita. Die Messung des Exophthalmus erfolgt zur Verlaufsdokumentation und zum Seitenvergleich mittels Hertel-Exophthalmometer. Zum Ausschluss etwaiger anderer Ursachen für den Exophthalmus werden die Ultraschalluntersuchung der Orbita, einschließlich einer Muskeldickenmessung, sowie die CT oder die MRI angewandt. Zudem kann zur Differentialdiagnostik eines nicht-entzündlichen Exophthalmus bei Bedarf eine Octreotidszintigraphie durchgeführt werden (9).

Stadium 4: Beteiligung des extraokularen Muskelapparat

Bei einer Mitbeteiligung der extraokularen Muskeln muss zwischen zwei Phasen unterschieden werden, nämlich zwischen der akut entzündlichen Phase mit Infiltration und der chronisch degenerativen Phase mit Fibrose und fettiger Degeneration. Diese Unterscheidung ist besonders für die therapeutische Entscheidungen wichtig, da sich die Therapie nach der Phase richtet. Am häufigsten (60-70%) tritt durch eine Infiltration des entsprechenden M. rectus inferior, eine Hebungseinschränkung eines oder beider Augen auf. Dabei kommt es durch diese Hebungseinschränkung zu einer Pseudooberlidretraktion, die von einer tatsächlichen Oberlidretraktion, bei Infiltration des M. levator palpebrae, zu unterscheiden ist. Am zweithäufigsten (25%) ist der M. rectus medialis von der Infiltration betroffen, was zu einer eingeschränkten Beweglichkeit des Auges nach außen führt. Die anderen Augenmuskeln sind deutlich seltener betroffen. Zu Doppelbildern kommt es bei der Infiltration der für die horizontalen Bulbusbewegungen verantwortlichen Augenmuskeln. Diese können je nach Ausprägungsgrad nur in den Blicken zur Seite oder auch beim Geradeausblick auftreten. Sind die Augenmuskeln für die vertikalen Bulbusbewegungen betroffen, führt die Infiltration nur dann zu einer Diplopie, wenn sie asymmetrisch ist. Das bedeutet, dass eine fehlende Diplopie eine Infiltration der Augenmuskeln nicht ausschließt und im Zweifelsfall ein Orbita-MRI angeschlossen werden muss (9).

Stadium 5: Hornhautbeteiligung

Durch den Exophthalmus, die verringerte Lidschlagfrequenz, eine potenzielle Tränendrüseninfiltration sowie eine gestörte Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit, kann es beim Patienten zu einem verstärkten Tränenfluss, Brennen, Kratzen sowie zu erhöhter Lichtempfindlichkeit kommen (9). Bei der Betrachtung des Auges mit der Spaltlampe sind bei Hornhautirritationen leichten Schweregrads Stippchen und bei Irritationen mittleren Schweregrads Ulzerationen zu sehen. In schweren Fällen kann es zu Hornhauttrübungen, Nekrosen oder gar einer Hornhautperforation kommen (40).

Stadium 6: Beteiligung des N. optikus und Visusverlust

In diesem Stadium kommt es durch die zunehmende Infiltration des retrobulbären Raums zu einer Kompression des Sehnerven, was beispielsweise durch Veränderungen im Bereich des Kontrastsehens, des Farbsehens (Farbsättigung) und durch Gesichtsfelddefekte erkennbar werden. Die Anwendung von bildgebenden Verfahren ist hier dringend indiziert, da eine Kompression des Sehnerven, aufgrund eines bei längerem Bestehen drohenden irreversiblen Sehverlusts, einen ophthalmologischen Notfall darstellt (9).

1.5.2 Der clinical activity score (CAS)

Der CAS dient zur Objektivierung des Aktivitätsgrads einer EO. Er beinhaltet die Bewertung subjektiver Aktivitätszeichen, objektiver Entzündungszeichen und Zeichen der Progredienz. Für jedes dieser Zeichen wird bei dessen Anwesenheit ein Punkt vergeben, wobei die maximale Punktezahl 10 Punkte beträgt (41):

Die subjektiven Aktivitätszeichen sind Schmerzen oder Druckgefühl hinter dem Bulbus innerhalb der letzten vier Wochen, sowie Schmerzen bei Auf-, Ab- oder Seitenblick innerhalb der letzten vier Wochen (41).

Die objektiven Entzündungszeichen sind Rötung der Augenlider, Schwellung der Augenlider, diffuse Rötung der Konjunktiva in mindestens einem Quadranten, sowie Chemosis oder Karunkelschwellung (41).

Zeichen der Progredienz sind Protrusionszunahme von mehr als 2mm innerhalb der letzten 1-3 Monate, Verminderung der Augenbeweglichkeit in eine beliebige Richtung um mehr als 5° innerhalb der letzten ein bis drei Monate sowie eine Visusminderung um mehr als eine Linie am Snellen-Chart innerhalb der letzten ein bis drei Monate (41).

1.5.3 Untersuchungsmethoden

Für die Diagnostik der endokrinen Orbitopathie stehen allgemeine technische Untersuchungen, wie beispielsweise die Hertel-Messung, und fachophthalmologische Untersuchungen, wie die Tonometrie, Orthoptik und Perimetrie zur Verfügung.

Daneben kommen auch noch aufwendigere Untersuchungsmethoden wie die CT und die MRT (insbesondere STIR-Scans) und die Sonographie zur Anwendung (40). Zusätzlich zur Diagnostik des Ophthalmologen kommt, aufgrund der sehr häufigen Assoziation mit der Hyperthyreose (insbesondere mit dem Mb. Basedow) der Schilddrüsendiagnostik durch den Endokrinologen eine wichtige Rolle zu.

1.5.3.1 Schilddrüsendiagnostik bei Verdacht auf EO:

Bei allen PatientInnen bei denen der Verdacht auf das Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie besteht, ist eine genaue Untersuchung der Schilddrüse indiziert. Zur Schilddrüsendiagnostik gehören eine ausführliche Anamnese, eine klinische Untersuchung, ein Labor und bildgebende Verfahren, wie die Sonographie und die Szintigraphie (40, 42). In besonderen Fällen, wie beispielsweise etwaige Auffälligkeiten in der Sono- oder Szintigraphie, kann zum Ausschluss einer malignen Neoplasie, die Bestimmung von Tumormarkern (Thyreoglobulin, Kalzitonin und CEA) im Serum notwendig sein (43).

Laboruntersuchungen

TSH (Normbereich: 0,4-2,5 mU/l): In der Regel reicht die Bestimmung des TSH basal als Screeningtest aus um eine Schilddrüsenfunktionsstörung auszuschließen. Mit Ausnahme einer Funktionsstörung von Hypophyse/Hypothalamus, ist das TSH basal einer der sensitivsten Laborparameter zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion. Beim Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie ist das TSH basal in den meisten Fällen erniedrigt (40, 42).

Freies Trijodthyronin, fT3 (Normbereich: 2,2-5,5 pg/ml Serum): Bei einer manifesten Hyperthyreose und auch bei Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie ist das fT3 beinahe immer erhöht (42).

Freies Thyroxin, fT4 (Normbereich: 0,6-1,8 ng/dl Serum): Ähnlich wie beim fT3 ist das fT4 in ca. 90% der Hyperthyreosefälle und zumeist auch bei der endokrinen Orbitopathie erhöht. Zu erwähnen ist, dass bei einem erniedrigten basalen TSH eine alleinige Bestimmung des fT4 nicht ausreichend ist, da es auch isolierte fT3-Hyperthyreosen geben kann (42).

Thyreoglobulin-Antikörper (TgAk bzw. Anti-TG): Diese Antikörper sind in ca. 70% der Fälle bei der Hashimoto-Autoimmunthyreoditis erhöht, kommen aber auch beim Mb. Basedow, bei endokriner Orbitopathie und seltener auch bei schilddrüsengesunden Patienten in erhöhten Konzentrationen vor (42).

Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase (anti-TPO-Ak = mikrosomale Ak = MAK): Die Interpretation eines erhöhten Titers erfolgt ähnlich wie beim TgAk, mit dem Unterschied, dass die MAK in ca. 90% der Fälle von Mb. Hashimoto erhöht sind (42). Sowohl TgAk als auch MAK spielen in der Diagnostik der endokrinen Orbitopathie wohl eher eine untergeordnete Rolle.

TSH-Rezeptorautoantikörper (TRAK): Bei Vorliegen einer endokrinen Orbitopathie ist der TRAK positiv. Dabei gilt, dass die EO umso aktiver verläuft, je höher der TRAK-Spiegel ist. Die TRAK stellen somit einen ausgezeichneten Aktivitätsmarker für die endokrine Orbitopathie dar (42). So spricht ein TRAK-Wert im Normbereich oder ein fallender TRAK-Wert für eine inaktive EO (40). Der Lumineszenz-Bioassay für TRAK hat eine Sensitivität von 98% und nennt sich TSAB (thyroidea stimulating antibodies) (42).

Sonographie

Die Sonographie der Schilddrüse wird zur Beurteilung von Lage, Form und Größe der Schilddrüse, sowie zur Beurteilung der Echostruktur und Durchblutung (Farbduplex) herangezogen. Bei einer manifesten Hyperthyreose zeigt sich eine umschriebene oder diffuse Echoarmut, sowie eine Hypervaskularisation im Farbduplex (42).

Szintigraphie

Die Szintigraphie wird ähnlich wie die Sonographie zur Beurteilung der Lage, Form und Größe der Schilddrüse, sowie zusätzlich zum Nachweis von ektopem Schilddrüsengewebe und zur Beurteilung von Schilddrüsenarealen mit vermehrter oder verminderter Stoffwechselaktivität verwendet. Bei der manifesten Hyperthyreose ist das TcU (Technetium Uptake) erhöht (normal: 0,5-2%). Bei einer immunogenen Hyperthyreose zeigt sich in der Szintigraphie eine homogene intensive Radionuklidanreicherung (42).

1.5.3.2 Ophthalmologische Diagnostik

Zusätzlich zur endokrinologischen Diagnostik ist für die Diagnosestellung der endokrinen Orbitopathie in jedem Fall eine ophthalmologische, klinische und häufig auch eine neuroradiologische Untersuchung notwendig. Die Untersuchungen werden interdisziplinär abgestimmt und sollten sich an therapierelevanten Gesichtspunkten orientieren (6).

Bildgebende Verfahren

Bei Vorliegen einer EO haben alle neuroradiologischen Untersuchungen die folgenden bildmorphologischen Charakteristika gemein: Verdickung der extraokularen Augenmuskeln und Zunahme des intra- oder extrakonalen orbitalen Fettgewebes. Dabei wird eine Muskeldicke $> 4\text{mm}$ als pathologisch angesehen (6). Der M. rectus inferior ist am häufigsten betroffen, am zweithäufigsten der M. rectus medialis, gefolgt vom M. rectus superior, dem M. rectus lateralis und zuletzt von den schrägen Augenmuskeln (44).

Computertomographie (CT): Die CT findet vor allem in der Beurteilung der knöchernen Wandstrukturen der Orbita und in der Größenbeurteilung von raumfordernden Prozessen ihre Anwendung. Sie ist vor allem bei Orbitatraumen von großem Nutzen, wird aber auch bei der Diagnostik der endokrinen Orbitopathie eingesetzt. Schlecht geeignet ist die CT jedoch für die Unterscheidung zwischen verschiedenen pathologischen Weichteilraumforderungen, da diese annähernd radiologisch isodens sind (8). Die axiale und koronare Darstellung der Orbitastrukturen sollte, zur exakten Differenzierbarkeit der verschiedenen intraorbitalen Strukturen in einer Schichtdicke von 2-3mm erfolgen (45). Auf die Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels sollte in der Orbitadiagnostik verzichtet werden, auch deshalb weil sie in den allermeisten Fällen ohnehin zu keiner zusätzlichen differentialdiagnostischen Aussage führt (45). Die CT eignet sich zwar zur Verlaufskontrolle der endokrinen Orbitopathie, ist jedoch aufgrund der hohen Strahlenbelastung bei häufigem Wiederholen der Untersuchung mit etwas Vorsicht zu genießen (40). Zur Verlaufskontrolle sind ohnehin meist die klinischen Untersuchungen völlig ausreichend (45).

Magnetresonanztomographie (MRT): Die MRT macht, im Vergleich zur CT, eine weit bessere Beurteilung des Weichteilgewebes und somit auch von pathologischen Weichteilraumforderungen möglich. Sie ist aber aufgrund des größeren Zeit- und Kostenaufwands nicht beliebig oft wiederholbar (8, 40). Sowohl die axiale als auch die koronare Untersuchungsebene sollte in T1- und T2-Gewichtung durchgeführt werden, wobei aufgrund der Verschlechterung des Signal-Rausch-Verhältnisses die Schichtdicke von 3mm nicht unterschritten werden sollte (45). Um die extraokularen Augenmuskeln besser vom umgebenden Fettgewebe abgrenzen zu können, empfiehlt es sich für die T2-gewichteten Sequenzen eine Fettsuppression (FS) zu verwenden (45). Für die Beurteilung der entzündlichen Aktivität bei endokriner Orbitopathie sind Serien von STIR (Short Tau Inversion Recovery)-Scans sehr hilfreich. Sie gilt als die optimale Sequenz zur Aufdeckung von Optikusläsionen im intraorbitalen Raum. Die STIR-Aufnahmen haben ein sehr niedriges Fett-, aber ein hohes Wassersignal. Die Darstellung des N. optikus gelingt am besten in koronaren STIR-Aufnahmen gemeinsam mit koronaren und axialen T1-fettgesättigten Post-Gadolinium-Aufnahmen (8).

Sonographie: Die Sonographie ist für den geübten Untersucher eine sehr gute und einfache Methode, um die Dicke der extraokularen Muskeln und die Reflexivität zu messen, sowie eine Aktivitätsbeurteilung der endokrinen Orbitopathie durchzuführen (40, 46). Die Qualität des Untersuchungsergebnisses hängt leider stark vom Untersucher ab und setzt ein hohes Maß an Erfahrung voraus. Beispielsweise ist für eine korrekte Muskeldickenmessung eine lotrechte Schalleinwirkung von Nöten. Weiters sollte die Bestimmung der Reflexivität im retrobulbären Anteil der extraokularen Muskeln erfolgen, da bei einer Messung im Bereich der Muskelsehnen falsch-hohe Werte herauskommen würden (46). Zudem kann sie angewandt werden um potenzielle andere raumfordernde Prozesse auszuschließen. Ein Vorteil des Ultraschalls gegenüber anderen Untersuchungsverfahren ist die Möglichkeit der beliebigen Wiederholbarkeit dieser Untersuchung (40). Die schlechte Beurteilbarkeit der Orbitaspitze stellt jedoch eine Limitation dieses Untersuchungsverfahrens dar (46).

Farbdoppler-Untersuchung: Die Farbdoppler-Untersuchung kann ebenfalls als Werkzeug verwendet werden um eine EO zu diagnostizieren, sowie deren Aktivität zu beurteilen (47). Mehrere Studien haben bereits den orbitalen Blutfluss bei EO-PatientInnen mit klinisch jeweils unterschiedlichem Erscheinungsbild, untersucht (48, 49, 50, 51). Benning et al. (50) fanden heraus, dass die Blutflussgeschwindigkeit in der A. ophthalmica bei EO-PatientInnen im aktiven Stadium wesentlich höher war als bei der gesunden Kontrollgruppe (50). Die Theorie, dass eine Entzündung innerhalb der Orbita den orbitalen Blutfluss erhöht, bestätigten auch Alp et al (49). Auch Monteiro et al. (52) fanden kürzlich beim Vergleich von Orbitae im entzündlichen Stadium und posttherapeutischen Orbitae signifikante Unterschiede im Blutfluss.

Optische Kohärenztomographie (OCT): Mit Hilfe der Optischen Kohärenztomographie, eine nichtinvasive Untersuchungstechnik, können quantitative und hochauflösende Echtzeit-Aufnahmen von biologischen Geweben erstellt werden. Ein OCT-Bild kann uns Informationen über die Tiefenstruktur von unterschiedlichen Geweben liefern, was sich ansonsten sonst nur mit Hilfe der Histologie bewerkstelligen lässt (53). Die Schnittbilder des OCT, die auch als optische Biopsie bezeichnet werden, sind mit den modernen OCT-Techniken innerhalb weniger Sekunden verfügbar (17, 53). Das große Interesse der Ophthalmologie an dieser Methode erklärt sich durch die große Tiefenauflösung bei der Verwendung von sehr kurzen Kohärenzlängen und bei großem Abstand zwischen Objektiv und untersuchtem Objekt (53). Das Hauptanwendungsgebiet in der Ophthalmologie ist zwar die Beurteilung der Makula- und RNFL-Dicke, doch findet das OCT auch Anwendung in der Beurteilung der Papillen-Parameter, was für die Diagnostik einer Optikusatrophie von Relevanz ist (53). Die OCT-Daten in diesen Anwendungsgebieten besitzen eine hohe Reproduzierbarkeit, welche bereits in einigen Studien evaluiert wurden (17, 54, 55).

Heidelberg-Retina-Tomograph (HRT): Der Heidelberg-Retina-Tomograph basiert auf dem Prinzip der konfokalen Scanning-Laser-Tomographie, welches die Darstellung der dreidimensionalen Topographie des Augenhintergrunds ermöglicht. Bisher lag der Schwerpunkt der Anwendung in der Papillenanalyse im Rahmen der Glaukomdiagnostik.

Die Untersuchungen mittels HRT haben bei einem mittleren Variationskoeffizienten von <10% eine hohe Reproduzierbarkeit, wodurch sich der HRT für eine objektive Verlaufskontrolle von Papillenschwellungen anbietet (56). Aus diesem Grund könnte die HRT-Untersuchung für die Verlaufskontrolle der endokrinen Orbitopathie in Zukunft eine immer größere Rolle spielen.

Nuklearmedizinische Diagnostik

Octreotidszintigraphie: Mit der Octreotidszintigraphie ist eine sehr zuverlässige Beurteilung der Aktivität einer endokrinen Orbitopathie möglich (57). Das zugrunde liegende Prinzip beruht auf die Fähigkeit von radioaktiv markiertem Ocreotid (z.B.: $3\text{mCi }^{111}\text{Indium}$) Somatostatinrezeptor exprimierende Zellen, wie beispielsweise aktivierte T-Lymphozyten, in vivo nachweisen zu können. In etwa 4-5h nach der Applikation des markierten Ocreotids wird eine SPECT (Single photo emission computed tomography)-Rekonstruktion erstellt (57, 58). Bei der Diagnose einer aktiven EO zeigt die Ocreotidszintigraphie eine sehr hohe Sensitivität und ist daher ausgezeichnet für die Differenzierung zwischen einer subakuten und einer chronisch-fibrotischen EO geeignet (58).

2 Risikofaktoren der Optikusneuropathie bei endokriner Orbitopathie

Bei den meisten PatientInnen verläuft die endokrine Orbitopathie (EO) aufgrund ihres selbstlimitierenden Charakters, tendenziell gutartig und meist reicht schon eine konservative Glukokortikoidtherapie völlig aus um eine deutliche Besserung der Symptomatik zu erzielen. Dennoch entwickeln einige wenige PatientInnen eine progressive und schwer verlaufende Ophthalmopathie und benötigen zumindest eine langfristige anti-inflammatorische, oder sogar eine operative Therapie. Wenn es nun möglich wäre die schweren Verläufe der EO besser vorherzusehen, würde dies einige klinische Entscheidungen erleichtern (59).

Um schwere mit einer Optikuskompression einhergehende Verläufe vorhersehen zu können, ist es sicherlich von Vorteil über deren potenzielle Risikofaktoren möglichst genau bescheid zu wissen. Dadurch wäre es möglich, bessere präventivmedizinische Maßnahmen zu setzen. Da anzunehmen ist, dass ein schwerer Verlauf der EO die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Optikusneuropathie stark erhöht, werden in diesem Kapitel zum Teil auch Studienergebnisse bezüglich der Risikofaktoren für die Entwicklung einer EO und deren schweren Verlaufs besprochen.

Im Großteil der bisher durchgeführten Studien wird vor allem das Rauchen als größter Risikofaktor für das Entstehen und die Verschlechterung einer bereits bestehenden EO hervorgehoben (1, 59-63). Des Weiteren nahm man an, dass auch Faktoren wie ethnische Herkunft, sozialer Stand, sozioökonomische Aspekte, Alter, Geschlecht, Komorbiditäten wie Diabetes sowie die Anwendung einer orbitalen Radiotherapie, Einfluss auf die Entwicklung einer schweren EO und einer Optikusneuropathie haben könnten.

In der Folge sollen die einzelnen Risikofaktoren für die Entwicklung einer schweren EO sowie einer kompressiven Optikusneuropathie anhand einiger der aktuellsten Studienergebnisse, detailliert erläutert, und die Wertigkeit deren Resultate möglichst gut abgeschätzt werden.

2.1 Rauchen

Bezüglich des Rauchens als Risikofaktor für die Entwicklung einer EO, insbesondere ihres schweren Verlaufs, sowie der Entwicklung einer kompressiven Optikusneuropathie, scheint die Studienlage relativ eindeutig zu sein. Eindeutig zumindest dahingehend, dass das Rauchen die Inzidenz der EO sowie das Risiko eines schweren Verlaufs und der Entwicklung einer Optikusneuropathie, erhöht (60). Lediglich die statistischen Angaben können von Studie zu Studie variieren.

Wiersinga et al. (1) gaben beispielsweise an, dass PatientInnen mit Mb. Basedow, die zudem Raucher sind, einem 5 mal höherem Risiko unterliegen eine EO zu entwickeln als diejenigen die nicht rauchen. Lim et al. (61) fanden in einer Querschnittstudie anhand von Mb. Basedow-PatientInnen unter anderem heraus, dass Raucher mit Mb. Basedow, im Vergleich zu Nichtraucher mit Mb. Basedow, ein 2,75 mal höheres Risiko hatten an einer EO zu erkranken. Pfeilschifter et al. (62) hatten weiters dokumentiert, dass mehr als 40% der an Mb. Basedow erkrankten Raucher eine EO entwickelten bzw. sich deren bereits bestehende EO verschlimmerte. Das entspricht in etwa der doppelten Rate von Nichtrauchern.

Rauchen ist, im Vergleich zu den Faktoren, die in weiterer Folge noch besprochen werden, auf jeden Fall der Risikofaktor, der am häufigsten mit der Entwicklung und dem Schweregrad einer EO assoziiert wird (1, 59-63). Es gibt nur wenige Studien, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Rauchen und einer schweren EO bzw. einer Optikusneuropathie finden konnten. Ein Beispiel dafür ist eine Studie von Edmunds et al. (64), die sich primär mit dem Einfluss der ethnischen Herkunft und sozioökonomischer Faktoren auf die Entwicklung der EO beschäftigte. Edmunds et al. (64) fanden nur wenige Assoziationen vom Rauchen mit dem Schweregrad einer EO. Dafür könnte es mehrere Erklärungsmöglichkeiten geben.

Obwohl das statistische Modell der Studie miteinbezog, ob der/die PatientInn bei der erstmaligen Vorstellung RaucherIn war oder nicht, wurden die PatientInnen nicht nach der Anzahl der Zigaretten pro Tag kategorisiert, was möglicherweise ein Ausdruck dessen sein könnte, dass der Rauchstatus nicht ausreichend genau erhoben wurde. Außerdem wurde in dieser Studie nicht die Anzahl derjenigen erhoben, die nach dem Erkranken an der EO mit dem Rauchen aufhörten.

Außerdem wurde die unterschiedliche Intensität des Passivrauchens, in den verschiedenen sozialen Schichten und ethnischen Gruppierungen, nicht ermittelt und untersucht (64). Dies mag unter anderem daran liegen, dass sich Edmund et al. (64), wie bereits oben erwähnt, nicht primär mit dem Zusammenhang des Rauchens mit der EO beschäftigten.

Es liegen zahlreiche vorangegangene Studien vor, die primär die Absicht verfolgten den kausalen Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Entstehung einer EO zu beweisen (59-63). Einige dieser Studien fanden heraus, dass es eine starke Assoziation zwischen dem Rauchen und der Entstehung einer EO gab. Sie brachten zudem das Ergebnis, dass das Rauchen den Krankheitsfortschritt der EO, sowie den Therapieerfolg stark negativ beeinflusst. Die Qualität dieser Studien war freilich unterschiedlich, jedoch war ihnen allen gemein, dass ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der EO herauszulesen war (59-63). Diese Annahme wird auch dadurch gestützt, dass es sich um einen Dosis-abhängigen Effekt zu handeln scheint, der für die Zeit des Rauchens und eine gewisse Zeit danach begrenzt sein dürfte. Gestützt wird diese Annahme dadurch, dass Ex-Raucher im Vergleich zu Rauchern ein reduziertes Risiko an einer EO zu erkranken aufweisen, was sich auch mit anderen Studienergebnissen deckt (60, 65). Es gibt außerdem deutliche Hinweise, dass ein Rauchstopp das Risiko der Verschlechterung einer bereits bestehenden EO reduziert und die Chance auf ein gutes Ansprechen der Therapie erhöht (65). Interessant ist, dass sich scheinbar das Risiko eines ehemaligen Rauchers, der zumindest seit einem Jahr nicht mehr geraucht hat, sogar dem eines Nichtraucher an gleichen kann (62, 63).

Lee et al. (59) widmeten sich den Risikofaktoren speziell für die Entwicklung einer schweren EO und kompressiven Optikusneuropathie anhand koreanischer PatientInnen, wobei hierbei vorweg zu erwähnen ist, dass Studienergebnisse aus dem asiatischen Raum, aller Wahrscheinlichkeit nach, auch bei uns, quasi in gleichwertigem Maße ihre Gültigkeit haben wie europäische Studien, bzw. Studien mit europäischem PatientInnengut (64). Dies bestätigten auch Lim et al. (61) in einer malaysischen Studie, die zum Schluss kamen, dass sich das Rauchen, bei den untersuchten asiatischen Patienten in sehr ähnlichem Maße wie bei Europäern, als Risikofaktor für die Entstehung der EO auswirkte (61).

Lee et al. (59) zeigten, dass unter den PatientInnen mit schwerer EO, deutlich mehr Raucher zu finden waren als in der PatientInnengruppe mit einer milden bis moderaten EO. Weiters zeigte die multiple logistische Regressionsgleichung, dass das Rauchen, mit einer Odds-Ratio (OR) von 10,00, die Entwicklung einer Optikusneuropathie stark begünstigt (59). Alles in allem sagt diese Studie aus, dass das Rauchen, im Vergleich zu den anderen untersuchten Risikofaktoren, wie beispielsweise hohes Alter oder männliches Geschlecht, der größte Risikofaktor für die Entwicklung einer schweren EO und einer Optikusneuropathie bei koreanischen Patienten ist (59). Dieses Studienergebnis unterstreicht die Resultate, die auch schon mehrere vorangegangene Querschnitts- und Kohortenstudien erbracht hatten, die ebenso einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Optikusneuropathie und dem Rauchen fanden (60, 62, 66-70).

Bei der Suche nach der Begründung bestätigte sich in einem in-vitro-Model der EO das Ergebnis von Cawood et al. (71), welche nämlich die höchstwahrscheinliche Begründung der negativen Auswirkungen des Rauchens auf sämtliche Krankheitsphasen der EO lieferten. Sie hatten nachgewiesen, dass die orbitalen Fibroblasten eine dosis-abhängige, statistisch signifikante Erhöhung der GAG (Glykosaminoglykan)-Produktion und der Adipogenese aufweisen, wenn sie den Inhaltsstoffen von Zigaretten ausgesetzt sind (71).

2.2 Genetische Faktoren

Bezüglich der genetischen Faktoren soll eingangs nicht unerwähnt bleiben, dass auch in der Pathogenese des Mb. Basedow, die der EO zumeist zugrunde liegenden Erkrankung, genetische Faktoren eine Rolle spielen dürften.

20-60% der Betroffenen geben an eine positive Familienanamnese an Schilddrüsenerkrankungen zu haben (72). So zeigen sich bei Mb. Basedow-PatientInnen bestimmte HLAs (human leukocyte antigens) häufiger als bei PatientInnen ohne diese Erkrankung. Die HLA-Haplotypen B8, DR3 und DQA1*0501 erhöhen möglicherweise die Anfälligkeit an Mb. Basedow zu erkranken, wohingegen HLA-DR beta1*07 möglicherweise vor der Erkrankung schützen (73). Auf indirekte Weise begünstigen also bestimmte genetische Prädispositionen, die bei Mb. Basedow-PatientInnen gehäuft vorkommen, wahrscheinlich auch die Entwicklung einer EO.

Bezüglich der genetischen Faktoren als Risikofaktor speziell für die Entstehung der EO oder gar einer Optikusneuropathie, scheint die Literatur, zumindest hinsichtlich der Entwicklung einer Optikusneuropathie, etwas spärlich zu sein. Jedoch werden genetische Faktoren immer wieder als potenzielle Risikofaktoren für die Entstehung einer EO erwähnt (74-80). Bei der Analyse der Studienergebnisse wird allerdings deutlich, dass die Rolle der genetischen Faktoren bezüglich der Entwicklung einer EO noch immer kontrovers diskutiert wird (75, 81-85).

In einer der ersten Studien, die den Einfluss genetischer Faktoren auf die Entwicklung einer EO untersuchten, deuteten Vaidya et al. (85) eine Assoziation zwischen dem A(49)G-Polymorphismus im CTLA4-Gen und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer EO an (85). Andere nachfolgende europäische Studien bestätigten diesen Zusammenhang jedoch nicht (81-84).

Einige aktuelle Studien vermuten einen Zusammenhang zwischen Polymorphismen von Zytokinen, die bei den orbitalen Entzündungsreaktionen involviert sein dürften, und der Entwicklung einer EO (76-80). Weiters fand der Großteil der Studien bei den Mb. Basedow-PatientInnen mit oder ohne einer EO, keine Unterschiede in den Polymorphismen der Protein-codierenden Gene, die in der Immunantwort oder beim TSHR-Gen eine Rolle spielen (86-89).

Jurecka-Lubieniecka et al. (75) zeigten in einer sehr aktuellen Studie jedoch den Zusammenhang zwischen einer EO und dem rs179247-Polymorphismus des TSHR-Gens. Zusammenfassend kamen sie zu dem Schluss, dass das A-Allel des rs179247-Polymorphismus im TSHR-Gen mit einem erniedrigtem Risiko für die Entwicklung einer EO, bei jungen PatientInnen assoziiert wird (75).

In dieser Studie kam es außerdem zu keinerlei statistisch signifikanter Assoziation, zwischen A(49)G-Polymorphismen im CTLA4-Gen und C(1858)T-Polymorphismen im PTPN22- und HLA-DRB1*03-Gen, und einer EO (75). Auch durch Skorka et al. (90) und Syed et al. (91) konnten in ihren Studien den Zusammenhang zwischen dem C(1858)T-Polymorphismus im PTPN22-Gen und der EO, nicht beweisen (90, 91).

Weiters untersuchten Akaishi et al. (74) die Frequenz der Klasse II MHC (major histocompatibility complex)-Allele bei brasilianischen EO-PatientInnen. Dabei wurde herausgefunden, dass EO-PatientInnen mit starker Beteiligung der extraokularen Muskeln eine höhere Frequenz von HLA-DRB1*16-Allelen aufweisen, wohingegen bei PatientInnen mit geringerer Beteiligung der extraokularen Muskeln eine höhere Frequenz von HLA-DRB1*03-Allelen nachweisbar war (74). Dem etwas widersprechend zeigten Semana et al. (92) und Farid et al. (93) in älteren Studien die Assoziation zwischen erhöhtem Vorkommen HLA-DRB1*03-Allelen und der Entwicklung einer EO (92, 93). Andere Autoren wiederum fanden keine Unterschiede im Vorkommen der HLA-DRB1*03-Allele, zwischen den PatientInnen mit oder ohne EO (81, 94-96). Die Rolle der HLA-Allele scheint also nicht eindeutig geklärt zu sein.

2.3 Ethnische Herkunft, sozialer Stand und sozioökonomische Aspekte

Bisher hatten sich Ethnik und geringer sozialer Stand als mitbestimmende Faktoren für die Prävalenz und den Schweregrad von entzündlichen und auch nichtentzündlichen systemischen Erkrankungen, wie zB. Hypertension, kardiovaskulären und renalen Erkrankungen, Diabetes mellitus, Systemischer Lupus Erythematodes (SLE) oder rheumatoider Arthritis, und auch von ophthalmologischen Erkrankungen, wie zB. dem primären Offenwinkelglaukom, Keratokonus, Katarakt, Retinopathie oder Refraktionsfehler, herausgestellt (100-110). Eine derartige Literatur ist bezüglich der endokrinen Orbitopathie bis dato noch kaum vorhanden (64). Jedoch gibt der offensichtliche Zusammenhang dieser Faktoren mit den oben genannten Erkrankungen durchaus Anlass zu hinterfragen, ob und wie sich ethnische Herkunft, sowie sozioökonomische Aspekte, auf die Entwicklung und den Schweregrad der EO auswirken könnten.

Tellez et al. (63) waren nach meinem Wissensstand 1992 die ersten die den Einfluss der Ethnik auf die EO untersuchten. Sie verglichen dabei die ophthalmologischen Symptome und Zeichen von europäischen und asiatischen PatientInnen mit neudiagnostiziertem Mb. Basedow. Diese Studie ergab, dass die Prävalenz der EO und das Gesamtrisiko der Entwicklung einer EO bei europäischen PatientInnen 6,4 mal höher war als bei asiatischen PatientInnen.

Dem entgegen fanden Lim et al. (61) 2008 jedoch dieselbe Prävalenz der EO bei asiatischen (Malaysien, China, Indien) PatientInnen mit Mb. Basedow, verglichen mit europäischen PatientInnen mit Mb. Basedow.

In einer aktuellen britischen Studie, hatten Edmunds et al. (64) zum Ziel, den möglichst unabhängigen Einfluss von ethnischer Herkunft, sozialem Stand und Grad an sozioökonomischen Mangel, auf den Schweregrad der endokrinen Orbitopathie, anhand eines großen städtischen und multiethnischen PatientInnenguts zu untersuchen. Sie zeigten, dass, im Vergleich zu PatientInnen von sozial höherem Stand, eine statistisch signifikante Assoziation zwischen PatientInnen geringeren sozialen Stands und PatientInnen mit ein schweren EO bestand (64). Das selbige Ergebnis ergaben deren Auswertungen des Einflusses von sozioökonomischer Verarmung auf den Schweregrad der EO. Die ethnische Herkunft war in dieser Studie nicht signifikant mit einem höheren Schweregrad der EO zu assoziieren (64). Allerdings wurden Faktoren wie z.B. die Dauer der zugrunde liegenden autoimmunen Schilddrüsenerkrankung, den Schilddrüsen-AK-Status und vorangegangene kontraproduktive Interventionen, die eventuell einen signifikanten Beitrag zur Entwicklung oder Verschlechterung einer EO beigetragen haben könnten, nicht miteinbezogen (64, 111, 112).

Dem entgegengesetzt fanden Kyung In Woo et al. (113) in einer weiteren aktuellen Studie heraus, dass regionale Unterschiede in der Prävalenz der EO mit Unterschieden in der ethnischen Herkunft assoziiert werden können. Kyung In Woo et al. (113) zeigten, dass die Prävalenz der EO unter koreanischen Schilddrüsenkranken, verglichen mit europäischen schilddrüsenkranken PatientInnen, geringer war, was den Resultaten von Tellez et al. (63) etwas mehr Gewicht zu verleihen vermag.

2.4 Alter und Geschlecht

Oftmals diskutierte Risikofaktoren für die Entwicklung und den schweren Verlauf einer EO, denen zwangsläufig ein großer Teil der Menschen ausgesetzt ist, sind sowohl das hohe Alter, als auch das Geschlecht.

Lim et al. (61) sowie Perros et al. (117) hatten festgestellt, dass hohes Alter und männliches Geschlecht mit einem höheren Schweregrad der EO assoziiert wird. Im Rahmen einer aktuellen britischen Studie zeigten Edmunds et al. (64) deutlich, dass PatientInnen mit einem Alter >40 Jahren, verglichen mit PatientInnen <40 Jahren eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit hatten an einer schweren EO zu erkranken. Speziell bezogen auf die Entwicklung einer Optikusneuropathie im Rahmen einer EO, hatte eine Studie von Feldon et al. (70) ergeben, dass männliches Geschlecht einerseits, sowie hohes Alter andererseits, Risikofaktoren für die Entwicklung einer kompressiven Optikusneuropathie darstellen.

Auch Lee et al. (59) untersuchten in einer anderen Studie den Einfluss des Alters und Geschlechts auf den Schweregrad der EO. Sie fanden heraus, dass die PatientInnen mit einer milden und moderaten EO im Durchschnitt jünger waren als die PatientInnen in der Gruppe der schweren EO-Verläufe. Zudem ergaben die Auswertungen dieser Studie, dass in der Gruppe der schweren EO mehr männliche PatientInnen (43,8%) zu finden waren als in der Vergleichsgruppe der milden und moderaten EO (20,5%). Allerdings sei hier erwähnt, dass sich diese beiden Unterschiede als nicht statistisch signifikant erwiesen (59).

Zudem zeigten Lee et al. (59), dass die PatientInnen mit Optikusneuropathie im Durchschnitt älter waren als jene PatientInnen ohne Optikusneuropathie. Außerdem war der Anteil der männlichen PatientInnen in der Gruppe der PatientInnen mit Optikusneuropathie vergleichsweise höher als in der Gruppe ohne Optikusneuropathie. Doch auch diese Unterschiede stellten sich als statistisch nicht signifikant heraus (59).

Kyung In Woo et al. (113), die sich jedoch nur mit den Risikofaktoren für die Entwicklung einer EO beschäftigte, und nicht speziell mit der Entwicklung einer Optikusneuropathie, lieferten das folgende Ergebnis. Laut dieser Studie waren Frauen anfälliger an einer EO zu erkranken als Männer.

Doch könnte dieses Ergebnis möglicherweise auch dahingehend beeinflusst worden sein, dass nur eine geringe Anzahl der in die Studie eingeschlossenen PatientInnen männlich waren (113).

Chan Jeon et al. (119) gingen durch vorangegangene Studienergebnisse nicht nur davon aus, dass Frauen eher an einer EO erkranken, sondern auch, dass diese zudem häufiger einen schwereren Verlauf der EO erleiden müssen als Männer (118, 35). Sie fanden heraus, dass innerhalb ihrer Studie, mehr männliche EO-Patienten an einer Optikusneuropathie erkrankten, als an EO erkrankte Frauen (119). Dies könnte darauf schließen lassen, dass eine schwere EO nicht zwangsläufig zu einer Optikusneuropathie führen muss (119).

In einer weiteren vorangegangenen Studie fanden Perros et al. (117) heraus, dass ein positives Verhältnis zwischen hohem Alter und dem Ophthalmopathie-Index sowie zwischen männlichem Geschlecht und dem Ophthalmopathie-Index besteht. Demnach ist der Ophthalmopathie-Index nach Alterskorrektur bei Männern um 41% größer als der der Frauen (117). Der Ophthalmopathie-Index wurde dabei anhand der Entzündungszeichen, dem Schweregrad der Diplopie, dem Schweregrad des Exophthalmus, der Lidspaltbeurteilung, dem intraokularem Druck und der Sehschärfe berechnet, um den Schweregrad der EO zu beurteilen (117).

Auch Lim et al. (61) diskutierten in einer aktuellen malaysischen Studie das Geschlecht als Risikofaktor für die Entstehung der EO. In der univariaten Analyse stellte sich dabei das männliche Geschlecht als Risikofaktor für die Entwicklung einer EO heraus, jedoch war dies in der multivariaten Analyse nicht der Fall. Allerdings sollte hier angeführt werden, dass in der Gruppe der Raucher ein relativ hoher Prozentsatz (79%) an Männern vertreten war, was das Ergebnis möglicherweise beeinflusst haben könnte (61).

2.5 Diabetes

Ein weiterer Risikofaktor, dessen Einfluss auf die Entwicklung und den schweren Verlauf einer EO schon in einigen Studien diskutiert wurde, ist Diabetes (59, 70, 120-122).

So identifizierten Feldon et al. (70) schon 1984 Diabetes eindeutig als Risikofaktor für die Entwicklung einer kompressiven Optikusneuropathie im Rahmen einer EO (70). Auch andere Autoren fanden eine Assoziation zwischen DM und der Entwicklung einer EO (121, 122).

Weiters brachten auch Lee et al. (59) in ihrer Studie bezüglich der Risikofaktoren der EO, Diabetes mit einer Begünstigung der Entwicklung einer schweren EO in Verbindung. So waren unter den PatientInnen mit schwerer EO deutlich mehr DiabetikerInnen zu finden als unter den PatientInnen mit milder oder moderater EO. Auch in der Gruppe der PatientInnen mit Optikusneuropathie waren in dieser Studie mehr PatientInnen mit Diabetes zu finden als in der Vergleichsgruppe der PatientInnen ohne Optikusneuropathie. Allerdings waren diese Unterschiede nicht statistisch signifikant (59).

In einer anderen Studie dokumentierten und analysierten Kalmann et al. (120) die Prävalenz von Insulin-abhängigem Diabetes mellitus (IDDM) und nicht-Insulin-abhängigem DM (NIDDM), gleichermaßen wie die Prävalenz und den Verlauf der Optikusneuropathie, anhand eines großen Patientenguts. Sie zeigten, dass die Prävalenz von IDDM bei PatientInnen mit EO im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht ist. Zudem fanden sie heraus, dass die kompressive Optikusneuropathie bei PatientInnen mit EO und DM um einiges häufiger auftritt als bei den PatientInnen, die keinen zusätzlichen DM hatten (120). Interessant an den Resultaten dieser Studie war außerdem, dass PatientInnen mit einer EO und DM, sowie PatientInnen mit einer Optikusneuropathie und DM, scheinbar additiv eine schlechtere Prognose bezüglich ihres Visus zu haben, im Vergleich zu PatientInnen ohne DM (120). Eine mögliche Begründung dafür liefert die Theorie, dass der N. opticus, möglicherweise als Resultat einer diabetischen Vaskulopathie, bei EO-PatientInnen und PatientInnen mit Optikusneuropathie mit zusätzlichem DM, deutlich sensibler auf den Druck, beispielsweise durch vergrößerte extraokulare Muskulatur, zu reagieren scheint (120). Ähnliche Erkenntnis gewannen Chan Jeon et al. (119) in einer aktuellen Studie, in der sie postulierten, dass Diabetes, höchstwahrscheinlich aufgrund von Veränderungen in den Gefäßen, einen Risikofaktor für die Entwicklung einer kompressiven Optikusneuropathie darstellt. Jedoch hatten die PatientInnen mit DM, im Vergleich zu PatientInnen ohne zusätzlichem Diabetes nach der Behandlung der Optikusneuropathie keine schlechtere Prognose bezüglich ihres Visus (119).

Allerdings war die Anzahl der in die Studie inkludierten PatientInnen mit einer Optikusneuropathie eher gering, was dazu bewegt dieses Ergebnis etwas in Frage zu stellen.

2.6 Schilddrüsenfunktion

Studien zu einer abnormen Schilddrüsenfunktion als Risikofaktor speziell eines schweren Verlaufs einer EO, oder der Entwicklung einer Optikusneuropathie, sind einerseits eher Mangelware und lieferten zudem unterschiedliche Ergebnisse.

So fanden Lee et al. (59) beispielsweise heraus, dass ein abnormer Status der Schilddrüsenfunktion, nicht mit einer schweren EO bzw. einer Optikusneuropathie statistisch signifikant assoziiert werden kann. Hingegen zeigten Kim et al. (123), dass eine abnorme Schilddrüsenfunktion höchstwahrscheinlich sehrwohl mit einem schweren Verlauf der EO in Zusammenhang steht. Daher ist es laut Kim et al. (123) von großer Wichtigkeit, die Schilddrüsenfunktion bestmöglich zu normalisieren, um dem schweren Verlauf einer EO so gut wie möglich entgegenwirken zu können. Auch Prummel et al. (124) schlossen aus den Resultaten ihrer Studie, dass eine abnorme Schilddrüsenfunktion mit einem schwereren Verlauf der EO assoziiert werden kann.

In einer anderen asiatischen Studie von Khoo et al. (125) stellten sich das Level an TSH-AK (TRAK) und die Abwesenheit von Anti-Thyroid-Peroxidase-Antikörper (anti-TPO-AK = MAK) als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer EO heraus. Dieses Ergebnis überrascht nicht, da wir nach unserem jetzigen Wissensstand ja davon ausgehen, dass eine abnorme Schilddrüsenfunktion die Entwicklung einer EO begünstigt. Es beweist jedoch nicht gleichzeitig, dass diese Risikofaktoren auch einen schweren Verlauf der EO oder die Entwicklung einer Optikusneuropathie begünstigen. Es wurden in dieser Studie leider keinerlei Angaben zu einem möglichen Zusammenhang mit dem schweren Verlauf der EO, oder der Entwicklung einer Optikusneuropathie getätigt.

2.7 Orbitale Radiotherapie

Die orbitale Radiotherapie wird seit über 60 Jahren zumeist in Kombination mit Glukokortikoiden oder einer operativen Dekompression, für die Behandlung der EO angewandt. Einige beobachtete und randomisierte Versuche brachten bezüglich der Wirksamkeit widersprüchliche Ergebnisse (24, 35, 118, 119, 126-129, 133, 134).

Die unterschiedlichen Ergebnisse der aktuellen Studien beruhen wahrscheinlich auch auf der Natur des Verlaufs der Krankheit selbst, den unterschiedlichen Auswahlkriterien der StudienteilnehmerInnen und auf den womöglich unterschiedlichen Beurteilungsmechanismen (126).

Einige Autoren befürworten die Anwendung der orbitalen Radiotherapie bei einer aktiven Optikusneuropathie, entweder um eine Operation aufzuschieben oder die PatientInnen gar vor der Operation zu bewahren (24, 35, 118, 127-129). So deuteten einige der Studienergebnisse an, dass die orbitale Radiotherapie in der Therapie einer akut entzündlichen EO und einer Optikusneuropathie einen großen Nutzen hat (24, 35, 118, 128, 129). Als noch effektiver stellte sich laut weiteren vorangegangenen Studien jedoch die Kombinationstherapie mit hochdosierten Steroiden heraus (130-132). Nun liegen leider kaum Studien vor, die die alleinige Wirksamkeit der orbitalen Radiotherapie bei der Behandlung einer Optikusneuropathie überprüfen. Zudem gibt es Autoren, wie beispielsweise Mourits et al. (133) und Gorman et al. (134), die den Nutzen der Radiotherapie anzweifeln. In einer aktuellen Studie kamen Chan Jeon et al. (119) weiters zum Schluss, dass eine alleinige orbitale Radiotherapie keinerlei positiven Effekt auf die Besserung der Sehnervenfunktionen hatte, aber gemeinsam mit einer IVMP-Therapie oder einer Dekompressionsoperation präventiv dem Rückfall einer Optikusneuropathie entgegenwirkte.

Dem widersprechend liegt ein Fallbericht von Hersh et al. (127) vor, der die orbitale Radiotherapie als Risikofaktor für die kompressive Optikusneuropathie darstellt. Er beschreibt eine 76-jährige Patientin mit akuter Optikusneuropathie, die mit systemischer Methylprednisolontherapie stabilisiert werden konnte. Bei dieser Patientin fanden zwei Behandlungsversuche mit einer orbitalen Radiotherapie statt, wobei beide Versuche abgebrochen werden mussten, da während der orbitalen Radiotherapie eine akute Verschlechterung der Optikusneuropathie eintrat. Die Symptomatik der Patientin besserte sich sofort nach operativer Dekompression (127).

Dieser Fall zeigt, wie es durch eine orbitale Radiotherapie, trotz Gabe von Methylprednisolon, zur Verschlechterung der Optikusneuropathie, in Folge einer sekundären Weichteilschwellung, induziert durch eine OR kommen kann.

Und das obwohl die Patientin zuvor auf die alleinige IVMP-Therapie gut angesprochen hatte (127).

In einer anderen Studie versuchten Shams et al. (135) das Risiko an einer kompressiven Optikusneuropathie zu erkranken, anhand einer großen Zahl von PatientInnen mit aktiver EO, die entweder nur mit Corticosteroiden oder zusätzlich mit einer orbitalen Radiotherapie behandelt wurden, miteinander zu vergleichen. Dabei kam es in beiden PatientInnengruppen zu einer deutlichen Besserung der periokulären Entzündung, doch die PatientInnengruppe mit zusätzlicher OR zeigte zusätzlich eine signifikante Besserung der Augenmotilität (135). Alles in allem kamen Shams et al. (135) zum Schluss, dass der Anteil der kompressiven Optikusneuropathien bei den PatientInnen mit zusätzlicher OR geringer als bei den PatientInnen ohne zusätzliche OR war, und bei diesen PatientInnen die Besserung der Augenmotilität deutlich stärker ausgeprägt war. Laut dieser Studie scheint es, als hätten PatientInnen mit aktiver EO ein gutes, effektives und anhaltendes Ansprechen auf die orbitale Radiotherapie in Kombination mit Corticosteroiden. Shams et al. (135) bezeichneten die OR, bei richtiger Anwendung, als eine schlussendlich gute Behandlungsmöglichkeit gegen das Fortschreiten einer EO und gegen die Entwicklung einer kompressiven Optikusneuropathie (135).

2.8 Schwangerschaft

Für die Schwangerschaft als Risikofaktor für Mb. Basedow-PatientInnen an einer Optikusneuropathie zu erkranken, gibt es, nach meinem Wissensstand, bis zum jetzigen Zeitpunkt noch kaum Literatur. Jedoch liegt beispielsweise ein aktueller Bericht von Kozaki et al. (136) vor, in dem 3 Fälle von Schwangeren mit Mb. Basedow beschrieben werden. Das Ergebnis dieses Berichts war, dass in allen 3 Fällen die Schwangere eine Optikusneuropathie entwickelte. In einem Fall im 5ten Monat, in einem Fall im 8ten Monat und in einem Fall im 9ten Monat (136).

Es liegen ebenfalls nur wenige Daten vor, die eine Analyse der Auswirkungen einer Schwangerschaft auf die Entwicklung einer EO zulassen (113). Lazarus et al. (137) und Beinhaim Rochester et al. (138) deuteten aber beispielsweise an, dass eine Schwangerschaft einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Mb. Basedow darstellt.

Sie kamen zudem zum Schluss, dass eine Schwangerschaft den Verlauf der EO, aufgrund der erhöhten Schilddrüsenaktivität im ersten Trimenon und der Veränderungen des Immunsystems sowohl im zweiten Trimenon als auch postpartum, beeinflussen könnte (137, 138). Lazarus et al. (137) zeigten, dass in 5-9% der gesunden Patientinnen eine PPTD (postpartum thyroid dysfunction) entwickelten, und bis zu 50% der Frauen die TPO-AK (Thyreoperoxidase-Antikörper) positiv waren. Der TPO-AK-Status wird schon in der frühen Schwangerschaftsphase nachgewiesen (137). Auf diese indirekte Weise könnte eine Schwangerschaft also die Entwicklung einer EO begünstigen.

Auch laut Beinhaim Rochester et al. (138) entwickeln Frauen nach einer Geburt deutlich öfter einen Mb. Basedow als Frauen die niemals gebärt haben. Allerdings schienen die Frauen, die an einem durch Schwangerschaft ausgelösten Mb. Basedow erkrankt waren, eine milde Form der Krankheit mit geringer Augenbeteiligung und geringerem Rückfallsrisiko, zu entwickeln, was wahrscheinlich auf die lediglich vorübergehenden postpartalen Veränderungen des Immunsystems der Frauen zurückzuführen ist (138).

2.9 Psychologische Aspekte

Es gibt nach meinem Wissensstand bis jetzt noch keine spezifische Studienliteratur über den Zusammenhang von psychologischen Aspekten, wie beispielsweise psychischem Stress, und der Entstehung der EO oder gar einer kompressiven Optikusneuropathie. Wenn man sich allerdings über die pathophysiologischen Auswirkungen von psychischem Stress im Klaren ist, lässt sich der Zusammenhang vermutlich recht plausibel herleiten. Mir ist bekannt, dass es bei vermehrtem psychischem Stress, zur verstärkten Bildung und Freisetzung von Sauerstoffradikalen kommen kann. Infolge dessen könnte durch die erhöhte Konzentration der Sauerstoffradikale die Proliferation der orbitalen Fibroblasten, die Produktion von Glykosaminoglykanen und die orbitale Weichteilexpansion stimuliert werden (116).

Es wäre also sehr wünschenswert, dass zu dieser Thematik speziell darauf abzielende Studien durchgeführt werden. Alleine deshalb, weil Stress einen Risikofaktor darstellen würde, der wohl den Großteil unserer Gesellschaft betreffen würde.

2.10 Diskussion

2.10.1 Rauchen

Zusammenfassend scheint die Evidenz gegeben zu sein, dass ein starker Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer EO, einem schweren Verlauf dieses Krankheitsbilds, sowie der Entwicklung einer kompressiven Optikusneuropathie im Rahmen einer EO und dem Rauchen besteht. Manche der Studien befassten sich zum Teil primär mit dem Risiko der Entwicklung einer EO im Zusammenhang mit dem Rauchen. Andere beschäftigten sich wiederum mit dem schweren Verlauf und der Entwicklung einer Optikusneuropathie im Rahmen einer bestehenden EO. Mit Ausnahme einer, bestätigten alle Studien den negativen Einfluss des Rauchens auf die unterschiedlichen Krankheitsphasen der EO. Die Studie, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Rauchen und einem schwereren Verlauf der EO fand, befasste sich nicht primär mit den Auswirkungen des Rauchens auf die EO, und lieferte zugleich mögliche Begründungen für ihr „negatives“ Ergebnis, was das diesbezügliche Resultat der Studie etwas relativiert (64).

Wichtig für meine Arbeit sind nicht nur die Aussagen von Studien, die den direkten Zusammenhang des Rauchens und der kompressiven Optikusneuropathie beurteilten, sondern auch diejenigen, die sich mit einem potenziell schlechteren Verlauf der EO, sowie schlechterem Ansprechen von Rauchern auf Therapie befassten. Vor allem deshalb, weil es nicht unwahrscheinlich erscheint, dass ein schlechterer Verlauf gleichzeitig, wenn auch nicht immer, die Entwicklung einer kompressiven Optikusneuropathie zumindest begünstigt. Auch das schlechtere Ansprechen auf Therapie, könnte für die Fragestellung meiner Arbeit eine große Rolle spielen, da es bei einem schlechteren Ansprechen der Therapie, wahrscheinlich schwieriger sein wird einen schweren Verlauf der EO zu verhindern. Außerdem könnte dies auch eine Rolle bei der Wirkung der orbitalen Radiotherapie spielen, die von manchen Autoren bei falscher Anwendung ja als potenzieller Risikofaktor der Entwicklung einer Optikusneuropathie gehandelt wird. Möglicherweise könnten also Raucher unter einer OR eine schlechtere Prognose haben als Nichtraucher unter OR.

Den alten und neuen Studienergebnissen zur Folge, sollten Patienten mit Mb. Basedow und außerdem auch die breite Öffentlichkeit auf jeden Fall über die Risiken des Rauchens in Hinsicht auf die EO aufgeklärt werden, um sie bestmöglich zum Rauchstopp bewegen zu können (59, 60). Zudem sollten rauchende EO-PatientInnen öfter und genauer observiert und untersucht werden, um auf diese Weise der Entwicklung einer schweren EO bzw. einer Optikusneuropathie bestmöglich entgegenwirken zu können (59).

2.10.2 Genetische Faktoren

Da das TSHR-Gen den TSH-Rezeptor codiert, ein Protein, das bekannterweise eine wichtige Rolle in der Pathogenese der EO spielt (75), erscheint es mir grundsätzlich als sehr wahrscheinlich, dass bestimmte Polymorphismen innerhalb dieses Gens, einen nicht irrelevanten Risikofaktor für die Entwicklung einer EO darstellen könnten.

Bei der Analyse der Studienergebnisse kommt man allerdings zu Schluss, dass die genetischen Einflüsse auf die EO noch immer nicht zur Gänze geklärt sind. In dieser Fragesstellung können nicht nur die Erkenntnisse über die positiven, sondern auch über etwaige negative Assoziationen wissenschaftlich wertvoll sein. Die Studien zu den genetischen Faktoren unterscheiden sich größtenteils in ihren Ergebnissen. Nach aktueller Studienlage, scheint mir am eindeutigsten zu sein dass, der rs179247-Polymorphismus des TSHR-Gens negativ mit der Entwicklung einer EO assoziiert wird. Aufgrund ihrer Aktualität der Studie und der großen Anzahl der StudienteilnehmerInnen, erscheinen mir die Resultate dieser Studie sehr gewichtig zu sein. Die Rolle von anderen Polymorphismen bleibt weitgehend unklar.

Wenn man annimmt, dass sowohl genetische Faktoren einerseits, als auch Umweltfaktoren andererseits, die Entstehung einer EO bei Mb. Basedow-PatientInnen beeinflussen können, so erscheint es logisch, dass genetische Faktoren bei jüngeren PatientInnen vermutlich eine größere Rolle spielen als bei älteren PatientInnen, bei welchen die Umwelt mehr Zeit hatte, auf sie einzuwirken (97-99).

Wenn man die möglichen genetischen Prädispositionen besser verstehen könnte, würde dies ein verbessertes, früheres und somit effektiveres Einsetzen von präventivmedizinischen Maßnahmen, wie beispielsweise dem Vermeiden von aktivem und passivem Rauchen, ermöglichen (15). Demnach wäre es sicher wünschenswert, sowie für die Verlässlichkeit der Aussagen förderlich, wenn noch weitere Studien an vorwiegend jungen EO-PatientInnen durchgeführt werden würden, um unter bestmöglicher Ausklammerung der einwirkenden Umweltfaktoren, über die Einflüsse genetischer Faktoren auf die EO noch genauere Erkenntnisse gewinnen zu können.

2.10.3 Ethnische Herkunft, sozialer Stand und sozioökonomische Aspekte

Studien die explizit die Auswirkungen der Ethnik, des sozialen Stands und der sozioökonomischen Aspekte auf die Entwicklung einer Optikusneuropathie untersuchen, scheint es derzeit noch nicht zu geben, doch scheint es naheliegend zu sein, dass die Entwicklung einer schweren EO in enger Beziehung mit der einer Optikusneuropathie steht und somit Ähnliches für den Zusammenhang der genannten Faktoren mit der Entwicklung einer Optikusneuropathie gelten dürfte.

Man könnte annehmen, dass anatomische Variationen, wie Orbitadimensionen oder Konfiguration des Augenlids, sowie Unterschiede in der Frequenz von genetischen Polymorphismen, den Unterschieden der klinischen Zeichen der EO zwischen den PatientInnen unterschiedlicher ethnischer Herkunft zugrunde liegen könnten (114). Eine groß angelegte koreanische Studie von Kyong In Woo et al. (113) zeigte, dass koreanische schilddrüsenkranke PatientInnen, weniger anfällig waren an einer EO zu erkranken als europäische schilddrüsenkranke PatientInnen. Dieses Ergebnis könnte, gemeinsam mit den Ergebnissen von Tellez et al. (63), auf eine unterschiedliche Anfälligkeit verschiedener ethnischer Gruppen an einer EO zu erkranken hinweisen, und genießt auch einen hohen Grad an Aktualität. Jedoch waren erstens nur koreanische, und nicht PatientInnen multiethnischer Herkunft in diese Studie inkludiert, und zweitens wurde in dieser Studie der Faktor „ethnische Herkunft“ nicht unabhängig von anderen Faktoren, wie beispielsweise dem Rauchen, beurteilt.

Zudem beurteilte diese Studie nur die Prävalenz der EO und nicht die Einflüsse der unterschiedlichen Ethnik auf deren Verlauf, was für die Fragestellung dieser Arbeit von noch größerer Relevanz wäre.

Aufgrund der gleichermaßen gegebenen Aktualität und der großen Anzahl an multiethnischen Studienteilnehmern scheint mir doch eher das Ergebnis von Edmunds et al. (64) wegweisend zu sein, die keinen Einfluss der Ethnik auf den Verlauf der EO fanden. Sie definierten den sozialen Stand und andere sozioökonomische Aspekte, als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der EO (64). Für das Ergebnis dieser Studie könnte es eine Reihe von Erklärungsansätzen geben. Es wurde beispielsweise herausgefunden, dass Menschen mit einem sozioökonomischen Mangel, definitionsgemäß Menschen die in keinem Arbeitsverhältnis stehen, häufig dazu tendieren, bei verschiedenartigen Beschwerden keine klinischen Ambulanzen aufzusuchen (115). Das hat zur Folge, dass diese Menschen vermutlich oftmals später in medizinischen Einrichtungen vorstellig werden, als Menschen, die sozial und ökonomisch besser gestellt sind (64). Zudem dürften sie die ärztlichen Therapieempfehlungen wesentlich schlechter einhalten als PatientInnen mit besseren sozioökonomischen Hintergründen (64). Auch Ernährungsfaktoren könnten eine wichtige Rolle für das Studienergebnis von Edmunds et al. (64) spielen. Ein Model der EO, das sich dem oxidativen Stress widmete, postulierte, dass eine Hypoxie, ausgelöst beispielsweise durch Rauchen, zu einer Produktion von freien Radikalen führt, die die Proliferation der orbitalen Fibroblasten, die Produktion von Glykosaminoglykanen und somit die orbitale Weichteilexpansion stimuliert (116). Folgedessen könnte auch ein geringerer Konsum von antioxidativen Substanzen, wie sie in Früchten und Gemüse vorkommen, von sozioökonomisch Benachteiligten eine erhöhte Tendenz zu schwereren Verläufen der EO erklären (116).

Demnach würde ich zusammenfassend zum Schluss kommen, dass der soziale Stand eines Menschen, sowie dessen sozioökonomischer Hintergrund, zwar nicht als direkter, aber mit hoher Wahrscheinlichkeit als indirekter Risikofaktor für die Entwicklung einer schweren EO und wahrscheinlich auch einer kompressiven Optikusneuropathie wirken.

Die mit dem Lebensstil und der Umwelt im Zusammenhang stehenden Einflüsse wie das Rauchen oder die Ernährung, bilden dabei die direkten Risikofaktoren. Auch das schlechtere Management der Erkrankung in sozial und ökonomisch benachteiligten Bevölkerungsschichten dürfte einen ähnlich großen Einfluss auf den Verlauf der EO haben. Mögliche Erklärungsansätze für einen Zusammenhang der ethnischen Herkunft und der Entwicklung und dem Verlauf einer EO, wie genetische Polymorphismen oder anatomische Variationen in der Orbita, scheinen zwar theoretisch schlüssig, wurden jedoch aktuell noch nicht ausreichend durch Studien bekräftigt. Diesbezüglich wären sicherlich weitere groß angelegte Studien, mit einer möglichst großen, multiethnischen und hinsichtlich sozioökonomischer Faktoren möglichst homogenen Studienteilnehmerzahl, überaus wünschenswert.

2.10.4 Alter und Geschlecht

Der Einfluss des Alters und des Geschlechts auf die Entwicklung und den Schweregrad einer EO, sowie auf die Entwicklung einer kompressiven Optikusneuropathie im Rahmen einer EO, wird derzeit noch kontrovers diskutiert. Die meisten Studien geben zwar mehr oder weniger deutliche Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang des Alters und Geschlechts mit der EO, jedoch stellten sich diese Assoziationen oft als nicht statistisch signifikant heraus. Unter den genannten Studien sind wohl abermals die Ergebnisse von Edmunds et al. (64) am stärksten zu gewichten. Einerseits da sie eine große Teilnehmerzahl aus multiethnischer Herkunft umfasste, andererseits weil sie sehr aktuell ist. Diese Studie bestätigte manche vorangegangene Studien, mit ihrem Ergebnis, dass sowohl hohes Alter als auch männliches Geschlecht höchstwahrscheinlich als Risikofaktor für die Entwicklung einer schweren EO zu werten sind (64). Der Einfluss des Alters könnte dadurch erklärt werden, dass die negativen Umweltfaktoren, die die Entwicklung einer EO begünstigen können, mit zunehmendem Alter länger Zeit haben, auf den Menschen einzuwirken. Warum Männer mit großer Wahrscheinlichkeit eher eine schwere EO, sowie eine kompressive Optikusneuropathie entwickeln als Frauen ist da schon eher ein Rätsel. Möglicherweise liegen diesem ungeklärten Phänomen genetische Ursachen zu Grunde. Für befriedigendere Aussagen wären diesbezüglich weitere Studien von Nöten.

2.10.5 Diabetes

Die Rolle des DM als Risikofaktor sowohl für die Entwicklung einer EO, als auch für die Entwicklung einer Optikusneuropathie, scheint mir noch nicht gänzlich geklärt zu sein. Einerseits gibt es einige Studien, die den DM mit der Entwicklung einer EO in Verbindung bringen, andererseits jedoch sind diese Studien tendenziell etwas älter und beschäftigen sich primär nur mit der Entwicklung der EO und nicht mit der Entwicklung einer Optikusneuropathie (121, 122). Zwei Studien, die sich direkt mit dem Einfluss des DM auf die Entwicklung einer Optikusneuropathie im Rahmen der EO auseinandersetzten, fanden beide ein erhöhtes Vorkommen von DM unter den PatientInnen mit Optikusneuropathie (59, 120), jedoch stellten sich diese Unterschiede nur bei einer der beiden Studien als statistisch signifikant heraus (120). Da diejenige Studie, die keine statistisch signifikanten Unterschiede liefern konnte, deutlich aktueller ist, könnte man dazu tendieren dieser Studie etwas mehr Gewicht verleihen. Doch erscheint mir auch der Erklärungsansatz, nämlich dass der N. opticus möglicherweise durch eine diabetische Vaskulopathie, eine erhöhte Sensibilität auf Druckeinwirkung aufweist, für eine gesteigerte Anfälligkeit von DM-PatientInnen an einer Optikusneuropathie zu erkranken, als sehr schlüssig und plausibel (119, 120).

Im Übrigen könnte die Tatsache einer signifikant höheren Prävalenz von DM (Typ 1) bei PatientInnen mit EO, wie es Kalmann et al. (120) zum Ergebnis hatten, ein Hinweis auf die Komorbidität von Autoimmunerkrankungen sein.

2.10.6 Schilddrüsenfunktion

Vorweg ist aus meiner Sicht zu erwähnen, dass abnorme Schilddrüsenparameter vermutlich nicht am effektivsten als charakteristische Risikofaktoren für die Entwicklung einer kompressiven Optikusneuropathie fungieren können, da diese vermutlich ohnehin, aufgrund der zumeist vorbestehenden Schilddrüsenerkrankung und der EO, nicht im Normbereich liegen. Es versteht sich meiner Meinung nach von selbst, dass man mit einer höheren Wahrscheinlichkeit an einer EO bzw. an einer Optikusneuropathie erkranken wird, wenn man zuvor an einer Schilddrüsenerkrankung, wie in erster Linie dem Mb. Basedow, erkrankt ist.

Interessant für diese Arbeit ist, ob man mit einer optimalen Einstellung der Schilddrüsenfunktion, einen schweren Verlauf der EO sowie die Entwicklung einer Optikusneuropathie in deren Rahmen, möglicherweise verhindern könnte. Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass eine abnorme Schilddrüsenfunktion einerseits die Entwicklung einer EO, und andererseits aber auch einen schweren Verlauf der EO begünstigt (123, 124). Studien die eine abnorme Schilddrüsenfunktion mit der Entwicklung einer Optikusneuropathie assoziieren gibt es nach meinem Wissensstand derzeit noch nicht. Dahingehende Studien wären deshalb sicherlich erwünscht.

2.10.7 Orbitale Radiotherapie

Der Fallbericht der 76-jährigen Patientin illustriert zwar einerseits das seltene Risiko einer vorübergehenden Verschlechterung einer kompressiven Optikusneuropathie durch die orbitale Radiotherapie, weshalb bei PatientInnen, die eine derartige Behandlung bekommen, ein sehr genaues Monitoring des N. opticus durchgeführt werden sollte (127). Andererseits jedoch lassen sich allein aus einem Fallbericht keine allgemein gültigen Aussagen treffen. Jedoch wirft er die berechtigte Frage auf, ob eine orbitale Radiotherapie, wenn sie zum falschen Zeitpunkt angewandt wird, die Entwicklung einer kompressiven Optikusneuropathie begünstigen kann, bzw. eine bereits bestehende Optikusneuropathie verschlechtern kann.

Zusammenfassend scheint es, als ob die orbitale Radiotherapie höchstwahrscheinlich am besten in der frühen aktiven Phase der EO eingesetzt werden sollte, und eine OR in der Phase einer akuten Optikusneuropathie mit Vorsicht zu genießen ist, da die Studienlage dahingehend nicht 100%ig eindeutig zu sein scheint. Die OR ist aber aller Wahrscheinlichkeit nach in Kombination mit Glukokortikoiden am effektivsten und kann unter Umständen durchaus auch spezifische Indikationen bei einer bestehenden Optikusneuropathie haben (126, 130-132). Die Forschung könnte in Zukunft noch dahingehen, die möglichen Benefits der OR in der Prävention und Behandlung der Optikusneuropathie zu untersuchen. Weiters könnte noch die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit iv. Glukokortikoiden mit einer Glukokortikoid-Monotherapie verglichen werden und untersucht werden, ob und welchen positiven Effekt die OR im Vergleich dazu tatsächlich erzielen kann, und wie man die Nebenwirkungen am besten gering halten kann (126).

2.10.8 Schwangerschaft

Natürlich lässt sich aus den drei Fallberichten von Kozaki et al. (136) keine wissenschaftlich wertvolle Aussage ableiten, doch könnten sie Anlass geben, die Schwangerschaft als Risikofaktor für die Entwicklung einer Optikusneuropathie bei einer bestehenden Schilddrüsenerkrankung in Zukunft noch genauer und im größeren Umfang zu untersuchen. Die übrigen Studien deuten ja bereits den möglichen indirekten Zusammenhang einer Schwangerschaft mit der Entwicklung einer EO an und liefern sogleich mögliche Erklärungen dafür (137, 138). Aufgrund der Veränderungen der Schilddrüsenfunktion und des Immunsystems während und nach einer Schwangerschaft, scheint eine Begünstigung der Entwicklung einer EO als durchaus logisch. Doch der zumeist milde Verlauf der Betroffenen, aufgrund der lediglich vorübergehenden Veränderungen ihres Körpers, lässt die Entwicklung einer Optikusneuropathie wohl etwas weniger befürchten. In jedem Fall werfen die spärliche Studienlage einerseits, sowie die Ergebnisse der wenigen vorhandenen Studien andererseits, Fragen auf und schüren das Verlangen nach weiteren Studien in großem Stile.

3 Diagnostik der kompressiven Optikusneuropathie bei EO

Die kompressive Optikusneuropathie ist eine seltene, aber schwere Komplikation der EO und wird nur bei einem geringen Anteil der PatientInnen mit EO detektiert. Wenn sie jedoch auftritt, kann es bei falscher, zu geringer oder ausbleibender Therapie zu bleibenden Schäden des N. opticus, bis hin zum Verlust des Augenlichts kommen. Sie ist, wenn man sie früh genug erkennt, entweder konservativ und/oder operativ mittels Dekompressionsoperation, gut therapierbar, um so bestmöglich einen progressiven oder permanenten Visusverlust zu vermeiden (139, 140).

Unglücklicherer Weise treten visuelle Beeinträchtigungen bei EO-PatientInnen weit häufiger auf als Optikusneuropathien tatsächlich diagnostiziert werden. Dafür können einerseits ophthalmologische Nebenerkrankungen und andere Ursachen, die nichts mit EO zu tun haben, verantwortlich sein, oder andererseits Begleiterscheinungen der EO selbst, wie beispielsweise eine Keratopathie (141, 142, 143).

Dadurch ergibt sich ein beträchtliches Problem in der Frühdiagnostik der kompressiven Optikusneuropathie im Rahmen einer EO: So kann für eine entdeckte Störung der visuellen Funktion, aufgrund der fehlenden vorangegangenen Identifikation etwaiger alternativer Ursachen, irrtümlich eine Optikusneuropathie verantwortlich gemacht werden. Umgekehrt wäre es ebenso möglich, dass, bei bekannten ophthalmologischen Nebenerkrankungen, die visuellen Störungen irrtümlich eben diesen zugeschrieben werden, obwohl tatsächlich eine Optikusneuropathie vorliegt (139).

Zudem ist es beim Auftreten von visuellen Störungen durchaus möglich, dass ein Frühstadium einer kompressiven Optikusneuropathie vorliegt, ohne dass diese bereits durch andere klinische und radiologische Zeichen nachweisbar ist. Dies spricht dafür, dass es möglicherweise schon weit früher zu Irritationen des Sehnerven kommt als es derzeit nachweisbar ist.

Dies unterstreicht die Wichtigkeit des frühen Erkennens von geringsten visuellen Störungen, sowie eine ständige Verbesserung der frühdiagnostischen Möglichkeiten, um eine potenziell beginnende Optikusneuropathie möglichst früh erkennen zu können. Dieses Kapitel beschreibt nicht nur die klinischen Frühsymptome der kompressiven Optikusneuropathie, sondern auch neueste Studienergebnisse bezüglich verschiedener Untersuchungsmethoden in deren Frühdiagnostik, um möglicherweise neue Parameter und Indices für eine noch frühere Erkennung dieser Komplikation der EO zu finden.

Auch die Kenntnis über die im Vorkapitel beschriebenen Risikofaktoren stellen einen wichtigen Baustein für eine frühe Diagnostik der Optikusneuropathie dar, da man die PatientInnen, die einem oder mehrerer der Risikofaktoren ausgesetzt sind, noch genauer und engmaschiger observieren sollte. Zudem würde es helfen, wenn man bestimmte Symptome oder Befunde, die bei einer bestehenden EO auftreten, als Warnsignal für eine möglicherweise bald beginnende Optikusneuropathie verstehen könnte:

Beispielsweise hat man herausgefunden, dass eine Optikusneuropathie eher in Assoziation mit einem fibrotischen Muskelbefund als mit einem normalen Muskelbefund bei vergleichsweise gleichem Muskeldurchmesser auftritt (70). Weiters ergab eine Studie, dass abgesehen von den diskutierten Risikofaktoren, wie Alter und Rauchen, eine bestehende Myopathie oder der CAS in sehr enger Beziehung mit der Entwicklung einer kompressiven Optikuskompression stehen (59). Beim Exophthalmus als Symptom der EO gibt es bezüglich der Entwicklung einer Optikusneuropathie überraschenderweise unterschiedliche Betrachtungsweisen. Einerseits ergab eine Untersuchung, dass PatientInnen mit kompressiver Optikusneuropathie einen stärkeren Exophthalmus entwickeln, als PatientInnen ohne Optikusneuropathie (59). Dies lässt vermuten, dass EO-PatientInnen mit einem stärkeren Exophthalmus, bei einer bisher noch nicht diagnostizierten Optikusneuropathie, vermutlich eher eine solche entwickeln werden als PatientInnen mit einem geringeren Exophthalmus. Diesbezüglich untersuchte Mourits et al. (144) in einer vorangegangenen Studie auch die Abwesenheit einer schweren Protrusio bulbi bei PatientInnen mit einer Optikusneuropathie.

Dabei wurde herausgefunden, dass eine verringerte oder fehlende Protrusio bulbi den intraorbitalen Druck erhöhen und so in manchen Fällen zur Entwicklung oder Verschlechterung einer kompressiven Optikusneuropathie führen kann (144).

3.1 Frühdiagnostik mittels bildgebender Verfahren und anderer Untersuchungsmethoden

Die Diagnose der kompressiven Optikusneuropathie im Rahmen einer EO basiert hauptsächlich auf der Beurteilung klinischer Zeichen wie der Beeinträchtigung der visuellen Funktionen sowie auf abnormen funduskopischen Befunden (146). Schlussendlich sind aber auch verschiedene bildgebende Verfahren eine große Hilfe bei der frühen Identifikation derjenigen PatientInnen, die gefährdet sind eine kompressive Optikusneuropathie zu entwickeln. Diese ermöglichen eine frühe Diagnosestellung, und somit eine rechtzeitige Therapie, was der Gefahr eines permanenten Visusverlusts entgegenwirkt (47). Eine Optikusneuropathie verläuft oftmals lange Zeit subklinisch und deren Symptome können in vielen Fällen mit anderen Krankheitsbildern verwechselt werden. Dies erschwert leider eine frühzeitige Diagnosestellung (146). Außerdem wird eine Beeinträchtigung der visuellen Funktionen in vielen Fällen zu wenig wahrgenommen, da Patienten mit einer schweren EO dazu tendieren, vermehrt kongestive und/oder okulomotorische Symptome zu entwickeln, was die visuelle Symptomatik für die PatientInnen womöglich ein wenig in den Hintergrund ihrer Wahrnehmung drängt (147). Auch deshalb wäre die Entwicklung von weiteren speziellen bildgebenden Verfahren, die die Diagnosestellung einer Optikusneuropathie bei EO erleichtern würden, sehr wünschenswert (146).

3.1.1 Computertomographie

Die häufigste Ursache einer Optikusneuropathie ist eine Kompression des N. opticus selbst und/oder seiner blutversorgenden Gefäße, verursacht durch eine Volumenzunahme des orbitalen Weichteilgewebes in der Orbitaspitze (70, 148). Ohne eine zeitgerechte Diagnose und Behandlung kommt es im schlimmsten Fall zu einem Visusverlust. Daher ist die schnellst mögliche Erkennung der Optikusneuropathie und deren optimales Management für einen guten Ausgang von großer Bedeutung (149).

Die Computertomographie stellt hierfür einen wichtigen Baustein dar. Bisher lag das Hauptaugenmerk bei der Beurteilung der CT-Bilder auf dem Erkennen und der Quantifizierung der orbitalen Volumszunahme im Verlauf der EO (70, 147, 150-153). Vorangegangene und aktuelle Studienergebnisse sollen deutlich machen, welche radiologischen Parameter für die Frühdiagnostik der kompressiven Optikusneuropathie von Bedeutung sind, oder es noch werden könnten:

Vorangegangene Studien haben die direkte Korrelation zwischen der apikalen orbitalen Volumenzunahme durch vergrößerte extraokulare Muskulatur und der Entwicklung einer kompressiven Optikusneuropathie gezeigt (70, 147, 150-153). In einer jüngeren Studie deuteten Chan et al. (154) außerdem an, dass auch die Anatomie der knöchernen Orbita eine Rolle in der Krankheitsentwicklung spielen könnte, da sich gezeigt hat, dass engere Augenhöhlen anfälliger auf eine apikale Zunahme des Orbitavolumens reagieren.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass auch andere CT-Befunde, wie intrakranieller Fettprolaps, Dislokation der Tränendrüse, Exophthalmus und Dilatation der V. ophthalmica superior, zwar als möglicherweise nützliche Faktoren für das Entdecken einer Optikusneuropathie zwar diskutiert, aber nicht bestätigt wurden (147, 153, 154, 156, 157).

Da die apikale Volumszunahme in der Orbita so stark mit der Entwicklung einer kompressiven Optikusneuropathie bei EO korrelierte, haben mehrere Autoren Indices für die Aufdeckung der Optikusneuropathie vorgeschlagen (145, 150, 154, 156, 158, 159). So hat beispielsweise Barret et al. (150) einen linearen Muskelindex berechnet, den er für vernünftig und reproduzierbar befand. In einer anderen vorhergegangenen Studie untersuchten Monteiro et al. (158) diesen Muskelindex auf Sensitivität und Spezifität. Dabei kam heraus, dass das beste Verhältnis zwischen Sensitivität (79%) und Spezifität (72%) bei einem Muskelindex von 60% zustande kam. Weiters schlugen Nugent et al. (159) eine kategorische Skala für die apikale Volumszunahme in der Orbita vor, welche in weiterer Folge von einigen Autoren übernommen wurde (145, 154-156). Unter der Verwendung dieser Skala fanden Nugent et al. (159) im überwiegenden Teil der Fälle mit kompressiver Optikusneuropathie starke Zunahmen des apikalen Orbitavolumens, aber nur sehr selten bei den Fällen ohne Optikusneuropathie.

Dieser Volums-Score scheint also sehr nützlich für die Aufdeckung einer Optikusneuropathie zu sein, jedoch gestaltet sich eine exakte Anwendung dieser Scores als schwierig. Dies kann wahrscheinlich dadurch begründet werden, dass die Autoren dieser Studien keine klaren Definitionen für die Lokalisationen innerhalb der Orbita anboten, da die koronare Schichtung für die Festlegung deren Scores verwendet wurde (146).

In einer aktuellen Studie versuchten Pieroni Goncalves et al. (146) die vorbestehenden CT-Indices für die volumetrische Quantifizierung von der Zunahme des Orbitavolumens, zu verbessern. Dabei wurden zwei volumetrische Indices berechnet: Einerseits der VCI, der das Verhältnis des Volumens der extraokularen Muskeln zum Volumen des intraorbitalen Fetts, basierend auf der Analyse der axialen Schichten, beschreibt; andererseits der VACI, der wiederum dasselbe Verhältnis beschreibt, jedoch basierend auf der Analyse der koronaren Schichten. Beide Indices stellten sich als sehr verlässlich und reproduzierbar heraus (146). Als besonders effektiv erwies sich jedoch der VACI. Er erreichte eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 87%, wohingegen der VCI nur eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 80% erreichte (146). Pieroni Goncalves et al. (146) kamen außerdem zum Schluss, dass die volumetrischen Messmethoden effektiver eine kompressive Optikusneuropathie bei EO aufdecken können, wenn die Volumszunahme auf die Orbitaspitze beschränkt ist. Die Ergebnisse von Pieroni Goncalves et al. (146) lassen annehmen, dass der VACI eine signifikante Verbesserung gegenüber den bisher gebräuchlichen Indices darstellt (146). Sowohl der VCI, als auch der VACI, waren sehr effizient in der Lage eine Optikusneuropathie vorherzusehen, jedoch war VACI noch effektiver. Weitere Studien zur Bestätigung der neuen Erkenntnisse wären sicherlich zu empfehlen (146).

Im Rahmen einer anderen retrospektiven Studie untersuchten Weis et al. (149) PatientInnen mit EO, indem sie sie sowohl klinisch evaluierten, als auch einer orbitalen Computertomographie-Untersuchung, mit axialer und koronarer Schichtung, unterzogen. Bei ihrer Erstvorstellung wurden die PatientInnen anhand des VISA (vision, inflammation, strabismus, appearance/exposure)-Score bewertet (149, 160). Die Auswertung der Entzündungszeichen innerhalb des VISA-Scores basiert auf dem zuvor erhobenen CAS-Score (149, 161).

Die Beurteilung der CT-Bilder ergab, dass kleine hypodense Areale in den extraokularen Muskeln invers mit der Diagnose einer Optikusneuropathie assoziiert werden. So war die Abwesenheit von hypodensen Arealen in den extraokularen Muskeln ein Indiz für die Entwicklung einer Optikusneuropathie (149).

In Folge dessen tendierten PatientInnen mit hypodensen Arealen in der extraokularen Muskulatur weniger zur Entwicklung einer Optikusneuropathie als die PatientInnen ohne hypodense Areale. Da diese hypodensen Areale die gleiche Dichte haben wie das Fettgewebe ist die Hypothese dahinter, dass diese Areale die Differenzierung von Fibroblasten in Adipozyten representieren (162, 163). Man nimmt an, dass diese Differenzierung eher in späteren Stadien der Krankheit vorkommt. Daher kommen hypodense Areale eher in der inaktiven Phase der Optikusneuropathie vor und nicht in der Initialphase der Optikusneuropathie (149).

3.1.2 Magnetresonanztomographie

Obwohl die MRT ein sehr geeignetes Werkzeug für die Beurteilung des Sehnerven im Rahmen einer EO ist wurden bisher kaum MRT-Studien durchgeführt, die direkt mit der kompressiven Optikusneuropathie zu tun hatten (47). Eine interessante Studie führten jedoch Dodds et al. (164) durch. Sie verglichen die Durchmesser des N. opticus in einem hochauflösenden MRT, an sieben verschiedenen Stellen, zwischen dem Bulbus und der prächiasmalen Region, anhand dreier Gruppen (Kontrollgruppe, Gruppe mit EO - ohne Optikusneuropathie, Gruppe mit EO - mit Optikusneuropathie). Die Durchmesser der Sehnerven waren dabei innerhalb der Gruppe mit Optikusneuropathie zwar deutlich geringer, doch gab es diesbezüglich durchaus Überlappungen mit den beiden anderen Gruppen (164). Dodds et al. (164) mussten sich eingestehen, dass sie nicht ausreichend evident zeigen konnten, dass die neurale Kompression der pathogenetische Mechanismus ist, der der Optikusneuropathie zugrunde liegt. Dennoch befanden die Autoren die Theorie der mechanischen Kompression im Vergleich zu anderen Theorien als die plausibelste (164). Die Autoren diskutierten auch eine Kompression der Gefäße als alternative oder additive Ursache einer Optikusneuropathie. Außerdem beobachteten sie eine Reduktion des Optikusdurchmessers, auch in Abwesenheit von verdickten Augenmuskeln.

Sie nahmen an, dass in diesen Fällen, die Kompression durch eine Erhöhung des intraorbitalen Drucks, infolge einer Zunahme des intraorbitalen Fettgewebes, die Reduktion des Durchmessers bedingte (164).

Alles in allem gibt es jedoch, wie bereits erwähnt, noch zu wenige MRT-Studien die direkt auf die Optikusneuropathie abzielten. Deshalb waren keine speziellen MRT-Indices für die Frühdiagnostik einer Optikusneuropathie zu finden. Doch ist klar, dass die CT zwar ausgezeichnet für die Beurteilung der knöchernen Orbita geeignet ist und auch für die Beurteilung von Größenverhältnismäßigkeiten herangezogen werden kann, aber die MRT weit besser für die Beurteilung des Weichteilgewebes, des Sehnerven und der extraokularen Muskulatur geeignet ist (147). Deshalb wären weitere Studien, zur Fähigkeit des MRTs eine Optikusneuropathie zu detektieren, alleine oder gemeinsam mit der CT, sehr wünschenswert (147).

3.1.3 Ultraschall- und Farbdoppler-Untersuchung

In manchen Studien wurde mit Hilfe des Ultraschalls versucht eine Optikusneuropathie zu identifizieren (47, 48, 165, 166). Kahaly et al. (165) behaupteten beispielsweise, dass man mittels Ultraschalluntersuchung, eine Optikusneuropathie-bedingte Erweiterung des Subarachnoidalraumes des N. opticus detektieren könne, welche jedoch nur selten beobachtet wird. Auch die Beurteilung des venösen Blutflusses wäre eventuell ein nützliches Werkzeug in der Frühdiagnostik der Optikusneuropathie (47). Monteiro et al. (48) fanden beispielsweise heraus, dass PatientInnen mit EO im Vergleich zu Gesunden zumeist einen verringerten venösen Blutfluss aufwiesen, was sich mit den Untersuchungen eines anderen Authors deckt (166). Diese Erkenntnisse unterstützen die Theorie, dass eine intraorbitale Volumenzunahme, infolge einer Vergrößerung der extraokularen Muskeln, in vielen Fällen die orbitale venöse Drainage beeinträchtigt (47). Da wir wissen, dass die Entwicklung einer Optikusneuropathie mit einer Zunahme des intraorbitalen Volumens zu tun hat, wäre es denkbar, dass der Grad der venösen Stase jeweils ein bestimmtes Stadium der Optikusneuropathie widerspiegelt (47).

Obwohl sowohl Ultraschall als auch die Farbdoppler-Untersuchung sicher wertvolle Hinweise für die Diagnose der Optikusneuropathie liefern, bedarf es noch weiterer Studien, um die Nützlichkeit dieser Methoden in der Differenzierung zwischen PatientInnen mit oder ohne Optikusneuropathie, vor allem im Bereich der Frühdiagnostik, zu überprüfen (47).

3.1.4 Pattern electroretinogram (PERG)

Przemyslaw et al. (167) untersuchten die Nützlichkeit des PERG für die Diagnose von früh auftretenden Veränderungen der visuellen Funktion bei PatientInnen mit EO, ohne offensichtliche Zeichen einer Optikusneuropathie. Die Studie fand eine stark verringerte P50-Amplitude bei den PatientInnen mit EO im Vergleich zu den gesunden Probanden. Diese Reduktion der P50-Amplitude ist nach deren Ansicht ein geeigneter Marker für die Detektion einer frühen ischämiebedingten Dysfunktion des Sehnerven, bei PatientInnen mit EO (167). Folglich könnte das PERG in Zukunft ein sehr nützlicher Test für die Screening-Untersuchung einer kompressiven Optikusneuropathie bei EO werden (167).

3.1.5 Flash-VEPs

Visuell evozierte Potenziale werden durch eine Retinastimulation ausgelöst und zeichnen die elektrische Aktivität der Sehrinde auf. Sie werden primär zur Aufzeichnung der Sehfunktion von Säuglingen und Kleinkindern verwendet, aber auch zur Untersuchung von Optikusneuropathien. Dabei gibt es zwei Arten der Stimulation, entweder durch einen Lichtblitz oder durch ein schwarzweißes Schachbrettmuster (8).

Bei der der Auswertung der VEPs werden sowohl die Latenz, als auch die Amplitude der VEPs bestimmt. Liegt nun eine Optikusneuropathie vor, ist sowohl die Latenz, als auch die Amplitude verändert. Die Amplitude nimmt ab und die Latenz ist in der Regel verlängert. Um frühe oder subklinische Funktionsstörungen zu detektieren, wird unter Verwendung verschieden großer Kästchen ein Schwellen-VEP angewandt. Dies ist in der Frühdiagnostik deshalb von Bedeutung, da die Antworten auf kleinere Kästchen früher pathologisch sind als die Antworten auf große Kästchen, die länger innerhalb des Normbereiches bleiben (8).

Bisher hatten sich VEPs (visual evoked potentials) jedenfalls als sehr nützlich, sowohl für die Diagnostik, als auch für das Monitoring der kompressiven Optikusneuropathie, erwiesen (168). McKeag et al. (145) fanden bei in etwa 80% der PatientInnen mit Optikusneuropathie, abnorme VEPs, und bei nahezu 100% normale VEPs bei den PatientInnen ohne Optikusneuropathie, was eine hohes Maß an Spezifität andeutet. Auch schon vorangegangene Studien zeigten, dass sowohl die VEPs, als auch die nachfolgend beschriebenen PVEPs, sehr nützliche Werkzeuge für die Diagnostik der Optikusneuropathie und deren Monitoring darstellen (168).

3.1.6 Pattern visual evoked potentials/PVEPs

Pawlowski et al. (169) untersuchten unter Anwendung von PVEPs, frühe neuropathische Veränderungen bei EO-PatientInnen ohne jegliche klinischen Symptome einer Optikusneuropathie, mit der Absicht die Prävalenz subklinischer Optikusneuropathien bei EO-PatientInnen zu bestimmen.

Die Studie ergab, dass die Untersuchung von PVEPs, im Speziellen die der P100-Latenzen für eine möglichst frühe Diagnosestellung einer kompressiven Optikusneuropathie im Rahmen einer EO, bei PatientInnen mit EO und keinen offensichtlichen Zeichen einer Optikusneuropathie, ein sehr nützliches Werkzeug darstellen (169).

3.1.7 Diskussion

Vorangegangene Studienergebnisse zeigen recht deutlich, dass die CT einen wichtigen Baustein der Frühdiagnostik der kompressiven Optikusneuropathie darstellt, da sie zur Quantifizierung der orbitalen Volumenzunahme gut geeignet ist (70, 147, 150-153). Eine aktuelle Studie versuchte die bis dahin gebräuchlichen Volumsindices zu verbessern, und entwickelte den VACI, der mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität, eine Optikusneuropathie in deren Frühphase identifizieren konnte (146). Weis et al. (149) fanden in ihrer Studie weitere CT-Parameter die die Entwicklung einer Optikusneuropathie andeuteten. Sie fanden beispielsweise heraus, dass die Abwesenheit von hypodensen Arealen in der extraokularen Muskulatur, ein Indiz für die Entwicklung einer Optikusneuropathie war (149). Aufgrund der Aktualität und dem Umfang beider Studien, scheinen die Ergebnisse verlässlich und reproduzierbar zu sein.

Zudem dürfte es sich laut diesen Studien tatsächlich um Parameter handeln, die gut zur Früherkennung der Entwicklung einer Optikusneuropathie geeignet sind. Zusammenfassend kann man festhalten, dass die CT wohl ein nützliches Instrument für die Frühdiagnostik einer kompressiven Optikusneuropathie im Rahmen einer EO darstellt.

Die MRT hat gegenüber der CT auf jeden Fall ihre Vorteile in der Beurteilung der verschiedenen Gewebearten innerhalb der Orbita, doch wurden bis dato leider kaum spezifische Studien bezüglich der MRT und ihrer Bedeutung in der Frühdiagnostik der Optikusneuropathie durchgeführt. Daher waren keine speziellen MRT-Indices für deren Früherkennung zu finden. Weitere Studien wären diesbezüglich sicherlich erwünscht.

Einige wenige Studien beschäftigten sich mit der Nützlichkeit des Ultraschalls und der Farbdoppleruntersuchung bei der Identifikation einer Optikusneuropathie und fanden heraus, dass bei einer intraorbitalen Volumenzunahme der venöse Blutfluss beeinträchtigt war (48, 166). Auch aufgrund der Beschaffenheit venöser Gefäße, erscheint es mir als durchaus plausibel, dass venöse Gefäße möglicherweise als erste auf Druck von außen reagieren und es so zu einer Stase im Frühstadium einer Optikusneuropathie kommt. Daher liefern diese Untersuchungsmethoden einen wertvollen Beitrag in der Früherkennung der Optikusneuropathie. Doch unterliegen sowohl Ultraschall- als auch Farbdoppleruntersuchung, einer gewissen Subjektivität und die Ergebnisse hängen auch beträchtlich von der Geübtheit des Untersuchers ab. Zudem bedarf es für die Verlässlichkeit dieser Unterscheidungsparameter, sicherlich noch weitere Studien.

Aufwändige, und vor allem nicht immer verfügbare Untersuchungen sind das PERG und die VEP-Untersuchungen. Bei der Analyse der, wenn auch dazu nur spärlich vorhandenen Studien, erwiesen sich zwei Parameter in der Frühdiagnostik der Optikusneuropathie als nützlich. So sind eine verringerte P50-Amplitude beim PERG einerseits, und verzögerte P100-Latenzen bei der Untersuchung von PVEPs andererseits, nützliche und frühzeitige Hinweise auf die Entwicklung einer Optikusneuropathie (167, 169).

Jedoch ist die tatsächliche Nützlichkeit dieser Erkenntnisse, aufgrund des Aufwands und der eingeschränkten Verfügbarkeit dieser Untersuchungsmethoden, meiner Meinung nach eher in Frage zu stellen.

3.2 Fundusveränderungen

3.2.1 Papillenschwellung

Grundsätzlich gilt die Papillenschwellung als eher unspezifisches klinisches Zeichen das sich bei verschiedenen Krankheitsbildern zeigt. Dabei ist allein schon die Frage nach der Ein- oder Beidseitigkeit ein wichtiges differentialdiagnostisches Kriterium. So spricht ein beidseitiges Auftreten einer Papillenschwellung dafür, dass der Sehnerv nur indirekt betroffen ist, wie es beispielsweise bei einem erhöhten intrakraniellen Druck oder einer Vaskulitis der Fall ist (10). Unabhängig von der Ursache, versteht man unter einer Papillenschwellung eine Prominenz und Randunschärfe des Sehnervenkopfes (170). Der pathogenetische Mechanismus ist die Behinderung des axonalen Transports der Sehnervenfasern im Papillenbereich (126). Sie kann verschiedenartige Ursachen haben, wie eine lokale Ischämie, ein entzündliches Ödem, eine Kompression (Raumforderung, erweiterte Optikushüllen), eine Infiltration oder auch einen Energiemangel, beispielsweise bei einer mitochondrialen Störung oder durch Toxineinwirkung (126).

Nur bei 30-60% der Patienten mit EO besteht eine Papillenschwellung, die in vielen Fällen das erste Zeichen einer kompressiven Optikusneuropathie ist (8, 145, 171). Wirkt man bei der Optikusneuropathie der Kompression des Sehnerven nicht angemessen entgegen, wird die Papille atroph (8).

McKeag et al. (145) versuchten die klinischen Zeichen, die zu einer möglichst schnellen Diagnose der kompressiven Optikusneuropathie führen, zu identifizieren. Die Papillenschwellung, beeinträchtigt Kontrast- und Farbsehen, RAPD und radiologische Anzeichen einer apikalen Optikuskompression, waren dabei die Zeichen, die bei der Diagnosstellung zumeist vorzufinden waren (145). Diese Studie bestätigte also dass die Papillenschwellung ein wichtiges Kriterium für die Diagnose der Optikusneuropathie darstellt (145).

So geht sie zumeist einer Optikusatrophie voraus, die ein Zeichen einer schweren Kompression des N. opticus darstellt (8). Daher ist sie als eines der ersten Zeichen einer kompressiven Optikusneuropathie, von großer Bedeutung in deren Frühdiagnostik.

3.2.1.1 Differentialdiagnostik

Da die Ursachen, die zur Papillenschwellung führen mannigfaltig sein und schwerwiegende Folgen nach sich ziehen können sind eine exakte Differentialdiagnostik und die rasche Einleitung der erforderlichen therapeutischen Maßnahmen von großer Wichtigkeit (172).

Wesentlich für eine genaue Differentialdiagnostik ist bereits die gezielte Anamnese und die Anwendung einfacher ophthalmologischer Untersuchungsmethoden. Insbesondere Ein- oder Beidseitigkeit des Auftretens, Geschwindigkeit und Ausmaß eines möglichen Visusabfalls, das zusätzliche Auftreten eines relativen afferenten Pupillendefektes (RAPD), sowie Tiefe und Form der Papillenschwellung und die Lokalisation möglicher Gesichtsfeldausfälle, sollten anamnestisch und mittels Untersuchungen erhoben und berücksichtigt werden (172).

Die folgenden Differentialdiagnosen der Papillenschwellung sind von großer Wichtigkeit für den Ophthalmologen: Vaskulär-ischämische Ursachen wie die AION; arterielle Hypertonie; Diabetes; entzündliche Ursachen, wie eine Neuritis nervi optici oder eine Papillitis; intrakranielle Druckerhöhung; Infiltration bei einem Papillentumor, Lymphom oder Karzinom; oder seltene Ursachen wie Trauma, Toxine oder eine Radiatio (172).

3.2.2 Optikoziliare Kollateralen

Diese entstehen wenn es zu einer Obstruktion der normalen Drainagekanäle kommt. In Folge dessen leiten vorbestehende vergrößerte peripapilläre Kapillaren, Blut direkt aus dem Zentralvenenkreislauf in den parapapillären choroidalen Kreislauf. Diese Gefäße erscheinen im Ophthalmoskop als angeschwollene und gewundene Kanäle, sind zumeist temporal zu finden und verschwinden am Papillenrand. Die Kollateralen werden oft mit retrobulbären Raumforderungen (wie beispielsweise auch im Rahmen einer EO), die durch Kompression des intraorbitalen Sehnerven den Blutfluss durch die Zentralvene beeinträchtigen, assoziiert (8).

Konkrete Studienergebnisse zur Tauglichkeit der optikoziliaren Kollateralen als Frühbefund einer Optikusneuropathie liegen nach meinem Wissensstand noch nicht vor. Doch erscheint es mir als logisch, dass die Ausbildung solcher Kollateralen nicht innerhalb kürzester Zeit von Statten geht, sondern seine Zeit braucht. Daher dürften optikoziliare Kollateralen nicht das Erste sein, was man bei einer neu aufgetretenen kompressiven Optikusneuropathie funduskopisch erkennen kann. Wahrscheinlich kommen hier schon eher langsam wachsende Tumore oder gar andere Gründe, wie glaukomatöse Veränderungen in Frage. Dennoch sollte bei diesem funduskopischen Befund unbedingt an die Möglichkeit einer endokrinen Orbitopathie und Optikusneuropathie gedacht werden.

3.2.2.1 Differentialdiagnostik

Wie zuvor erwähnt haben optikoziliare Kollateralen immer mit einer Störung des Blutflusses durch die Zentralvene zu tun (8). Hier noch einmal die wichtigsten Differentialdiagnosen an die man beim Auftreten von optikoziliaren Kollateralen denken sollte: Orbitatumoren, Optikustumoren (am häufigsten ist das Optikusscheidenmeningeom), Optikusgliome, Zentralvenenverschlüsse, idiopathische intrakranielle Hypertension und das Glaukom (8).

3.2.3 Aderhautfalten

Aderhautfalten sind definiert als Falten in der Bruchmembran und der vorderen Aderhaut (173). Diese sind zumeist am hinteren Pol zu beobachten und präsentieren sich als annähernd parallele, abwechselnd hell und dunkle Streifen (8, 173). Sie können bei unterschiedlichen Läsionen der Orbita, wie Orbitatumoren oder Entzündungen, sowie bei einer kompressiven Optikusneuropathie und auch bei einer intrakraniellen Druckerhöhung auftreten (8, 174). McKeag et al. (145) haben jedoch beschrieben, dass Aderhautfalten nur selten im Zusammenhang mit der kompressiven Optikusneuropathie auftreten. Einerseits sind Aderhautfalten häufiger je stärker der Exophthalmus ausgeprägt ist, andererseits können sie in einigen Fällen der Entwicklung eines klinisch sichtbaren Exophthalmus vorausgehen (8). Im Großteil der Fälle sind Aderhautfalten asymptomatisch und verursachen keinerlei Visusverlust (8).

3.2.3.1 Differentialdiagnostik

Aderhautfalten werden mit ähnlichen Differentialdiagnosen wie die der optikoziliaren Kollateralen in Verbindung gebracht. Sie kommen ebenfalls bei Orbitaläsionen wie Tumoren vor. Zusätzlich jedoch kommen sie bei entzündlichen Erkrankungen, wie beispielsweise einer Neuritis nervi optici, oder auch Mukozelen vor (8).

3.2.4 Diskussion

Bezüglich der frühen Fundusveränderungen bei kompressiver Optikusneuropathie gibt es kaum Studienliteratur die einen Schluss über die bevorzugte zeitliche Abfolge der Befunde zuließe. Dennoch geht aus der vorhandenen Literatur hervor, dass die Papillenschwellung höchstwahrscheinlich den wichtigsten funduskopischen Frühbefund darstellt (8, 145, 171). Dass die Papillenschwellung meist einer Optikusatrophie vorausgeht spricht in jedem Fall dafür, dass sie einen Befund darstellt, der im Verlauf der Optikusneuropathie tendenziell frühzeitig zu beobachten ist. Auch der pathogenetische Mechanismus hinter der Papillenschwellung, nämlich die Behinderung des axonalen Transports der Sehnervenfasern, lässt eine Kompression des Sehnerven als Ursache der Papillenschwellung, als wahrscheinlich erscheinen. Es erscheint mir als durchwegs nachvollziehbar, dass die Sehnervenfasern eher sensibel auf Druck von außen reagieren und es folglich schon früh zu einer Behinderung des axonalen Transports kommt.

Optikoziliare Kollateralen dürften für die Frühdiagnostik der kompressiven Optikusneuropathie wohl kaum eine Rolle spielen. Erstens liegen keinerlei Studienergebnisse vor, die diese als Frühbefund der Optikusneuropathie bezeichnen. Zweitens erscheint es mir als logisch, dass sich optikoziliare Kollateralen nicht innerhalb kurzer Zeit bilden, sondern deren Ausbildung Zeit braucht. Dies spräche für mich eher gegen deren frühes Auftreten bei einer kompressiven Optikusneuropathie. Nichts desto trotz sollte beim Auftreten von optikoziliaren Kollateralen an die Möglichkeit einer kompressiven Optikusneuropathie gedacht werden.

Auch Aderhautfalten zeigen sich manchmal funduskopisch im Rahmen einer kompressiven Optikusneuropathie, jedoch treten sie in deren Zusammenhang eher selten auf (145).

Studien die besagen, dass sich Aderhautfalten bei kompressiver Optikusneuropathie häufig und auch frühzeitig zeigen, gibt es nach meinem Wissensstand noch nicht. Doch gibt folgendes zu denken: Obwohl Aderhautfalten in aller Regel asymptomatisch verlaufen und in manchen Fällen der Entwicklung eines Exophthalmus vorausgehen, könnte die Erkennung der Aderhautfalten frühdiagnostisch für die Optikusneuropathie umso mehr von Bedeutung sein, da man sie möglicherweise als Warnsignal für eine erst entstehende Optikusneuropathie sehen kann. Auch wenn die weiterführende Diagnostik wahrscheinlich nur in wenigen Fällen die Diagnose einer kompressiven Optikusneuropathie im Rahmen einer EO bestätigen würde, wäre es für den einzelnen Fall dennoch sehr wertvoll, da sich durch eine Einleitung präventivtherapeutischer Maßnahmen bereits vor dem Eintreten der Symptome, wie beispielsweise eines merkbaren Visusverlusts, das Outcome höchstwahrscheinlich maßgeblich positiv beeinflussen ließe.

3.3 Frühsymptome und frühe klinische Zeichen

In der Folge werden einige potenzielle Frühsymptome, im Speziellen, falls vorhandene, diesbezügliche Studienergebnisse, genauer beschrieben. Vorweg muss erwähnt werden, dass eine Literatur, speziell zur Frühsymptomatik einer kompressiven Optikusneuropathie kaum vorhanden ist. Wohl ist man sich über die meisten potenziellen Symptome bei einer kompressiven Irritation des N. optikus weitgehend im Klaren, doch sind nur in den seltensten Fällen zeitliche Angaben inkludiert, die Aufschluss über die wahrscheinlichste zeitliche Abfolge der Symptome und Zeichen gäben.

3.3.1 Reduzierte Kontrastwahrnehmung

Auch die Kontrastwahrnehmung ist bei einer kompressiven Optikusneuropathie, vermutlich aufgrund des Ausfalls fovealer Kanäle, häufigerweise reduziert (175). Die Kontrastempfindlichkeit wird unter anderem mit der Pelli-Robson-Buchstabentafel beurteilt (8).

CAVE: Eine Quelle für Fehlinterpretationen stellt die vorbestehende Katarakt dar, wodurch der Kontrast sowie auch der Visus möglicherweise ohnehin schon stark herabgesetzt ist (8).

Weiters ist für den Ophthalmologen bei der Beurteilung einer reduzierten Kontrastwahrnehmung zu beachten, dass es bei einer EO mit einem ausgeprägten Exophthalmus durch eine verstärkte Exposition der Hornhaut zu einer Keratopathie kommen kann. Durch Austrocknung des Auges kommt es zu Veränderungen der Epithelstruktur, zu erhöhter Osmolarität des Tränenfilms und zu entzündlichen Reaktionen der Augenoberfläche, was wie bei der kompressiven Optikusneuropathie ebenfalls häufig zu einer reduzierten Kontrastwahrnehmung führt (19). Da sowohl die Sicca-Symptomatik, als auch die Optikusneuropathie in engem Zusammenhang mit einer schweren EO stehen, gestaltet sich die korrekte Zuordnung dieses Symptoms manchmal als schwierig und zieht eine exakte Differentialdiagnostik nach sich (siehe auch S.10).

Beden et al. (176) untersuchten in einer kürzlich durchgeführten Studie die Sehnervenfunktion bei EO-PatientInnen anhand der Kontrastwahrnehmung und fanden heraus, dass diese bei allen EO-PatientInnen beeinträchtigt war. Die Kontrastsensitivität (CSF = contrast sensitivity function) der PatientInnen wurde mittels FACT (functional acuity contrast test) in 5 Frequenzen (1,5 cpd (cycles per degree), 3 cpd, 6 cpd, 12 cpd und 18 cpd) gemessen und auf Korrelationen mit der Hertel-Exophthalmometrie und dem CAS untersucht (176).

Beden et al. (176) nahmen an, dass die Sehnervenfunktion schon in der frühen Phase der EO beeinträchtigt sein kann, noch bevor es möglich war den klinischen Beweis einer kompressiven Optikusneuropathie zu erbringen. Schon Suttorp-Schulten et al. (177) untersuchten die Kontrastsensitivität bei PatientInnen mit Optikusneuropathie und PatientInnen mit ausschließlich EO, und verglichen die Resultate mit den Kontrastsensitivitäten der ophthalmologisch gesunden Kontrollgruppe. Sie fanden heraus, dass die CSFs von PatientInnen mit kompressiver Optikusneuropathie signifikant verringert waren. Auch die EO-PatientInnen ohne Optikusneuropathie hatten eine geringere Kontrastsensitivität, als die Studienteilnehmer der gesunden Kontrollgruppe (177). Daher berichteten sie, dass die Untersuchung der Kontrastsensitivität, der möglichst frühen Unterscheidung von EO-PatientInnen mit oder ohne Optikusneuropathie, sehr dienlich ist (177). Auch Mourits et al. (178) untersuchten die Kontrastsensitivität anhand der Augen von EO-PatientInnen mit Optikusneuropathie.

Sie fanden heraus, dass die CSF oftmals schon bei PatientInnen, bei denen die Sehschärfe noch gut erhalten war, verschlechtert sein kann. Zudem beobachteten sie beim Großteil der Augen eine Verbesserung der CSF nach einer Dekompressionsoperation (178). Diese Erkenntnisse sprechen dafür, dass eine Verschlechterung der Kontrastsensitivität bei der Entwicklung einer Optikusneuropathie, in vielen Fällen noch vor einer Reduktion des Visus erkennbar wird und daher ein effektiveres Frühwarnzeichen darstellt, als eine Verschlechterung des Visus.

Beden et al. (176) stellten in ihrer aktuellen Studie eine statistisch signifikante Verringerung der CSF (bei allen Frequenzen) bei EO-PatientInnen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe fest. Keiner der EO-PatientInnen zeigte irgendein klinisches Zeichen einer Optikusneuropathie und alle PatientInnen hatten einen annähernd normalen Visus sowie ein annähernd normales Farbsehen. Dadurch zeigte diese Studie, dass die Funktion des Sehnerven, schon in der frühen Phase einer EO oder Optikusneuropathie, beeinträchtigt sein kann. Aus welchen Gründen eine Veränderung der Kontrastsensitivität schon in der Frühphase der EO auftreten kann ist unklar (176), jedoch spricht dies dafür, dass der Sehnerv möglicherweise schon weit früher vom umliegenden Gewebe irritiert wird als es klinisch und radiologisch nachweisbar ist.

3.3.1.1 Differentialdiagnostik

Eine reduzierte Kontrastempfindlichkeit kann bei vielen verschiedenen Krankheitsbildern auftreten. Am häufigsten jedoch bei der Katarakt, beim Sicca-Syndrom (siehe auch S.10) dem Glaukom, bei verschiedenen Formen der altersbedingten Makuladegeneration und bei anderen Erkrankungen im Bereich der Makula (8).

3.3.2 Dyschromatopsie (Farbsinnstörung)

Grundlage für ein intaktes Farbsehen ist die ausgewogene Funktion dreier Photorezeptorarten, den Rot- Grün- und Blauzapfen, sowie deren zelluläre und neuronale Verschaltungen bis hin zu den visuellen Arealen des Cortex.

Störungen des Farbsinns können dem Augenarzt wichtige diagnostische Hinweise liefern, da insbesondere die erworbenen Farbsinnstörungen, welche bei vielen Netzhaut- und Optikuskrankungen auftreten können, oftmals ein Frühsymptom sind. Ein Problem hierbei stellen jedoch kortikale Farbkonstanzmechanismen dar, aufgrund deren die Patienten ihre Farbsinnstörung manchmal erst gar nicht wahrnehmen (10). Dies lässt zwar vermuten, dass eine Dyschromatopsie ein „geeignetes“ Symptom zur Früherkennung einer kompressiven Optikusneuropathie ist, jedoch ist die Studienliteratur zur Farbsinnstörung, speziell als Frühsymptom einer Optikusneuropathie sehr spärlich und lässt leider keine eindeutigen Schlüsse zu. Meist wurde eine Dyschromatopsie zwar routinemäßig miterhoben (145), doch war sie nie die Hauptvariable der Studie, was die Chance auf statistisch wertvolle Aussagen verringert. Dennoch ist klar, dass eine derartige Störung ein frühes Symptom einer Optikusneuropathie sein kann und bei dessen Auftreten sofort an eine mögliche Läsion oder Kompression des N. optikus gedacht werden sollte (8).

Eine Störung des Farbsinnes wird am einfachsten mittels Ishihara-Tafeln zur Differenzierung von Rot-Grün-Störungen, dokumentiert (10, 170). Der Farbsinnstörung liegt ein Ausfall fovealer Kanäle zugrunde, der sich durch eine Amplitudenreduktion der visuell evozierten Potentiale (VEPs) auf kleine Reizmuster objektivieren lässt (175). Alternativ kann die Farbwahrnehmung mit einem Hardy-Rand-Rittler-Test noch zuverlässiger getestet werden (179).

In einer Studie untersuchten McKeag et al. (145) die klinischen Zeichen der Optikusneuropathie. Dabei entsprach der Farbsinn bei 100% der PatientInnen mit Optikusneuropathie nicht der Norm. Gleichzeitig war das Farbsehen bei 93% der PatientInnen ohne Optikusneuropathie normal (145). Im Rahmen dieser Studie wurde der Farbsinn nicht bei allen PatientInnen untersucht, doch die Resultate zeigten, dass dieses Symptom für die Diagnose der Optikusneuropathie von großer Relevanz ist (145).

Beden et al. (176) evaluierten in einer anderen Studie, in welcher primär die Sehnervenfunktion anhand der Kontrastwahrnehmung untersucht wurde, das Farbsehen routinemäßig mit Ishihara-Tafeln, da sie einen gängigen Test zur Erkennung einer Optikusneuropathie darstellen. Sie kamen dabei zum Ergebnis, dass eine Farbsinnstörung nicht signifikant mit der Frühphase einer EO oder gar einer kompressiven Optikusneuropathie in Verbindung gebracht werden kann (176).

Dies mag aber auch an der Methodik der Studie liegen. Wenn man nämlich sensitivere Tests für das Farbsehen (wie z.B. den Hardy-Rand-Rittler- oder Farnsworth-Munsell-100-Hue-Test) eingesetzt hätte, hätte die Studie bezüglich des Farbsehens möglicherweise ähnliche Ergebnisse erbracht wie bezüglich der Kontrastsensitivität. So wären Farbsinnstörungen eventuell gleichermaßen in der Lage gewesen, Beeinträchtigungen des Sehnerven in der Frühphase der EO aufzudecken, wie Störungen der Kontrastsensitivität. Aus diesem Grund wäre es sehr wünschenswert noch mehr und größere Studien in diese Richtung, durchzuführen (176).

3.3.2.1 Differentialdiagnostik

Von großer Wichtigkeit ist die Unterscheidung zwischen angeborenen und erworbenen Farbsinnstörungen (10), wobei den erworbenen Farbsinnstörungen in unserem Fall die größere differentialdiagnostische Bedeutung zukommt, da man davon ausgehen kann, dass zu dem Zeitpunkt zu dem eine Erkrankung an EO als wahrscheinlich gilt, eine angeborene Farbsinnstörung in der Regel bereits diagnostiziert wäre. Die erworbenen Farbsinnstörungen kann man nach dem Klassifikationsschema nach Verriest (1963) einteilen. Man unterscheidet hierbei den Typ 1, die Rotgrün-Diskriminationsstörung mit zunehmender Skotopisation, den Typ 2, die Rotgrün-Diskriminationsstörung ohne Skotopisation, und den Typ 3, die Blaugelb-Diskriminationsstörung (10).

Zur Gruppe der erworbenen Farbsinnesstörungen gehören hereditär erworbene, degenerative und entzündungsbedingte Erkrankungen, Intoxikationen und vaskuläre Störungen, die eine Farbsinnstörung auslösen können (10).

Allen Untersuchungen, Tests und Messverfahren sollte selbstverständlich eine ausführliche Allgemeinanamnese, Familienanamnese, Reise- und Freizeitanamnese vorrausgehen, da die Ursachen einer Farbsinnstörung, wie bereits oben beschrieben, sehr vielseitig sind. Zum Screening einer Farbsinnstörung werden, wie bereits erwähnt, pseudoisochromatische Tafeln, wie beispielsweise die Ishihara-Tafeln zur Differenzierung von Rotgrün-Störungen, bzw. die Standard-Pseudoisochromatic-Plates (SPP)- Serie-II-Tafeln oder die Velhagen-Tafeln zur zusätzlichen Untersuchung von Blaugelb-Störungen, angewandt, wobei den Ishihara-Tafeln bezüglich der Differentialdiagnostik der Endokrinen Orbitopathie die größte Bedeutung zukommt, da es bei der EO zu einer Rotgrün-Störung kommt.

Treten bei diesen Tests vermehrt Fehler auf und sollen diese genauer beschrieben und quantifiziert werden, können der Standard-Panel-D15-Test, der Lanthony-Panel-D15-Desature-Test zur Unterscheidung zwischen angeborener und erworbener Störung, der Farnsworth-Munsell-100-Hue-Test zur Quantifizierung der Störung sowie die Ermittlung der Rayleigh- und Moreland-Gleichung mittels Anomaloskop, verwendet werden. In zu diesem Zeitpunkt noch unklaren Fällen werden zusätzlich spezielle Verfahren zur Messung der spektralen Empfindlichkeit, zur Bestimmung der Farbdiskriminationsschwelle und zur Bestimmung der Zapfeninteraktion durchgeführt. Die gefundenen Störungen sind entweder spezifisch oder hinweisend für die weitere ophthalmologische, internistische oder toxikologische Abklärung (10).

3.3.3 RAPD

Relative afferente Pupillendefekte können ebenfalls ein frühes Symptom einer Optikusneuropathie sein und treten meist in Kombination mit einem Visusverlust auf (8). McKeag et al. (145) bestätigten, dass RAPDs mit einer kompressiven Optikusneuropathie assoziiert werden, jedoch findet man wiederum keine zeitlichen Angaben zu dieser Symptomatik. In seltenen Fällen kommt es im Rahmen einer kompressiven Optikusneuropathie auch zu einem bilateralen afferenten Pupillendefekt (145).

Ein relativer afferenter Pupillendefekt kann durch eine inkomplette Optikusläsion oder ausgeprägte Netzhauterkrankungen verursacht werden, jedoch niemals durch eine Katarakt (8). Die Pupillen reagieren stark auf einen Lichtreiz des gesunden Auges und schwach auf die Beleuchtung des erkrankten Auges (8). Ein RAPD lässt sich am besten mit dem Swinging-Flashlight-Test feststellen. Bei diesem Test werden unter möglichst konstanten Bedingungen, beide Augen abwechselnd 1-3 Sekunden lang beleuchtet. Es sollte darauf geachtet werden, dass es im Untersuchungsraum abgedunkelt ist und das Testlicht eine solche Helligkeit besitzt, dass sich die Pupillen um in etwa ein Drittel verengen (10). Ein relativer afferenter Pupillendefekt ist folgendermaßen charakterisiert:

Beide Pupillen verengen sich, wenn das gesunde Auge beleuchtet wird und beide Pupillen erweitern sich, wenn das Licht auf das erkrankte Auge geschwenkt wird, statt sich zu verengen (8).

Die paradoxe Erweiterung der Pupillen bei Beleuchtung des erkrankten Auges, erklärt sich dadurch, dass die Erweiterung der Pupillen, ausgelöst durch die Entfernung des Lichtreizes vom gesunden Auge, gegenüber der Konstriktion, die durch die Beleuchtung des erkrankten Auges ausgelöst wird, überwiegt (8).

CAVE: Bei einem symmetrischen Befall beider Augen kommt es zu keinem RAPD (6).

3.3.3.1 Differentialdiagnostik

Bezüglich der Differentialdiagnosen des RAPD ist das Folgende zu erwähnen: Liegt die Störung im Bereich der brechenden Medien, wie beispielsweise bei einer Katarakt, wird man in der Regel keinen RAPD finden. Hingegen findet man bei einseitigen oder asymmetrischen Sehnervenläsionen immer einen relativen afferenten Pupillendefekt. Weiters ist bei gleicher funktioneller Beeinträchtigung der RAPD bei einer Optikuskrankung etwas deutlicher ausgeprägt als bei einer retinalen Erkrankung. Wichtig zu wissen ist auch, dass ein RAPD gegebenenfalls auch beim Gesunden auftreten kann. Doch wenn sich der Defekt durch einen 2-fach-Graufilter (0,3 log) nicht mehr kompensieren lässt, ist mit einer sehr großen Wahrscheinlichkeit von einem pathologischen Befund auszugehen (10).

3.3.4 Visusverlust

Zu den visuellen Zeichen der kompressiven Optikusneuropathie im Rahmen einer EO gehört auch der Verlust der Sehschärfe (176). Er präsentiert sich im Großteil der Fälle, wenn auch nicht ausschließlich, ohne Schmerzen (10). Die Gründe für den akuten Verlust sind entweder an der Netzhaut, dem N. opticus oder innerhalb der Sehbahn lokalisiert. Die Visusminderung kann im Rahmen der EO sowohl ein- als auch beidseitig auftreten. Dem Verlust der Sehschärfe gehen bei der EO zumeist eine Vielzahl anderer Symptome voraus (10).

Die Visusminderung tritt nicht immer, aber meistens in Verbindung mit einem relativen, afferenten Pupillendefekt, reduzierter Farbentsättigung und reduzierter Helligkeitswahrnehmung auf (8).

Da eine Optikusneuropathie keinesfalls übersehen werden darf, sollte man einen unverhältnismäßigen Sehverlust nicht einfach auf eine geringe Hornhautveränderung oder ähnliches zurückführen, sondern sich der Gefahr der Optikusneuropathie im Klaren sein (8). Ein herabgesetzter Visus ist bei den meisten, aber nicht bei allen PatientInnen mit einer Optikusneuropathie anzutreffen (8). Bei vielen PatientInnen mag der Visusverlust womöglich gar nicht allzu stark ausfallen, jedoch kann ein Ignorieren des Symptoms bei keiner oder unzureichender Therapie zum vollständigen und irreversiblen Visusverlust, das heißt zur Erblindung führen (153, 176). Oftmals wird eine Optikusneuropathie leider erst nach einem irreversiblen Visusverlust diagnostiziert (176).

3.3.4.1 Differentialdiagnostik

Beim Auftreten eines Visusverlustes sollte man die folgenden Differentialdiagnosen bedenken da ja auch ein alleiniges oder paralleles Auftreten anderer Krankheitsbilder jederzeit möglich ist (10).

Die populärsten Vertreter beim Auftreten einer akuten Visusverschlechterung sind die Amaurosis fugax, der Zentralarterienverschluss (ZAV), der Zentralarterienastverschluss (ZAAV), der Zentralvenenverschluss (ZVV), der Zentralvenenastverschluss (ZVAV) und die akute ischämische Optikoneuropathie (AION). Weiters sind in diesem Zusammenhang die akute Neuritis nervi optici (Retrobulbärneuritis), die Chorioretinopathia centralis serosa, die akute Glaskörperabhebung, die akute Glaskörperblutung und die Ablatio retinae von Bedeutung. Weitaus seltener und zumeist überraschend kann ein akut einsetzender Fundus hypertonicus III bis IV, ein Fundus eclampticus, ein retinales Makroaneurysma, eine Strahlenretinopathie, eine ischämische Ophthalmopathie, die Retinopathia traumatica (Purtscher), eine Valsalva-Retinopathie und das akute retinale Nekrosesyndrom (ARNS) zu einer akuten Visusverschlechterung bis hin zum Visusverlust führen (10).

3.3.5 Gesichtsfelddefekte

Gesichtsfelddefekte haben ihren Ursprung in dreierlei Themenbereichen: Sie können optische Ursachen haben, sie können aufgrund von Erkrankungen der Netzhaut und aufgrund von Läsionen der Sehbahn auftreten (10).

Die Gesichtsfelddefekte im Rahmen der Optikusneuropathie treten zentral oder parazentral und unter Umständen kombiniert mit Nervenfaserbündeldefekten auf. Ein kombiniertes Auftreten dieser Befunde mit einer zusätzlichen Erhöhung des intraokularen Drucks, führt in manchen zu einer Verwechslung mit einem primären Offenwinkelglaukom (8).

Eine gängige Methode das Gesichtsfeld zu untersuchen ist die statische Perimetrie (145). Bei dieser Methode wird dem Probanden eine Prüfmarke an einer unbeweglichen Position, mit zu- oder abnehmender Leuchtdichte, gezeigt. Die Leuchtdichte wird dabei so lange verändert, bis die Schwelle des Probanden erreicht ist, das heißt bis dieser die Prüfmarke sieht bzw. nicht mehr sieht. Am häufigsten wird dafür der Humphrey Field Analyzer (HFA) verwendet. Alternativ werden auch der Octopus-, Dicon- oder Henson-Perimeter verwendet werden (8). Im Gegensatz dazu ist die Prüfmarke bei der kinetischen Perimetrie beweglich. Die Prüfmarke wird dabei mit konstanter Leuchtdichte und konstanter Geschwindigkeit entlang verschiedener Meridiane bewegt. Dabei werden die Punkte an denen die Prüfmarke sichtbar wurde markiert und durch die Verbindung der Punkte eine Isoptere für diese bestimmte Prüfmarkenintensität erstellt. Die kinetische Perimetrie kann beispielsweise mit einem Goldmann-Perimeter durchgeführt werden (8).

Grundsätzlich werden Gesichtsfelddefekte, gleich wie Störungen des Farbensehens, nur in 5% der EO-PatientInnen aufgedeckt, was in etwa dem Anteil der EO-PatientInnen entspricht, die zudem eine Optikusneuropathie entwickeln (128, 153, 180). McKeag et al. (145) fanden, dass bei 71% der von ihnen untersuchten Augen von PatientInnen mit einer Optikusneuropathie, das Gesichtsfeld nicht der Norm entsprach. Hingegen war bei annähernd 100% der PatientInnen ohne Optikusneuropathie das Gesichtsfeld normal.

3.3.5.1 Differentialdiagnostik

Wie oben bereits erwähnt können Gesichtsfelddefekte vielseitige Ursachen haben. Optische Ursachen können einerseits eine Medientrübung, andererseits eine umschriebene Abweichung von der Refraktion sein. Bei einer Medientrübung in der Ebene des Knotenpunkts des optischen Systems Auge, kommt es zu einer diffusen Gesichtsfelddepression. Ist die Trübung jedoch außerhalb des Knotenpunkts lokalisiert, kommt es zu einem umschriebenen Gesichtsfeldausfall, der umso deutlicher wird, je weiter die Trübung des Mediums vom Knotenpunkt entfernt ist. Ein Refraktionsskotom entsteht am häufigsten durch eine Bulbusektasie, die oft beide Augen betreffen kann. Diese Refraktionsskotome werden in manchen Fällen mit bitemporalen, durch eine Läsion im Chiasma bedingten Gesichtsfelddefekten verwechselt (10).

Erkrankungen der Netzhaut lösen oftmals verschiedene Arten von Gesichtsfelddefekten aus. Wenn die Nervenfaserschicht mitbetroffen ist, wie beispielsweise bei der Toxoplasmose-Retinochorioiditis, kommt es typischerweise zu einem Gesichtsfeldausfall, der größer als seine Projektionsfläche ist (10).

Weiters kann es durch eine Läsion der Sehbahn, wie beispielsweise des Chiasma opticum, zu charakteristischen Gesichtsfeldausfällen kommen. Bei einer Läsion des Chiasma opticum zeigt sich typischerweise das sogenannte „Junktionskotom“ im temporalen oberen Quadranten. Bei jedem postchiasmalen Schaden der Sehbahn, wie einem Traktusschaden, kommt es charakteristischerweise zu einem homonymen Gesichtsfeldausfall. Bei einem einseitigen Ausfall des visuellen Kortex oder einem Teil davon, kommt es zu einer homonymen Hemianopsie. Schlussendlich besteht auch die Möglichkeit, dass es zu psychogenen Gesichtsfeldausfällen kommt (10).

3.3.6 Ptosis

Die Ptosis ist ein Symptom der kompressiven Optikusneuropathie, über das es im Zusammenhang mit der Optikusneuropathie noch recht wenig Literatur gibt. Sie ist die Bezeichnung für das Herabhängen des Oberlids (8).

Nach meinem Wissensstand beschrieb J.R. Rootmann (181) als Erster das inverse Verhältnis von der MRD (marginal reflex distance) und Levatorfunktion zur Optikusneuropathie und Weis et al. (182) untersuchten diese These als Erste mit statistischen Methoden. Unabhängig davon beschrieben Naseem et al. (183) einen Fall einer kompressiven Optikusneuropathie mit einer Ptosis, bei dem sich die Ptosis nach einer Dekompressionsoperation besserte.

Weis et al. (182) kamen nach Analyse des multivariaten Modells zum Schluss, dass die MRD sehr sensitiv und spezifisch in der Lage ist, eine Optikusneuropathie vorherzusehen. Sie bezeichneten allerdings auch die Augenlidptose als einen potenziellen „neuen Prädiktor“ für die kompressive Optikusneuropathie (149). Eine exakte pathophysiologische Herleitung bleiben Weis et al. (182) schuldig. Zudem erscheint es zwar theoretisch denkbar zu sein, dass es bei einer Volumenzunahme im retrobulbären Raum auch zu einer Schädigung der den Lidheber versorgenden Nervenfasern und es folglich unter Umständen zu einer Ptosis kommen kann, jedoch bleibt diese Art der Genese einer Ptosis eine äußerst Unwahrscheinliche. Sicher ist, dass es zu Überschneidungen der Symptome einer schweren EO oder einer kompressiven Optikusneuropathie mit den Symptomen anderer Erkrankungen kommen kann, die unter anderem eine Ptosis verursachen. Aus diesem Grund kann es in seltenen Fällen sicherlich passieren das herabhängende Augenlid fälschlicherweise dem Krankheitsbild der EO zuzuordnen, obwohl es eigentlich nicht der Fall ist. Um dies bestmöglich zu verhindern ist eine exakte Differentialdiagnostik der Ptosis von Nöten, um beispielsweise andere Ursachen einer Ptosis, wie eine Myasthenia gravis entweder zu erkennen oder auszuschließen.

Aus diesem Grund ist anzunehmen, dass Weis et al. (182) die Ptosis als Prädiktor einer kompressiven Optikusneuropathie nicht ausreichend unabhängig von anderen Faktoren, wie beispielsweise zusätzlich vorhandenen Nebenerkrankungen analysierten, was deren Ergebnisse verfälscht haben könnte. Weitere diesbezügliche Studien wären sicherlich erwünscht, doch solange die zu hinterfragende Theorie von Weis et al. (182) nicht ausreichend bestätigt wurde, bleibt für den Ophthalmologen bei der Beurteilung der Lidspalte wohl deren Retraktion das Warnsignal Nummer Eins einer schweren EO.

3.3.6.1 Differentialdiagnostik

Ein herabhängendes Oberlid kann grundsätzlich kongenital oder erworben sein. Es kann z.B. Folge einer fehlerhaften Innervation des Lidhebers sein, wie es beim Horner-Syndrom der Fall ist. Weiters kommt es oftmals durch eine Myopathie zu einer myogenen Ptosis. Diese wird beispielsweise bei einer Myasthenia gravis oder einer myotonischen Dystrophie beobachtet. Im Rahmen einer EO kann es unter Umständen zu einer Kreuzreaktion von Autoimmunerkrankungen kommen wodurch es schwieriger wird die Symptome wie in diesem Fall die Ptosis der richtigen Erkrankung zuzuordnen.

Außerdem kommt es in manchen Fällen durch einen Defekt in der Levatoraponeurose zu einer aponeurotischen Ptosis, sowie zu einer mechanischen Ptosis durch den Schwerkrafteffekt bei einer Raumforderung oder Vernarbung im Bereich des Oberlids (8).

3.3.7 Diskussion

Auch bezüglich der frühen Symptome und frühen klinischen Zeichen der kompressiven Optikusneuropathie gibt es leider kaum Studien, die auf das zeitliche Auftreten der Symptome und Zeichen abzielen. Auch wenn man sich darüber, welche Symptome und Zeichen bei einer kompressiven Optikusneuropathie auftreten können, weitgehend im Klaren ist, scheint die Frage nach den Frühsymptomen bzw. den frühen Zeichen die als Erste auftreten noch nicht gänzlich geklärt.

Die meisten Studienergebnisse liegen für die reduzierte Kontrastsensitivität als Frühsymptom der kompressiven Optikusneuropathie vor (176, 177, 178). Sie zeigten unter anderem, dass eine reduzierte Kontrastsensitivität sowohl bei einer kompressiven Optikusneuropathie sehr häufig auftritt, als auch bei PatientInnen mit EO ohne bis zu diesem Zeitpunkt nachgewiesene Optikusneuropathie. Störungen der Kontrastwahrnehmung in einer frühen Phase der EO sind ein Hinweis darauf, dass die Sehnervenfunktion schon vor dem klinischen Nachweis einer kompressiven Optikusneuropathie, durch geringste Irritationen des Sehnerven beeinträchtigt ist. Dies spräche meines Erachtens dafür, dass eine reduzierte Kontrastsensitivität eines der ersten Symptome bei der kompressiven Optikusneuropathie darstellt.

Ebenfalls ein Anzeichen dafür, dass die reduzierte Kontrastsensitivität wahrscheinlich ein sehr früh auftretendes Symptom der Optikusneuropathie ist, lieferte eine Studie, die herausfand, dass die Kontrastsensitivität, häufig schon bei noch erhaltener Sehschärfe reduziert ist (178). Dies spricht zumindest dafür, dass eine Veränderung der Kontrastsensitivität tendenziell vor einer Veränderung des Visus erkennbar wird. Auch innerhalb einer anderen Studie wiesen EO-PatientInnen ohne jegliche andere Symptome oder Zeichen einer Optikusneuropathie sehrwohl eine reduzierte Kontrastwahrnehmung auf (176). Auch das unterstreicht die Theorie, dass die reduzierte Kontrastwahrnehmung wohl eines der ersten Symptome der kompressiven Optikusneuropathie darstellt.

Die Tatsache, dass es so scheint als ob der Sehnerv oftmals schon in der Frühphase der EO irritiert wird, könnte möglicherweise die Denkweise der Mediziner ein wenig ändern. Bisher ist eine immunsuppressive Therapie für PatientInnen im aktiven Stadium oder für PatientInnen mit Optikusneuropathie angedacht. Weiters ist eine Dekompressionsoperation nur für PatientInnen in der inaktiven Phase und für PatientInnen mit Optikusneuropathie reserviert. Innerhalb dieses Settings wird bei vielen PatientInnen eine wait-and-see-Politik verfolgt, es sei denn, sie entwickeln eine schwere EO oder eine Optikusneuropathie. In Folge dessen würde eine frühe Präsentation einer Sehnervenirritation möglicherweise die Therapieprotokolle ändern, und eine frühere Diagnosestellung und Therapie den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen. Dies würde schlussendlich zu einem verbesserten visuellen und kosmetischen Outcome führen (176).

Die Studienliteratur bezüglich der Farbsinnstörung als Frühsymptom einer kompressiven Optikusneuropathie ist leider nur sehr spärlich vorhanden und lässt kaum Schlüsse zu. Es scheint zwar klar zu sein, dass eine Störung des Farbsinns ein frühes Symptom einer Optikusneuropathie sein kann, doch wurden nach meinem Wissensstand noch keine Studien mit der Farbsinnstörung als der zu beurteilenden Hauptvariable durchgeführt (8, 145, 146). Weiters stellen für die Beurteilung der Farbsinnstörung als Frühsymptom der Optikusneuropathie die kortikalen Farbkonstanzmechanismen ein Problem dar (10).

RAPDs sind ebenfalls ein frühes Zeichen einer kompressiven Optikusneuropathie (8, 145). Jedoch findet man leider wiederum keinerlei Angaben zu deren zeitlichem Auftreten im Rahmen der Optikusneuropathie.

Nachdem ich oben angenommen hatte, dass eine Störung der Kontrastsensitivität tendenziell vor einem Verlust des Visus auftritt, spricht die Tatsache, dass RAPDs zumeist in Kombination mit einem Visusverlust auftreten (8), eher dafür, dass auch RAPDs zeitlich eher nach Kontrastsensitivitätsstörungen auftreten dürften.

Klar zu sein scheint auch, dass ein Visusverlust durchaus ein frühes Symptom einer Optikuskompression sein kann, aber es keinesfalls sein muss (8). So ist nach der Studie der anderen visuellen Symptome einer Optikusneuropathie, die Frage wohl erlaubt, wie wahrscheinlich es ist, dass ein Visusverlust eines der ersten Symptome einer Sehnervenirritation sein soll. Es ist möglicherweise wahrscheinlicher, dass es bei geringgradigen Kompressionen oder Irritationen des Sehnerven, primär zu einer Verringerung der Kontrastsensitivität, zu einer Beeinträchtigung des Farbsehens, zu einem relativ afferenten Pupillendefekt oder zu Gesichtsfelddefekten kommt, bevor der Visus merklich eingeschränkt ist. Wohl ist es für mich vorstellbar, dass eine leichte Abnahme des Visus schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt der EO auftritt, diese jedoch vom Patienten selbst nicht bemerkt wird. Daher empfiehlt es sich sicherlich, dass EO-Patienten selbstständig und auf einfache Art und Weise ihre visuellen Funktionen, wie vor allem Sehschärfe, Kontrast und Farbwahrnehmung, regelmäßig überprüfen.

Auch Gesichtsfelddefekte stellen ein mögliches Frühsymptom einer kompressiven Optikusneuropathie dar. Ob diese nun zeitlich vor den anderen Symptomen auftreten oder nicht wird aus der diesbezüglich spärlichen Literatur nicht klar. Leider haben sich bis dato noch keine Studien speziell der zeitlichen Abfolge des Auftretens der Symptome und Zeichen der Optikusneuropathie gewidmet. Zudem ist es wahrscheinlich auch nur schwer möglich, die Abfolge der Symptome statistisch auszuwerten und zu analysieren. Aber vielleicht reicht es ja schon aus über die einzelnen Symptome und ihre mögliche Assoziation mit einer Kompression des N. optikus bescheid zu wissen, und unabhängig davon welche als Erste auftreten, sie als ersten Warnhinweis zu interpretieren.

4 Schlussdiskussion/Fazit

Zusammenfassend kann man festhalten, dass das Rauchen, im Vergleich zu den anderen genannten Risikofaktoren den größten Risikofaktor für die Entwicklung einer kompressiven Optikusneuropathie darstellt. Weiters haben wahrscheinlich EO-PatientInnen mit DM als Zusatzerkrankung, ein signifikant erhöhtes Risiko eine Optikusneuropathie zu entwickeln. Laut etwas älteren Studien erhöhen hohes Alter und männliches Geschlecht ebenso das Risiko eine Optikusneuropathie zu entwickeln. Diese Tendenz wurde in neueren Studien zwar bekräftigt, doch waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Der soziale Stand sowie der Grad an sozioökonomischer Verarmung sind aus vielseitigen Gründen zwar lediglich ein indirekter, jedoch eindeutiger Risikofaktor für den schweren Verlauf einer EO. Bezüglich der ethnischen Herkunft erbrachten die Studien widersprüchliche Ergebnisse. Eine neue Studie deutet an, dass es tendenziell keine Assoziation zwischen Ethnik und der Entwicklung einer Optikusneuropathie zu geben scheint. Genetische Faktoren und auch Schwangerschaft dürften bei der Entwicklung einer Optikusneuropathie bei EO eine Rolle spielen, jedoch bedarf es hier noch genauere Studien. Zu guter Letzt wurde auch die orbitale Radiotherapie als Risikofaktor diskutiert, was zum Ergebnis hatte, dass diese bei der richtigen Anwendung zum richtigen Zeitpunkt, aller Wahrscheinlichkeit nach keinen Risikofaktor für eine Optikusneuropathie darstellt, und den Krankheitsverlauf überwiegend positiv beeinflusst.

Auf der Suche nach frühdiagnostischen Parametern in der CT-Diagnostik, erwies sich laut älteren Studien eine apikale orbitale Volumszunahme, wenig überraschend, als geeignetes frühdiagnostisches Kriterium für die kompressive Optikusneuropathie. In neueren Studien wurden zwei effektive volumsbeschreibende Indices, den VCI und den VACI, beschrieben, die beide, insbesondere Zweiterer, effektiv in der Lage sind, eine kompressive Optikusneuropathie vorherzusagen. Weiters wurden hypodense Areale in den extraokularen Muskeln als invers mit einer Optikusneuropathie assoziierter Marker identifiziert. So tendieren beispielsweise PatientInnen mit hypodensen Arealen weniger dazu eine Optikusneuropathie zu entwickeln, als diejenigen ohne diese Areale.

In der PERG-Untersuchung erwies sich eine stark verringerte P50-Amplitude als ein geeigneter Marker für die Früherkennung einer Optikusneuropathie. Auch die VEPs, insbesondere die P100-Latenzen, bei der PVEP-Untersuchung, stellten sich als nützliche Werkzeuge, sowohl in der Frühdiagnostik, als auch beim Monitoring der Optikusneuropathie heraus.

Bei der Analyse der funduskopischen Befunde zeigte sich keine eindeutige zeitliche Abfolge der einzelnen möglichen Befunde, doch dürfte die Papillenschwellung (OCT, HRT), die zumeist einer Optikusatrophie vorausgeht, einer der ersten funduskopischen Befunde sein. Auch Aderhautfalten, die einem Exophthalmus vorausgehen können, stellen unter Umständen ein nützliches Warnsignal für die Entwicklung einer kompressiven Optikusneuropathie dar.

Auch bezüglich der zeitlichen Abfolge der Frühsymptome der kompressiven Optikusneuropathie, gibt es kaum Studienliteratur. Doch dürfte, laut einer aktuellen Studie, die Kontrastwahrnehmungsstörung eines der ersten Symptome der Optikusneuropathie darstellen. Auch eine Störung des Farbensehens, Visusverlust, RAPDs und Gesichtsfelddefekte können erste Symptome einer kompressiven Optikusneuropathie sein. Eine weitere aktuelle Studie bezeichnete die MRD als sensitiv und spezifisch in der Lage, eine Optikusneuropathie vorherzusehen, und eine Augenlidptosis als einen möglicherweise neuen Prädiktor für die kompressive Optikusneuropathie (182). Jedoch ist diese Theorie gründlich zu hinterfragen und weitere Studien sind diesbezüglich in jedem Fall von Nöten.

Die Kenntnisse über die Risikofaktoren des schweren Verlaufs einer EO und der Entwicklung einer kompressiven Optikusneuropathie, sowie die Kenntnisse über deren Frühsymptome, frühe Zeichen als auch über deren frühdiagnostische Marker in den verschiedenen bildgebenden Untersuchungsverfahren sollten in der klinischen Praxis eine möglichst rasche Diagnosestellung einer drohenden oder sich im Frühstadium befindlichen Optikusneuropathie ermöglichen.

Eine frühe Diagnosestellung wirkt sich sicherlich maßgeblich positiv auf die Therapiemöglichkeiten und somit auf den Verlauf der Krankheit aus, was schlussendlich für den Arzt/die Ärztin und den/die PatientIn ein befriedigenderes visuelles und auch kosmetisches Outcome zur Folge hätte, als wenn die Diagnose erst zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt wäre. Die Handlungsmöglichkeiten des Ophthalmologen mit dem Ziel langfristigen oder gar irreversiblen Schäden des/der PatientIn bestmöglich gegenzusteuern, beginnen mit wohl einem der wesentlichsten Einflussfaktoren auf das „Endergebnis“, nämlich mit der möglichst frühzeitigen Erkennung einer drohenden oder beginnenden kompressiven Optikusneuropathie. Auch die Zusammenarbeit des Ophthalmologen mit den Fachärzten anderer Fachrichtungen, wie der Radiologie und Endokrinologie, ist für den optimalen Ablauf der Diagnostik und der Therapie von großer Wichtigkeit.

Wie die Anwendung dieser Kenntnisse in der Praxis konkret ablaufen sollte, wird nachfolgend anhand eines Beispiels erläutert: Ein Patient mit bekanntem Mb. Basedow und positivem Raucherstatus wird in der Ambulanz der Augenklinik vorstellig und berichtet, dass er seit einiger Zeit etwas eingetrübter und unschärfer sehe als er es bisher gewohnt war. Bei einem Patienten mit bekanntem Mb. Basedow und mit einer neu aufgetretenen Störung der Kontrastwahrnehmung sollten beim Ophthalmologen nun bereits die Alarmglocken läuten und an die Möglichkeit einer beginnenden Optikusneuropathie gedacht werden. Noch bevor der Ophthalmologe die Kontrastwahrnehmungsstörung (z.B. mittels FACT oder Pelli-Robson-Buchstabentafel) selbst quantifiziert wird der Patient äußerlich inspiziert, wobei hier besonders auf äußerliche Entzündungszeichen wie einem geröteten Auge, sowie auf eine Lidretraktion, einen Exophthalmus oder gar Fehlstellungen eines oder beider Augen zu achten ist. Hat der Patient nun beispielsweise einen ausgeprägten Exophthalmus, sollte dies den bestehenden Verdacht des untersuchenden Ophthalmologen auf eine Optikusneuropathie verstärken. Dem Ophthalmologen sollte nun bewusst sein, dass im Falle einer Expositionskeratopathie in Folge des ausgeprägten Exophthalmus, die Kontrastwahrnehmungsstörung ihre Ursache auch im Bereich der Hornhaut haben kann, anstatt in einer Kompression des N. opticus.

Schließlich kann die Kontrastwahrnehmungsstörung jedoch sowohl durch eine Kompression des N. opticus, als auch durch eine Expositionskeratopathie bedingt sein, was die Diagnostik etwas erschwert und wodurch schon jetzt klar ist, dass Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren folgen werden müssen um die Diagnose zu stellen. Zunächst werden die Augen des Patienten jedoch noch in der Spaltlampe betrachtet, wodurch ebenfalls wichtige Befunde erhoben werden können. Der Ophthalmologe kann so in unserem Fall einerseits die vergrößerte Betrachtung der Hornhaut eine Expositionskeratopathie verifizieren, sowie andererseits den Fundus inspizieren. Bei der Inspektion des Fundus sollte der Ophthalmologe vor allem auf eine möglicherweise vorhandene Papillenschwellung achten, da diese einen frühen funduskopischen Befund einer Kompression des N. opticus darstellen kann.

Bisher hat der Ophthalmologe in unserem Fall also herausgefunden, dass der Patient männlichen Geschlechts und Raucher ist, sowie an Mb. Basedow leidet, wodurch er einem deutlich erhöhtem Risiko unterliegt eine kompressive Optikusneuropathie zu entwickeln. Weiters hat der Ophthalmologe herausgefunden, dass der Patient einen moderaten Exophthalmus (quantifiziert durch den Hertel-Exophthalmometer) und eine damit verbundene Expositionskeratopathie aufweist. Zudem verifizierte er eine Kontrastwahrnehmungsstörung und stellte funduskopisch eine Papillenschwellung fest. Der Verdacht des Ophthalmologen hat sich inzwischen also verhärtet und sollte nun mittels bildgebender Untersuchungsverfahren bestätigt werden. Hierfür hat der Ophthalmologe mehrere Möglichkeiten, die er zwar theoretisch alle anwenden könnte, jedoch aus Gründen des Aufwands und der fraglichen Verfügbarkeit nicht immer anwenden kann und auch nicht muss. Er kann für die weitere Diagnostik nun beispielsweise eine PERG- und/oder PVEP-Untersuchung anordnen, die wichtige Hinweise auf eine beginnende Optikusneuropathie liefern, doch sind diese Untersuchungsmethoden nicht in jedem Haus umgehend verfügbar. Hingegen sind die CT und die MRT in den meisten Fällen verfügbar und in der Lage mit der Analyse der Volumensverhältnismäßigkeiten der extraokularen Muskeln und des Fettgewebes innerhalb der Orbita, wichtige Hinweise auf eine Kompression des N. opticus zu liefern. Auch der N. opticus selbst und dessen mögliche Kompression lassen sich mit Hilfe der MRT gut darstellen.

Waren nun in unserem Fall die P50-Amplitude in der PERG-Untersuchung verringert, die P100-Latenzen in der PVEP-Untersuchung verzögert, oder zeigte sich in der CT bzw. der MRT eine starke Volumenzunahme innerhalb der Orbita und eine damit verbundene Kompression des N. opticus oder „zeigte“ sich die Abwesenheit von hypodensen Arealen innerhalb der extraokularen Muskulatur, dann wäre die Diagnose der kompressiven Optikusneuropathie bestätigt und es kann sofort die bestmögliche Therapie (inklusive Bewegung zum Rauchstopp) veranlasst werden, um dem Patienten langfristige oder gar bleibende ophthalmologische Schäden so gut als möglich zu ersparen.

5 Literaturverzeichnis

1. Wiersinga WM, Kahaly GJ. Graves orbitopathy: A multidisciplinary approach. Basel: Karger-Verlag; 2007; 1-26.
2. Eckstein A, Esser J. Endokrine Orbitopathie. Der Ophthalmologe. 2003 Oct; 100(10):857-880.
3. Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF et al. Chronology of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. Am J Ophthalmol. 1996 Apr; 121(4): 426–434.
4. Eckstein A, J. Esser J. Endokrine Orbitopathie. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2011 May; 228(5):432-438.
5. Ponto KA, Kahaly GJ. Endokrine Orbitopathie – Aktuelle Diagnostik und Therapie. Med Klin. 2008 Oct; 103(10): 717–730.
6. Beisse F, et al. Klinische und neuroradiologische Diagnostik bei endokriner Orbitopathie. Der Ophthalmologe. 2011 May; 108(5):417-424.
7. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer Anatomie des Menschen. 18th ed. Berlin, New York: De Gruyter-Verlag; 2009.
8. Kanski JJ, Bowling B. Klinische Ophthalmologie. 7th ed. München: Urban&Fischer-Verlag; 2012.
9. Langmann A, Lindner S. Endokrine Orbitopathie–Diagnostik. Acta Medica Austriaca. 2001 Sep; 28(4):87-88.
10. Kampik A, Grehn F. Augenärztliche Differentialdiagnose. 2nd ed. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag; 2008.
11. Martius P, et al. Transpalpebrale Messung der axialen Bulbuslänge. Der Ophthalmologe. 2010 Aug; 107(8):733-739.

12. Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of graves ophthalmopathy. *Med Clin North Am.* 2012 Mar; 96(2):311–328.
13. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb; 96(2):320–332.
14. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, et al. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Sep; 90(9):5234–5240.
15. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' orbitopathy. *Thyroid.* 2002 Oct; 12(10):855–860.
16. Plange N. Sehnerv und Sehbahn. *Augenheilkunde, Dermatologie, HNO: IN 5 TAGEN.* Berlin Heidelberg: Springer; 2012.
17. Kühn E. Quantitative Analyse retinaler Veränderungen bei nichtglaukomatösen Optikusatrophien mit Hilfe der Optischen Kohärenztomographie. 2010.
18. Merz S. Emeakaroha IE. DocCheckFlexikon: Optikusatrophie. [27.10.2013]. Available from: <http://flexikon.doccheck.com/de/Optikusatrophie>.
19. Sachsenweger M. Optikusatrophie. *Duale Reihe: Augenheilkunde.* Stuttgart, New York: Thieme-Verlag, 2003.
20. Gareis O, Lang GK. Sehnerv (N. opticus). [Buchverf.] GK Lang. *Augenheilkunde.* Stuttgart, New York: Thieme-Verlag; 2004.
21. Hassler W, Unsöld R, Schick U. Raumforderungen der Orbita. *Dtsch Ärztebl.* 2007 Feb; 104(8):A496-A501.
22. Day RM, Carroll FD. Corticosteroids in the treatment of optic nerve involvement associated with thyroid dysfunction. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1967; 65:41–51.

23. Werner SC. Prednisone in emergency treatment of malignant exophthalmos. *Lancet*. 1966 May; 1(7445):1004–1007.
24. Kazim M, Trokel S, Moore S. Treatment of acute Graves orbitopathy. *Ophthalmology*. 1991 Sep; 98(9):1443–1448.
25. Prummel MF, Mouritis MP, Blank L, et al. Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet*. 1993 Oct; 342(8877):949–954.
26. Donaldson SS, Bagshaw MA, Kriss JP. Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973 Aug; 37(2):276–285.
27. Dollinger J. Die Druckentlastung der Augenhole durch Entfernung der äußeren Orbitalwand bei hochgradigem Exophthalmus (Morbus Basedowii) und konsekutiver Hornhauterkrankung. *Dtsch Med Wochenschr*. 1911; 37:1888–1890.
28. Walsh TE, Ogura JH. Transantral orbital decompression for malignant exophthalmos. *Laryngoscope*. 1957 Jun; 67(6):544–568.
29. Ogura JH, Lucente FE. Transantral orbital decompression for malignant exophthalmos. *Laryngoscope*. 1974; 84:637–644.
30. Leone CR, Bajandas FJ. Inferior orbital decompression for dysthyroid optic neuropathy. *Ophthalmology*. 1981 Jun; 88(6):525–532.
31. Kalin NS, et al. Chronic localized conjunctival chemosis. *Cornea*. 1996 May; 15(3):295-300.
32. Wuttke H, Schlieter D, Krück F. Die endokrine Orbitopathie bei diffuser Hyperthyreose unter thyreostatischer Therapie. *Klinische Wochenschrift*. 1979 Jan; 57(2):69-74.

33. Heufelder A, Weetman A, Ludgate M, Bahn R. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. In: Prummel M. Recent developments in Graves' Ophthalmopathy. Kluwer Academic Publishers; 2000; p. 15–39.
34. Ludgate M, Baker G. Unlocking the immunological mechanisms of orbital inflammation in thyroid eye disease. *Clin Exp Immunol*. 2002 Feb; 127(2):193–198.
35. Kazim M, Goldberg RA, Smith TJ. Insights into the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy: evolving rationale for therapy. *Arch Ophthalmol*. 2002 Mar; 120(3):380–386.
36. Krimmer H. Pathophysiologie der Nervenkompression. Vielfalt und Einheit der Chirurgie Humanität und Wissenschaft. Berlin Heidelberg: Springer; 1998.
37. Werner SC (1977) Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 83(5):725–727.
38. Terwee CB, Prummel MF, Gerding MN, et al. Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Feb; 62(2):145–155.
39. Grussendorf M, Novoczyn V, Horster FA. Standardization and evaluation of clinical findings in patients suffering from Graves' ophthalmopathy. *Dev-Ophthalmol*. 1989; 20:8-12.
40. Grußendorf M, Horster F. Klinische Befunde bei Patienten mit endokriner Orbitopathie. *Dtsch Arztebl*. 1990 Mar; 87(10):62-66.
41. Mourits MP, et al. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Jul; 47(1) 9-14.
42. Herold G, editor. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold; 2015.
43. Röher HD. Schilddrüse. In: Chirurgie. Berlin Heidelberg: Springer; 1998.

44. Müller-Forell W, Pitz S. Endocrine orbitopathy. In: Müller-Forell W. Imaging of orbital and visual pathway pathology. Springer Berlin Heidelberg. 2002; 213–220.
45. Müller-Forell W, Kahaly G, Stoeter P. Wertigkeit der neuroradiologischen Bildgebung bei der endokrinen Orbitopathie. Klinische Neuroradiologie. 2001 Jun; 11(2):83-89.
46. Daubner D, et al. Diagnose und Differenzialdiagnose der endokrinen Orbitopathie in der MRT. Der Radiologe. 2012 Jun; 52(6):550-559.
47. Goncalves AC, Gebrim EM, Monteiro ML. Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy. Clinics (Sao Paulo). 2012 Nov; 67(11):1327–1334.
48. Monteiro ML, Angotti-Neto H, Benabou JE, Betinjane AJ. Color Doppler imaging of the superior ophthalmic vein in different clinical forms of Graves' orbitopathy. Jpn J Ophthalmol. 2008 Nov-Dec; 52(6):483–488.
49. Alp MN, Ozgen A, Can I, Cakar P, Gunalp I. Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Graves' disease with computed tomographic correlation. Br J Ophthalmol. 2000 Sep; 84(9):1027–1030.
50. Benning H, Lieb W, Kahaly G, Grehn F. [Color duplex ultrasound findings in patients with endocrine orbitopathy]. Ophthalmologe. 1994 Feb; 91(1):20–25.
51. Somer D, Ozkan SB, Ozdemir H, Atilla S, Soylev MF, Duman S. Colour Doppler imaging of superior ophthalmic vein in thyroid-associated eye disease. Jpn J Ophthalmol. 2002 May-Jun; 46(3):341–345.
52. Monteiro ML, Moritz RB, Angotti Neto H, Benabou JE. Color Doppler imaging of the superior ophthalmic vein in patients with Graves' orbitopathy before and after treatment of congestive disease. Clinics (Sao Paulo). 2011; 66(8):1329–1334.

53. Podoleanu AG. Review article: Optical Coherence Tomography. *The British Journal of Radiology*. 2014 Jan; 78(935):976-988.
54. Stein DM, Wollstein G, Schuman JS. Imaging in glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 2004 Mar; 17(1):33-52.
55. Sergott RC, et al. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: Expert panel consensus. *J Neurol Sci*. 2007 Dec; 263(1-2):1-12.
56. Göbel W, Lieb WE, Grein HJ. Quantitative und objektive Verlaufskontrolle der Papillenschwellung mit dem Heidelberg-Retina-Tomographen. *Der Ophthalmologe*. 1997 Sep; 94(9):673-677.
57. Döbert N, Klemm E. *Ophthalmologie. Die wichtigsten Diagnosen in der Nuklearmedizin*. Berlin Heidelberg: Springer; 2002.
58. Ardjomand N, et al. Die Bedeutung der Oktretoidszintigraphie bei der Diagnostik der aktiven endokrinen Orbitopathie. *Spektrum der Augenheilkunde*. 2001 Jun; 15(3):113-116.
59. Lee JH, Lee SY, Yoon JS, et al. Risk factors associated with the severity of thyroid-associated orbitopathy in Korean patients. *Korean J Ophthalmol*. 2010 Oct; 24(5):267-273.
60. Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2007 Sep; 21(9):1135–1145.
61. Lim SL, Lim AK, Mumtaz M, et al. Prevalence, risk factors, and clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy in multiethnic Malaysian patients with Graves' disease. *Thyroid*. 2008 Dec; 18(12):1297–1301.
62. Pfeilschifter J, Ziegler R, et al. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Oct; 45(4):477–481.

63. Tellez M, Cooper J, Edmonds C, et al. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Mar; 36(3):291–294.
64. Edmonds MR., Huntbach JA, Durrani OM, et al. Are ethnicity, social grade, and social deprivation associated with severity of thyroid-associated ophthalmopathy?. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2014 May; 30(3): 241–245.
65. Krassas GE, Wiersinga W. Smoking and autoimmune thyroid disease: The plot thickens. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jun; 154(6):777–780.
66. Prummel MF, Wiersinga WM, et al. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA*. 1993 Jan; 269(4):479–482.
67. Tallstedt L, Lundell G, Taube A. Graves' ophthalmopathy and tobacco smoking. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993 Aug; 129:147–150.
68. Winsa B, Mandahl A, Karlsson FA. Graves' disease, endocrine ophthalmopathy and smoking. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993 Feb; 128:156–160.
69. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med*. 1998 Oct; 129(8):632–635.
70. Feldon SE, Muramatsu S, Weiner JM. Clinical classification of Graves' ophthalmopathy. Identification of risk factors for optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 1984 Oct; 102(10):1469–1472.
71. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: a novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan; 92(1):59–64.
72. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: A population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb; 86(2):930–934.

73. Lee HB, Rodgers IR, Woog JJ. Evaluation and management of Graves' orbitopathy. *Otolaryngol Clin North Am.* 2006 Oct; 39(5):923–942.
74. Akaishi PM, Cruz AA, Silva FL, Rodrigues Mde L, Maciel LM, Donadi EA. The role of major histocompatibility complex alleles in the susceptibility of Brazilian patients to develop the myogenic type of Graves' orbitopathy. *Thyroid.* 2008 Apr; 18(4):443–447.
75. Jurecka-Lubieniecka B, et al. Association between Polymorphisms in the TSHR Gene and Graves' Orbitopathy. *PloS one.* 2014 Jul 25; 9(7):e102653.
76. Khalilzadeh O, Anvari M, Esteghamati A, Momen-Heravi F, Rashidi A, et al. Genetic susceptibility to Graves' orbitopathy: the role of polymorphisms in anti-inflammatory cytokine genes. *Opthalmic Genet.* 2010 Dec; 31(4):215–220.
77. Anvari M, Khalilzadeh O, Esteghamati A, Esfahani SA, Rashidi A, et al. Genetic susceptibility to Graves' orbitopathy: the role of polymorphisms in proinflammatory cytokine genes. *Eye.* 2010; 24:1058–1063.
78. Lacka K, Paradowska A, Gasinska T, Soszynska J, Wichary H, et al. Interleukin-1 β gene (IL-1 β) polymorphisms (SNP -511 and SNP +3953) in thyroid-associated orbitopathy (TAO) among the Polish population. *Curr Eye Res.* 2009 Mar; 34(3):215–220.
79. Huber AK, Jacobson EM, Jazdzewski K, Concepcion ES, Tomer Y Interleukin (IL)-23 receptor is a major susceptibility gene for Graves' orbitopathy: the IL-23/T-helper 17 axis extends to thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar; 93(3):1077–1081.
80. Raychaudhuri N, Douglas RS, Smith TJ. PGE2 induces IL-6 in orbital fibroblasts through EP2 receptors and increased gene promoter activity: implications to thyroid-associated orbitopathy. *PLoS One.* 2010 Dec; 5(12):e15296 doi: 10.1371/journal.pone.0015296.

81. Villanueva R, Inzerillo AM, Tomer Y, Barbesino G, Meltzer M, et al. Limited genetic susceptibility to severe Graves' orbitopathy: no role for CTLA-4 but evidence for an environmental etiology. *Thyroid*. 2000 Sep; 10(9):791–798.
82. Allahabadi A, Heward JM, Nithiyananthan R, Gibson SM, Reuser TT, et al. MHC class II region, CTLA4 gene, and orbitopathy in patients with Graves' disease. *Lancet*. 2001 Sep; 358(9286):984–985.
83. Bednarczuk T, Hiromatsu Y, Fukutani T, Jazdzewski K, Miskiewicz P, et al. Association of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphism and non-genetic factors with Graves' orbitopathy in European and Japanese populations. *Eur J Endocrinol*. 2003 Jan; 148(1):13–18.
84. Buzzetti R, Nistico L, Signore A, Cascino I. CTLA-4 and HLA gene susceptibility to thyroid-associated orbitopathy. *Lancet*. 1999 Nov; 354(9192):1824.
85. Vaidya B, Imrie H, Perros P, Dickinson J, McCarthy MI, et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphism confers susceptibility to thyroid associated orbitopathy. *Lancet*. 1999 Aug; 354(9180):743–744.
86. Bednarczuk T, Gopinath B, Ploski R, Wall JR. Susceptibility genes in Graves' orbitopathy: searching for a needle in a haystack?. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Jul; 67(1):3–19.
87. Yin X, Latif R, Bahn R, Tomer Y, Davies TF. Influence of the TSH receptor gene on susceptibility to Graves' disease and Graves' orbitopathy. *Thyroid*. 2008 Nov; 18(11):1201–1206.
88. Yin X, Latif R, Bahn R, Davies TF. Genetic profiling in Graves' disease: further evidence for lack of a distinct genetic contribution to Graves' orbitopathy. *Thyroid*. 2012 Jul; 22(7):730–735.
89. Khalilzadeh O, Noshad S, Rashidi A, Amirzargar A. Graves' orbitopathy: a review of immunogenetics. *Curr Genomics*. 2011 Dec; 12(8):564–575.

90. Skorka A, Bednarczuk T, Bar-Andziak E, Nauman J, Ploski R, et al. Lymphoid tyrosine phosphatase (PTPN22/LYP) variant and Graves' disease in a Polish population: association and gene dose-dependent correlation with age of onset. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Jun; 62(6):679–682.
91. Syed AA, Simmonds MJ, Brand OJ, Franklyn JA, Gough SCL, et al. Preliminary evidence for interaction of PTPN12 polymorphism with TSHR genotype and association with Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Nov; 67(5):663–667.
92. Semana G, Mehra NK, Lepetit J, Horse J. HLA and Graves' disease: 12th International Histocompatibility Workshop study. In: *Genetic Diversity of HLA Functional and Medical Implication*. Paris, France: Medical and Scientific International Publisher, EDC. 1, 1997; 407.
93. Farid NR, Stone E, Johnson G. Graves' disease and HLA, clinical and epidemiologic associations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980 Dec; 13(6):535–544.
94. Jurecka-Lubieniecka B, Ploski R, Kula D, Krol A, Bednarczuk T, et al. Association between age at diagnosis of Graves' disease and variants in genes involved in immune response. *PLoS One*. 2013; 8(3):e59349.doi: 10.1371/journal.pone.0059349. Epub 2013 Mar 27.
95. Kendall-Taylor P, Stephenson A, Stratton A, Papiha SS, Perros P, et al. Differentiation of autoimmune orbitopathy from Graves' hyperthyroidism by analysis of genetic markers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988 Jun; 28(6):601–610.
96. Weetman AP, So AK, Warner CA, Foroni L, Fells P, et al. Immunogenetics of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol*. 1988 Jun; 28(6):619–628.
97. Tomer Y, Menconi F, Davies TF, Barbesino G, Rocchi R, et al. Dissecting genetic heterogeneity in autoimmune thyroid diseases by subset analysis. *J Autoimmun*. 2007 Sep-Nov; 29(2-3):69–77.

98. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. The epidemiology of Graves' disease: evidence of a genetic and an environmental contribution. *J Autoimmun.* 2010 May; 34(3):307–313.
99. Segni M, Wood J, Pucarelli I, Toscano V, Toscano R, et al. Clustering of autoimmune thyroid diseases in children and adolescent: a study of 66 families. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14 Suppl 5: 1271–5; discussion 1297–1298.
100. Aralikatti AK, Mitra A, Denniston AK, et al. Is ethnicity a risk factor for severe retinopathy of prematurity?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010; 95(3):174–176.
101. Basu D, Lopez I, Kulkarni A, et al. Impact of race and ethnicity on inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2005 May; 100:2254–2261.
102. Cozma I, Atherley C, James NJ, et al. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asian and white patients. *Eye (Lond).* 2005; 19:924–925.
103. Crosslin KL, Wiginton KL, et al. The impact of race and ethnicity on disease severity in systemic lupus erythematosus. *Ethn Dis.* 2009; 19:301–307.
104. ERAS Study Group. Socioeconomic deprivation and rheumatoid disease: what lessons for the health service?. *Ann Rheum Dis.* 2000 Mar; 59(10):794–799.
105. Nessim M, Denniston AK, Nolan W, et al. Research into Glaucoma and Ethnicity (ReGAE) 8: is there a relationship between social deprivation and acute primary angle closure?. *Br J Ophthalmol.* 2010; 94(10):1304–1306.
106. Patzer RE, McClellan WM, et al. Influence of race, ethnicity and socioeconomic status on kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2012 Sep; 8:533–541.
107. Quan H, Chen G, Walker RL, et al. Hypertension Outcome and Surveillance Team. Incidence, cardiovascular complications and mortality of hypertension by sex and ethnicity. *Heart.* 2013 Feb; 99(10):715–721.

108. Sukumar S, Spencer F, Fenerty C, et al. The influence of socioeconomic and clinical factors upon the presenting visual field status of patients with glaucoma. *Eye (Lond)*. 2009; 23:1038–1044.
109. Thompson RJ, Agostini K, Potts L, et al. Deprivation and ethnicity impact on diabetes control and use of treatment regimen. *Diabet Med*. 2013 Apr; 30(4):491–494.
110. Zhang X, Cotch MF, Ryskulova A, et al. Vision health disparities in the United States by race/ethnicity, education, and economic status: findings from two nationally representative surveys. *Am J Ophthalmol*. 2012 Dec; 154(6):53–62.
111. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun; 91(9):3464–3470.
112. Ponto KA, Zang S, Kahaly GJ, et al. The tale of radioiodine and Graves' orbitopathy. *Thyroid*. 2010 Jul; 20(7):785–793.
113. Woo, Kyung In, Yoon-Duck Kim, and Sang Yeul Lee. Prevalence and risk factors for thyroid eye disease among Korean dysthyroid patients. *Korean J Ophthalmol*. 2013 Dec; 27(6):397-404.
114. Chng CL, Seah LL, Khoo DH, et al. Ethnic differences in the clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun; 26(3):249–258.
115. Sharp L, Cotton S, Thornton A, et al. Who defaults from colposcopy? A multi-centre, population-based, prospective cohort study of predictors of non-attendance for follow-up among women with low-grade abnormal cervical cytology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 Dec; 165(2):318–325.

116. Report of the Fruit and Vegetables Task Force, August 2010. Available from: <http://archive.defra.gov.uk/foodfarm/food/policy/partnership/fvtf/documents/100826-fvtf-report.pdf>. Accessed November 2012.
117. Perros P, Crombie AL, Matthews JN, et al. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Apr; 38(4):367–372.
118. Lucarelli MJ, Shore JW. Management of thyroid optic neuropathy. *Int Ophthalmol Clin*. 1996; 36(1):179–193.
119. Jeon, C, Shin JH, et al. Clinical profile and visual outcomes after treatment in patients with dysthyroid optic neuropathy. *Korean J Ophthalmol*. 2012 Apr; 26(2):73-79.
120. Kalmann R, Mourits MP. Diabetes mellitus: A risk factor in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol*. 1999 Apr; 83(4):463–465.
121. Feman SS. Diabetes-and thyroid-related eye disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 1996 Dec; 7(6):67-71.
122. Wiersinga WM. Management of Graves' ophthalmopathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 May; 3:396–404.
123. Kim JM, LaBree L, Levin L, Feldon SE. The relation of Graves' ophthalmopathy to circulating thyroid hormone status. *Br J Ophthalmol*. 2004 Jan; 88(1):72–74.
124. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, et al. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med*. 1990 May; 150(5):1098–1101.

125. Khoo DH, Ho SC, Seah LL, et al. The combination of absent thyroid peroxidase antibodies and high thyroid-stimulating immunoglobulin levels in Graves' disease identifies a group at markedly increased risk of ophthalmopathy. *Thyroid*. 1999 Dec; 9(12):1175–1180.

126. Dolman PJ, Rath S. Orbital radiotherapy for thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012 Sep; 23(5):427-432.

127. Hersh D, Kinnar M. Acute Dysthyroid Optic Neuropathy Exacerbated by Orbital Radiotherapy. *Orbit*. 2014 Oct; 33(5):385-387.

128. Trobe JD, Glaser JS, Laflamme P. Dysthyroid optic neuropathy. Clinical profile and rationale for management. *Archives of Ophthalmology*. 1978 Jul; 96(7):1199–1209.

129. Hurbli T, Char DH, Harris J, et al. Radiation therapy for thyroid eye diseases. *Am J Ophthalmol*. 1985 Jun; 99(6):633–637.

130. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug; 86(8):3562–3567.

131. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983 Jun; 56(6):1139–1144.

132. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, et al. 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*. 1991 Nov; 14(10):853–860.

133. Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, et al. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2000 Apr; 355:1505–1509.
134. Gorman CA, Garrity JA, Fatourech V, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2001 Sep; 108(9):1523–1534.
135. Shams PN, Ma R, et al. Reduced risk of compressive optic neuropathy using orbital radiotherapy in patients with active thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jun; 157(6):1299-1305.
136. Kozaki A, Nakamura H, et al. [Dysthyroid optic neuropathy in pregnancy]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2014 May; 118(5):433-439.
137. Lazarus JH. Epidemiology and prevention of thyroid disease in pregnancy. *Thyroid*. 2002 Oct; 12(10):861–865.
138. Benhaim Rochester D, Davies TF. Increased risk of Graves' disease after pregnancy. *Thyroid*. 2005 Nov; 15(11):1287–1290.
139. Dayan CM, Dayan MR. Dysthyroid optic neuropathy: a clinical diagnosis or a definable entity. *Br J Ophthalmol*. 2007 Apr; 91(4):409–410.
140. Ebner R. Dysthyroid optic neuropathy (DON). *Seminars in ophthalmology*. Vol. 17. No. 1. UK: Informa UK Ltd; 2002.
141. Hartmann K, Meyer Schwickerath R. Measurement of venous outflow pressure in the central retinal vein to evaluate intraorbital pressure in Graves' ophthalmopathy: a preliminary report. *Strabismus*. 2000 Sep; 8(3):187–193.
142. Jamsen K. Thyroid disease, a risk factor for optic neuropathy mimicking normal-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996 Oct; 74(5):456–460.

143. Ohtsuka K. Intraocular pressure and proptosis in 95 patients with Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol.* 1997 Oct; 124(4):570–572.
144. Mourits MP, Lombardo SH, van der Sluijs FA, et al. Reliability of exophthalmos measurement and the exophthalmometry value distribution in a healthy Dutch population and in Graves' patients. An exploratory study. *Orbit.* 2004 Sep; 23(3):161–168.
145. McKeag D, Lane C, Lazarus JH, et al. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol.* 2007 Apr; 91(4):455–458.
146. Gonçalves AC, Silva LN, et al. Predicting dysthyroid optic neuropathy using computed tomography volumetric analyses of orbital structures. *Clinics (Sao Paulo).* 2012 Aug; 67(8):891-896.
147. Neigel JM, Rootman J, Belkin RI, Nugent RA, Drance SM, Beattie CW, et al. Dysthyroid optic neuropathy. The crowded orbital apex syndrome. *Ophthalmology.* 1988 Nov; 95(11):1515–1521.
148. Dosso A, Safran AB, Sunaric G, Burger A. Anterior ischemic optic neuropathy in Graves' disease. *J Neuroophthalmol.* 1994 Sep; 14(3):170-174.
149. Weis E, Heran MK, et al. Clinical and soft-tissue computed tomographic predictors of dysthyroid optic neuropathy: refinement of the constellation of findings at presentation. *Arch Ophthalmol.* 2011 Oct; 129(10):1332-1336.
150. Barrett L, Glatt HJ, Burde RM, Gado MH. Optic nerve dysfunction in thyroid eye disease: CT. *Radiology.* 1988 May; 167(2):503–507.
151. Feldon SE, Lee CP, Muramatsu SK, Weiner JM. Quantitative computed tomography of Graves' ophthalmopathy. Extraocular muscle and orbital fat in development of optic neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 1985 Feb; 103(2):213–215.

152. Hallin ES, Feldon SE. Graves' ophthalmopathy: I. Simple CT estimates of extraocular muscle volume. *Br J Ophthalmol*. 1988 Sep; 72(9):674–677.
153. Kennerdell JS, Rosenbaum AE, El-Hoshy MH. Apical optic nerve compression of dysthyroid optic neuropathy on computed tomography. *Arch Ophthalmol*. 1981 May; 99(5):807–809.
154. Chan LL, Tan HE, Fook-Chong S, Teo TH, Lim LH, Seah LL. Graves ophthalmopathy: the bony orbit in optic neuropathy, its apical angular capacity, and impact on prediction of risk. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Mar; 30(3):597–602.
155. Birchall D, Goodall KL, Noble JL, Jackson A. Graves ophthalmopathy: intracranial fat prolapse on CT images as an indicator of optic nerve compression. *Radiology*. 1996 Jul; 200(1):123–127.
156. Giaconi JA, Kazim M, Rho T, Pfaff C. CT scan evidence of dysthyroid optic neuropathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2002 May; 18(3):177–182.
157. Hudson HL, Levin L, Feldon SE. Graves exophthalmos unrelated to extraocular muscle enlargement. Superior rectus muscle inflammation may induce venous obstruction. *Ophthalmology*. 1991 Oct; 98(10):1495–1499.
158. Monteiro ML, Goncalves AC, Silva CT, Moura JP, Ribeiro CS, Gebrim EM. Diagnostic ability of Barrett's index to detect dysthyroid optic neuropathy using multidetector computed tomography. *Clinics(Sao Paulo)*. 2008 Jun; 63(3):301–306.
159. Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM, Rootman J, Robertson WD, Spinelli J, et al. Graves orbitopathy: correlation of CT and clinical findings. *Radiology*. 1990 Dec; 177(3):675–682.
160. Dolman PJ, Rootman J. VISA classification for Graves orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2006 Sep-Oct; 22(5):319-324 .

161. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol*. 1989 Aug; 73(8):639-644.
162. Sorisky A, Pardasani D, Gagnon A, Smith TJ. Evidence of adipocyte differentiation in human orbital fibroblasts in primary culture. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Sep; 81(9):3428-3431.
163. Valyasevi RW, Erickson DZ, Harteneck DA, et al. Differentiation of human orbital preadipocyte fibroblasts induces expression of functional thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jul; 84(7):2557-2562.
164. Dodds NI, Atcha AW, Birchall D, Jackson A. Use of high-resolution MRI of the optic nerve in Graves' ophthalmopathy. *Br J Radiol*. 2009 Jul; 82(979):541-544.
165. Kahaly GJ. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2001;145(2):107-18.
166. Nakase Y, Osanai T, Yoshikawa K, Inoue Y. Color Doppler imaging of orbital venous flow in dysthyroid optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol*. 1994;38(1):80-86.
167. Przemysław P, Janusz M, et al. Pattern electroretinogram (PERG) in the early diagnosis of optic nerve dysfunction in the course of Graves' orbitopathy. *Klin Oczna*. 2013; 115(1):9-12.
168. Tsaloumas MD, Good PA, Burdon MA, et al. Flash and pattern visual evoked potentials in the diagnosis and monitoring of dysthyroid optic neuropathy. *Eye*. 1994; 8:638-645.
169. Pawłowski P, et al. Pattern visual evoked potentials in the early diagnosis of optic neuropathy in the course of Graves' ophthalmopathy. *Endokrynol Pol*. 2006 Mar; 57(2):122-126.

170. Lagrèze WA. Differenzialdiagnose der Papillenschwellung. *Der Ophthalmologe*. 2001 Apr; 98(4):417-433.

171. Trobe JD. Optic nerve involvement in dysthyroidism. *Ophthalmology*. 1981 Jun; 88(6):488–492.

172. Tegetmeyer H. Sächsische Augenärztliche Gesellschaft: Differentialdiagnose der Papillenschwellung. Leipzig: Tegetmeyer H; 28.11.2012. Available from: <http://www.egms.de/static/de/meetings/sag2012/12sag09.shtml>.

173. Bullock JD, Egbert PR. The origin of choroidal folds a clinical, histopathological, and experimental study. *Documenta Ophthalmologica*. 1974 Nov; 37(2):261-293.

174. Lavinsky J, et al. Acquired choroidal folds: a sign of idiopathic intracranial hypertension. *Graefe's Arch for Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Jun; 245(6):883-888.

175. Wildberger H. Zur Untersuchung erworbener Störungen des Kontrastsehens und der Farbwahrnehmung bei milden Optikusneuropathien. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 1985 Mar; 186(3):194-199.

176. Beden Ü, Kaya S, et al. Contrast Sensitivity of Thyroid Associated Ophthalmopathy Patients without Obvious Optic Neuropathy. *ScientificWorldJournal*. 2013 Dec; 2013.

177. Suttorp-Schulten MSA, Tijssen R, Mourits Ph. M, Apkarian P. Contrast sensitivity function in Graves' ophthalmopathy and dysthyroid optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 1993 Nov; 77(11):709–712.

178. Mourits MP, Suttorp-Schulten MSA, Tijssen RO, Apkarian P. Contrast sensitivity and the diagnosis dysthyroid optic neuropathy. *Documenta Ophthalmologica*. 1990; 74(4):329–335.

179. Aroichane M, Pieramici DJ, Miller NR, et al. A comparative study of Hardy Rand Rittler and Ishihara colour plates for the diagnosis of nonglaucomatous optic neuropathy. *Can J Ophthalmol*. 1996 Dec; 31(7):350–355.
180. Labonia AF, Carnovale-Scalzo G, Paola A, et al. Subclinical visual field alterations are commonly present in patients with Graves' Orbitopathy and are mainly related to the clinical activity of the disease. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2008 Jun; 116(6):347–351.
181. Rootman JR, editor. *Diseases of the Orbit: A Multidisciplinary Approach*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
182. Weis E, Jhamb A, Chan AK, et al. Clinical-radiologic correlations in thyroid orbitopathy. Paper presented at: Swiss Symposium on Thyroid Eye Disease. Pontresina, Switzerland. December 7; 2007.
183. Naseem M, Donker DL, Paridaens D, et al. Blepharoptosis as a sign of severe Graves' orbitopathy. *Eye (Lond)*. 2009; 23(8):1743-1744.