

Consensus statement der European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) zum Management der endokrinen Orbitopathie - Online-Version

EUGOGO ist ein multidisziplinäres Konsortium von Endokrinologen, Ophthalmologen, Epidemiologen und Radiologen mit insgesamt 13 europäischen Zentren, darunter die Schweizerische basedow.ch-Gruppe. Das Ziel von EUGOGO ist mittels multizentrischer Studien evidenzbasierte Diagnose- und Behandlungsrichtlinien zu erarbeiten. Das hier vorgestellte Consensus statement liefert praktische Informationen und Anleitungen zur Abklärung und Behandlung von Patienten mit endokriner Orbitopathie.

1. Epidemiologie

Die endokrine Orbitopathie (EO) – im anglikanischen Sprachraum als „Graves' orbitopathy“ bezeichnet – ist eine extrathyroidale Manifestation der autoimmunen bedingten Dysthyreose. Die EO tritt in ca. 90% der Fälle in zeitlich engem Zusammenhang mit der Schilddrüsenerkrankung auf, eine Latenz von mehr als 18 Monaten nach Auftreten der Schilddrüsenerkrankung wird nur in ca. 10% der Fälle beobachtet [2].

Eine epidemiologische Studie von Bartley et al. [3] ergab für die Jahre 1976-1990 im Bundesstaat Minnesota, USA, eine Inzidenz für Frauen von 16 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr, bzw. für Männer von 2.9 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr. Hierbei zeigte sich eine zweigipflige Häufigkeitsverteilung in den Altersgruppen 40-44 Jahren und 60-64 Jahren für Frauen bzw. 45-49 Jahren und 65-69 Jahren für Männer. Die demographischen Daten einer aktuelleren multizentrischen europäischen Studie ergaben unabhängig vom Geschlecht ein durchschnittliches Alter der an ein tertiäres Referenzzentrum neu zugewiesenen Patienten von 49 Jahren. In dieser Studie präsentierten sich etwa 40% der Patienten mit vorwiegend milden Veränderungen entsprechend der NOSPECS-Klassifikation (Abb.1b), während sich eine moderate Orbitopathie in 33%, bzw. eine schwere Orbitopathie in 28% der Fälle finden [4]. Die Häufigkeit der schwersten, visusbedrohenden Komplikation der EO, die Kompressionsneuropathie, wird in der Literatur mit ca. 5% angegeben [5].

Nach einer Studie von Perros und Mitarbeiter [6] zeigt der Vergleich der Patientendaten des Jahres 1960 mit denen des Jahres 1990 eine Abnahme der Patienten mit klinisch relevanter EO von 57% im Jahre 1960 auf 37% im Jahre 1990. Als Erklärung hierfür dienen sowohl die frühere Diagnosestellung der Grunderkrankung (Einführung der sensitiven TSH-assays in den 1980er Jahren) und die damit verbundene schnellere Einstellung des Schilddrüsenstoffwechsels, die gewachsene Aufmerksamkeit der Ophthalmologen gegenüber frühen Augenmanifestationen, als auch die Abnahme der Prävalenz von Rauchern.

Diese Überlegungen weisen bereits auf die wesentlichen Aspekte in der Früherkennung und Behandlung von (Risiko-) Patienten mit einer Autoimmunthyreopathie, bzw. EO hin:

1. Primärprophylaxe durch Behandlung von Risikofaktoren (Nikotinkarenz)
2. Sekundärprophylaxe durch rasche, suffiziente und stabile Restitution des Schilddrüsenstoffwechsels durch den behandelnden Endokrinologen
3. Tertiärprophylaxe zur Vermeidung von schweren Verläufen und Komplikationen durch die Früherkennung von Patienten mit manifester EO durch den behandelnden Augenarzt, sowie stadiengerechte Therapie in Zusammenarbeit mit dem behandelnden Endokrinologen.

2. Klinisches Bild und Verlauf

Die EO verläuft phasenabhängig, wobei in jeder Phase ein Aktivitäts- und Schweregrad definiert werden kann.

Die aktive Phase wird geprägt durch das Vorhandensein entzündlicher Veränderungen der präseptalen und orbitalen Weichteilgewebe. Das klinische Bild weist in variablem Ausmass die Kardinalsymptome der Entzündung dolor, rubor, tumor, (calor) und functio laesa auf: Retrobulbärer Druck- bzw. Bewegungschmerz, Lid-/Bindehautrötung, Lid-/Bindehautödeme, Exophthalmus und Motilitätsstörungen mit Diplopie.

In der inaktiven Phase können residuelle funktionelle Störungen (functio laesa) persistieren. Diese sind bedingt durch die fibrotische Umwandlung bzw. fettige Degeneration der Weichteilgewebe und äussern sich klinisch in Motilitätsstörungen mit Diplopie, Exophthalmus und/oder Lidretraktion.

Die schwerwiegendsten Komplikationen stellen sowohl in der aktiven, als auch in der inaktiven Phase die Expositionskeratopathie und die Kompressionsneuropathie dar.

3. Wann sollte ein(e) Patient(in) an ein spezialisiertes, interdisziplinäres Zentrum zugewiesen werden?

Patienten mit einer Autoimmunthyreopathie, welche weder Zeichen, noch Symptome einer EO aufweisen, benötigen keine zwingende augenärztliche Vorstellung und müssen nicht einem interdisziplinären Zentrum zugewiesen werden. Dahingegen sollten alle Patienten mit einer EO – mit Ausnahme sehr milder Verlaufsformen – zur Mitbeurteilung und strategischen Festlegung des Therapiekonzeptes einem interdisziplinären Zentrum vorgestellt werden. Dies gilt auch für Patienten mit atypischen Verlaufsformen (unilaterale EO oder euthyreote EO) unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung.

Um den Patienten korrekt einzustufen, sollten folgende Kriterien berücksichtigt werden:

1. Dringliche Zuweisung bei Vorliegen einer/eines der folgenden
 - Beschwerden: Unerklärliche Sehverschlechterung, subjektive Veränderung der Farbwahrnehmung, „Herausrutschen“ eines Auges (Subluxatio bulbi).
 - Zeichen: Trübung der Hornhaut, inkompletter Lidschluss (Lagophthalmus), ophthalmoskopische Papillenschwellung.
2. Nicht dringliche Zuweisung bei Vorliegen einer/eines der folgenden
 - Beschwerden: Abnorme Lichtempfindlichkeit mit Zunahme innert 1-2 Monaten, abnormes Kratzen, Brennen und Fremdkörper-/Sandkorngefühl ohne Besserung unter befeuchtender Therapie innert 1 Woche, Druckschmerz im/hinter dem Auge mit Zunahme innert 1-2 Monaten, äusserliche Veränderung der Augen/Lider innert 1-2 Monaten, Auftreten von Doppelbildern oder einer Kopfwangshaltung.
 - Zeichen: Beeinträchtigende Lidretraktion, abnorme Schwellung oder Rötung der Lider oder Konjunktiven, Einschränkung der Augenmotilität oder manifestes Schielen mit ggf. Einnehmen einer kompensatorischen Kopfwangshaltung zur Vermeidung des Doppelbildes.

4. Therapeutisches Management von Patienten mit EO:

Die individuelle Therapie der EO umfasst unter Berücksichtigung des Aktivitäts- und Schweregrades sowohl konservative als auch chirurgische Massnahmen (Abb. 1). Die folgenden Ausführungen beruhen auf dem 2008 veröffentlichten Consensus statement der EUGOGO [1] zur Standardisierung der stadienabhängigen Vorgehensweise. Die angegebenen Empfehlungen sind weniger als Richtlinien, sondern eher als „consensus statement“ der Arbeitsgruppe aufzufassen, da die zugrundeliegenden Studien nur zu einem kleineren Teil kontrollierten, randomisierten Studien entsprechen.

In zunehmendem Masse wird auch der persönliche Leidensdruck des Patienten den Therapieentscheid mitbeeinflussen. Diesbezüglich hat sich im klinischen Alltag der krankheitsspezifische Quality of life Questionnaire (Go-QoL) als Entscheidungshilfe bewährt [7].

Die von EUGOGO erarbeiteten Empfehlungen werden wie folgt gegliedert:

1. Allgemeine Behandlungsrichtlinien für Spezialisten und Nicht-Spezialisten
2. Spezielle Behandlungsrichtlinien für spezialisierte Zentren
3. Spezielle Situationen

4.1. Allgemeine Behandlungsrichtlinien für Spezialisten und Nicht-Spezialisten

Rauchen und EO

Jeder Patient mit einer autoimmunen Dysthyreose muss über die Risikokonstellation Rauchen und EO informiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass Raucher gegenüber Nichtrauchern ein höheres Risiko aufweisen hinsichtlich

- der Entwicklung einer EO, und dies dosisabhängig in Abhängigkeit der Anzahl der gerauchten Zigaretten [8]
- der Verschlechterung einer vorbestehenden EO
- der Entwicklung schwerer Verlaufsformen der EO [9-11]
- des schlechteren und verzögerten Ansprechens auf die therapeutischen Massnahmen [12, 13]
- der Progression der EO nach Radiojodtherapie [14, 15]

Demgegenüber hat sich in retrospektiven Studien gezeigt, dass eine vollständige Nikotinkarenz im Verlauf mit einer besseren Prognose der EO verbunden war [8].

Hyperthyreose und EO

Die Wahrscheinlichkeit schwerer Verlaufsformen der EO ist bei Patienten mit unkontrollierter Schilddrüsenfunktion höher als bei Patienten mit stabil euthyreoter Stoffwechsellage [16, 17]. Das Ziel sollte deshalb sein, schnellstmöglichst eine stabile Euthyreose mit einem TSH im therapeutischen Bereich zwischen 0.5 und 1.5mU/l zu erreichen.

Folgende Aussagen zu den verschiedenen Therapiemodalitäten und deren Einfluss auf die EO können gemacht werden:

- Eine thyreostatische Therapie wie auch eine Thyroidektomie zeigen keinen Einfluss auf den Verlauf der EO eo ipso.
- Die bisherigen Studien lassen keine Aussage zu, ob überhaupt, und wenn ja, welches Thyreostatikum und welches Therapieregime (Dauer der Therapie), bzw. welche operative Vorgehensweise (subtotale oder totale Thyroidektomie) vorteilhaft hinsichtlich der Prognose und des Endergebnisses der EO ist.
- Randomisierte klinische Studien konnten lediglich aufzeigen, dass eine Radiojodtherapie in ca. 15% der Patienten zu einem Neuauftreten oder zu einer Verschlechterung einer vorbestehenden EO führt [14, 15, 18]. Dies kann postinterventionell durch das Vermeiden einer hypothyreoten Stoffwechsellage sowie durch die Gabe von peroralen Steroiden (0.3-0.5mg/kgKG/d), beginnend 1-3 Tage nach Radiojodtherapie und über 1-3 Monate ausschleichend, vermieden werden. Bei vorbestehender EO ist das Risiko einer Exazerbation bei Patienten mit inaktiver EO ohne Risikofaktoren minimal. Deshalb sehen die aktuellen Empfehlungen eine perorale Steroidgabe bei Patienten mit aktiver EO, bzw. bei inaktiver EO mit Risikofaktoren wie Nikotinabusus und/oder hohen TSH-Rezeptor Antikörpertitern (TRAK >7.5IU/l) und/oder hohen initialen T3-Spiegeln (>5nmol/l) vor.

4.2. Spezielle Behandlungsrichtlinien für spezialisierte Zentren

Um die erforderlichen therapeutischen Massnahmen unter Berücksichtigung des individuellen Leidensdrucks abzuleiten, ist die Graduierung von Aktivität und Schweregrad der EO von wesentlicher Bedeutung. Als klinisches Mass zur Beurteilung des Aktivitätsgrades hat sich im europäischen Raum der von Mourits [19, 20] entwickelte Clinical Activity Score (CAS) etabliert, während der Schweregrad

nach dem erstmals von Werner [21] beschriebenen, modifizierten NOSPECS-Score beurteilt wird (Abb 2a/b).

Die modifizierte graphische Darstellung des ursprünglich von Rundle [22] beschriebenen klinischen Verlaufs von Aktivität und Schweregrad der EO ist in Abbildung 3 dargestellt.

4.2.1. Milde EO

Aufgrund der selbstlimitierenden Natur der Erkrankung ist bei milden Befundausprägungen eine abwartende Haltung gerechtfertigt. Eine symptomatische Therapie mit befeuchtenden Augentropfen für den Tag und/oder Augensalbe zur Nacht sollte bei allen Patienten mit Beschwerden eines trockenen Auges verabreicht werden. Auch wenn von einer spezifischen immunsuppressiven Therapie mit Glukokortikoiden oder einer Orbitabestrahlung ein potentieller Nutzen ausgeht [23-25], so rechtfertigen die möglichen Nebenwirkungen in der Regel den Einsatz bei einer milden Verlaufsform nicht. Ausnahmen stellen auch hier Patienten dar, bei welchen die Erkrankung einen ausgeprägten negativen Einfluss auf die Lebensqualität – quantifiziert mit dem EUGOGO QoL-Questionnaire – aufweist. Eine immunsuppressive Behandlung ist bei diesen Patienten nach vorsichtigem Abwägen vom zu erwartenden Nutzen und den potentiellen Risiken gerechtfertigt.

Ein neuer therapeutischer Ansatz ergibt sich aktuell in einer antioxidativen Therapie mit dem essentiellen Spurenelement Selen. Dieses kommt als Selenoprotein z.B. in den Gluthationperoxidasen vor, und ist somit Bestandteil wichtiger Radikalfänger.

Die Modulation von Autoimmunprozessen durch nutritiv zugeführtes Selen konnte hinsichtlich der Autoimmunthyreopathien bereits gezeigt werden [26, 27]. Bezüglich der EO zeigte sich in einer kürzlich erschienenen multizentrischen, doppelblinden und randomisierten EUGOGO-Studie ein signifikant positiver Effekt von Selenium auf Krankheitsverlauf und Lebensqualität [8]. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass eine supplementäre Selentherapie mit einer täglichen peroralen Dosis von 200µg über einen Zeitraum von 6 Monaten bei Patienten mit mild-moderater, aktiver EO vorteilhaft ist.

4.2.2. Moderate bis schwere EO

Bei einer moderaten bis schweren EO sind mit Ausnahme von asymptomatischen Patienten spezifische therapeutische Massnahmen erforderlich. Während bei

gleichzeitig aktiver Orbitopathie (CAS \geq 3) eine medikamentöse, immunsuppressive Therapie als Therapie der Wahl gilt, so steht bei inaktiver EO die rehabilitative Chirurgie im Vordergrund.

a Glukokortikoide

Glukokortikoide haben ihre Wirksamkeit vor allem in Bezug auf entzündliche Weichteilveränderungen einschliesslich florid-entzündlicher Augenmuskelbeteiligung, wie auch auf eine bestehende Kompressionsneuropathie (dysthyroid optic neuropathy, DON) gezeigt. Als Darreichungsform ist die intravenöse, perorale oder lokale (subkonjunktivale oder retrobulbäre Injektion) Applikation beschrieben, wobei mittlerweile die systemische, intravenöse Gabe von Glukokortikoiden (intravenous Glucocorticoids, IVGC) die Therapie der Wahl darstellt. Sie ist einer peroralen Therapie sowohl hinsichtlich Wirkungs- als auch Nebenwirkungsrate deutlich überlegen (Ansprechraten von ca. 80% vs. ca. 50%) [28, 29], während subkonjunktival oder retrobulbär verabreichte Steroidinjektionen im Vergleich zur peroralen Steroidgabe weniger effektiv sind [30].

Entsprechend den Richtlinien der EUGOGO sind IVGC klar indiziert bei Vorliegen einer aktiven EO von moderat-schwerer Ausprägung, wobei in ausgewählten Fällen auch bei mildem Schweregrad unter Abwägen der möglichen Nebenwirkungen eine entsprechende Therapie erfolgen kann. Da trotz unterschiedlich hoher IVGC Dosen die Ansprechraten ähnlich sind [28, 29], wird aktuell eine intravenöse Pulstherapie mit einer wöchentlich einmaligen Gabe von 500mg Methyl-Prednisolon über 6 Wochen und anschliessender Dosisreduktion auf wöchentlich 250mg über weitere 6 Wochen empfohlen [31]. Hier könnten die Resultate einer aktuell noch laufenden prospektiven randomisierten EUGOGO Dose Finding Study neue Erkenntnisse liefern.

Auch wenn IVGC im Vergleich zur peroralen Gabe ein deutlich niedrigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen, sollte aufgrund des Risikos eines lebensbedrohlichen Leberversagens die Kumulativedosis eines Therapiezyklus von 8g nicht überschritten werden. Diese Empfehlung ergibt sich aus der Beobachtung eines akuten Leberschadens in 7 von 800 mit hohen Kumulativedosen behandelten Patienten, der in drei Fällen letal verlief [32].

Desweiteren ist im Einzelfall die Notwendigkeit einer antiresorptiven Therapie mit Bisphosphonaten in Abhängigkeit des Osteoporoserisikos zu prüfen.

b Orbitabestrahlung

Die Bestrahlung der Orbitae ist indiziert bei aktiver EO und zeigt eine Wirkungsrate von ca. 60% [33, 34]. Zwei randomisierte, kontrollierte Studien haben einen vorwiegenden Effekt auf die Augenmotilität bzw. Diplopie nachgewiesen, sodass die Orbitabestrahlung bei Patienten mit aktiver EO mit klinisch vordergründiger restriktiver Motiliätsstörung empfohlen wird [24, 25].

Die Bestrahlung erfolgt standardisiert über laterale, opponierende Strahlenfelder, wobei das Zielvolumen den gesamten Orbitatrichter mit den äusseren Augenmuskeln und die hinteren zwei Drittel des Bulbus erfasst. In der Regel werden Kumulativdosen von 20 Gy, fraktioniert über 10 Sitzungen innerhalb von 2 Wochen, verabreicht. Höhere Dosierungen haben sich nicht als wirksam erwiesen, während sich für geringere Gesamtdosen von 10 Gy eine vergleichbare Wirksamkeit zu der genannten Standarddosis von 20 Gy zeigte [35]. Absolute Kontraindikationen für eine Orbitabestrahlung stellen eine diabetische Retinopathie, bzw. mikroangiopathische Veränderungen bei schwerer arterieller Hypertonie dar. Relative Kontraindikationen sind ein Diabetes mellitus ohne Retinopathie, sowie ein Alter unter 35 Jahren, dies aufgrund des zumindest theoretischen Risikos einer strahleninduzierten Karzinogenese. Eine postinterventionelle temporäre Exazerbation der Augenveränderungen kann durch die begleitende Gabe von Steroiden verhindert werden [34].

Die Kombination einer Retrobulbärbestrahlung mit einer systemischen peroralen Steroidtherapie ist der jeweiligen Monotherapie gegenüber überlegen [36, 37]. Ob dies auch auf die Kombination von intravenösen Steroiden mit einer Retrobulbärbestrahlung zutrifft, ist aber unklar.

c Neue immunsuppressive Therapieansätze

Für Patienten mit einer Steroid-Nonresponse oder Kontraindikationen hinsichtlich einer Steroidtherapie stehen alternative immunsuppressive Therapiemodalitäten zur Verfügung. Zu berücksichtigen ist neben den höheren Kosten der Behandlung, dass es sich hierbei um nicht etablierte Therapien mit teils hohem Nebenwirkungsprofil handelt (Off-Label-Use). Bisherige Studien lassen jedoch eine Wirksamkeit

vermuten, sodass die Wirksamkeit der bisher eingesetzten Substanzen wie z.B. Rituximab, Mofetil Mycophenolat, Azathioprin, TNF α -Inhibitoren, Ciclosporin A oder Somatostatinanaloga [38-44] in kontrollierten, randomisierten prospektiven Studien überprüft werden muss.

Beispielsweise zeigte Ciclosporin A in Kombination mit einer peroralen Steroidtherapie eine stärkere Wirksamkeit, verglichen mit der jeweiligen Monotherapie [40, 45].

Der monoklonale Anti-CD20-Antikörper Rituximab (MabThera®) blockiert die Aktivierung und Differenzierung von B-Zellen, was letztlich zu einer Depletion maturer B-Zellen führt. Bei Patienten mit EO spielt kausalpathogenetisch die B-Zell induzierte Produktion von TSH-Rezeptor-Antikörpern eine wesentliche Rolle in der Induktion und Aufrechterhaltung der Orbitopathie. Der genaue Mechanismus, über welchen Rituximab seine Wirkung auf die entzündlichen Weichteilveränderungen ausübt, ist aber letztlich unklar. Erste klinische Studien an kleinen Patientenkollektiven zeigen eine gute Wirksamkeit [46, 47], wobei das prinzipiell bestehende Infektrisiko beachtet werden muss.

4.2.3. Schwere, visusbedrohende endokrine Orbitopathie

a Dysthyreote Optikusneuropathie (DON)

Die Kompressionsneuropathie stellt ein visusbedrohendes Ereignis dar, wobei die Patienten eine subjektive Visusminderung oder Änderung der Farbwahrnehmung grundsätzlich selbst wahrnehmen können. Andererseits fand sich in einer prospektiven multizentrischen Studie bei 12 aus 46 Augen mit einer gesicherten DON eine volle Sehschärfe, sodass ein voller Visus eine DON nicht ausschliesst [48]. Sehr selten ist die Ursache eine (rezidivierende) Subluxatio bulbi infolge eines extremen Exophthalmus.

Die Kompressionsneuropathie erfordert eine rasche Entlastung des Sehnerven, entweder durch eine hochdosierte Gabe systemischer Steroide, eine chirurgische Orbitadekompression oder eine Kombination beider Verfahren. Die Orbitabestrahlung hat in der Therapie der Kompressionsneuropathie keinen Stellenwert, ausser in Ausnahmefällen als adjuvantes Verfahren in Kombination mit den genannten Therapieoptionen.

Bezüglich des Endergebnisses scheint die operative Dekompression als Therapie der ersten Wahl gegenüber einer primär medikamentösen Dekompression nicht

überlegen, auch reduziert sie nicht die Erfordernis einer zusätzlichen systemischen Steroidtherapie [49]. Letztere sind in pulsatiler, hochdosiert-intravenöser Gabe hinsichtlich Effizienz und Nebenwirkungsprofil einer peroralen oder retrobulbären Administration überlegen [28, 29]. Eine klinische Besserung sollte innerhalb der ersten 1 bis maximal 2 Wochen nach Beginn der Steroidtherapie auftreten [50]. Ist dies nicht der Fall, so ist eine operative Dekompression des Sehnerven unumgänglich. Diese führt in der Regel zu einer raschen Besserung der Kompressionszeichen, die Nebenwirkungen sind gering, und umfassen in Abhängigkeit von Art und Anzahl der resezierten Orbitawände postoperativ neu auftretende Doppelbilder. Nur in sehr seltenen Fällen wird ein weiterer Eingriff bei unzureichender funktioneller Besserung erforderlich [51].

b Expositionskeratopathie

Das Risiko einer Expositionskeratopathie besteht insbesondere bei einem inkompletten Lidschluss mit reduziertem Bellphänomen bei gleichzeitig ausgeprägtem Exophthalmus und/oder Lidretraktion. Eine besondere Gefahr besteht bei Patienten mit schwerster restriktiver Motilitätsstörung (frozen globe), bei welchen die physiologische Aufwärtsbewegung des Bulbus bei intendiertem Lidschluss (Bellphänomen) vollständig aufgehoben ist.

Bei milden Formen mit punktförmigen Hornhauterosionen kann eine intensiv pflegende Therapie mit Augensalben/Augengels vor allem zur Nacht, dann ggf. in Kombination mit einem Uhrglasverband, ausreichend sein.

Bei schweren Verlaufsformen mit Ulzeration der Hornhaut (Ulcus corneae) besteht die Gefahr der Hornhautperforation, sodass diese Fälle eine absolute Notfallsituation darstellen und einer sofortigen Therapie bedürfen. Eine intensiv befeuchtende Therapie mit stündlicher Applikation von Tränenersatzmitteln in Kombination mit einem Uhrglasverband zur Schaffung einer feuchten Kammer sollte sofort begonnen werden. Bei ausbleibender Besserung ist eine chirurgische Vorgehensweise erforderlich. Zum sofortigen Schutz der Hornhaut kann ein temporärer Verschluss der Lidspalte (Tarsorrhaphie) erfolgen und somit unter zusätzlicher pflegender Therapie das Abheilen des trophisch bedingten Ulkus abgewartet werden. Eine klinisch brauchbare Alternative stellt die Induktion einer vollständigen passageren Ptose mittels Injektion von Botulinum Toxin in den M.orbicularis/ M. levator palpebrae des Oberlides dar. Hierbei ist jedoch unbedingt zu beachten, dass die Wirkung des

Toxins erst mit einer Latenz von einigen Tagen eintritt. Letztlich sollte jedoch in jedem Fall eine „kausale“ Therapie mittels knöcherner Orbitadekompression bei Exophthalmus und/oder chirurgischer Oberlidverlängerung bei Lidretraktion das Ziel sein.

4.2.4. Chirurgische Therapie

Die rehabilitative Chirurgie umfasst die Reduktion des Exophthalmus mittels knöcherner Orbitaerweiterung, gegebenenfalls in Kombination mit einer Entfernung orbitalen Fettgewebes bei entstellendem Exophthalmus. Desweiteren kann die Stellungskorrektur der extraokulären Augenmuskeln bei restriktivem Schielbild sowie lidchirurgische Massnahmen zur Lidverlängerung bei Oberlidretraktion, bzw. bei residueller Lidfülle und Blepharochalase erforderlich werden. Sind mehr als einer der genannten Eingriffe nötig, so sollte die Reihenfolge aus biomechanischen Überlegungen wie aufgeführt eingehalten werden. Voraussetzung für jeglichen rehabilitativen Eingriff ist das Vorliegen einer inaktiven EO und Befundstabilität für mindestens 6 Monate bei stabil euthyreoter Stoffwechsellage.

Wie bereits erwähnt, machen in seltenen Fällen visusbedrohende Komplikationen die rasche operative Intervention zu einem früheren Zeitpunkt erforderlich.

Orbitadekompression

Bei der Orbitadekompression werden eine oder mehrere Orbitawände über einen transkutanen, transkonjunktivalen, endonasalen oder kombinierten Zugang entfernt. Im Falle einer Kompression des Sehnerven durch hypertrophe Augenmuskeln in der Orbitaspitze ist es besonders wichtig, eine suffiziente Entlastung in der Tiefe der Orbita zu erreichen. Dies erfordert die Entfernung der tiefen Anteile der medialen Orbitawand bis in die Orbitaspitze.

In einer kürzlich erschienenen Studie wurde eine Befragung an 11 europäischen Orbitazentren über das vorherrschende operative Verfahren bezüglich des jeweiligen Endergebnisses durchgeführt. Bezüglich der Wahl des Zuganges zur Orbitaerweiterung konnte keine Überlegenheit einzelner Operationstechniken nachgewiesen werden, die operative Vorgehensweise richtete sich nach den Erfahrungen des Operateurs mit dem jeweiligen operativen Verfahren. Durchschnittlich wurde eine Exophthalmusreduktion von 5 mm erreicht, wobei diese nach einer 3-Wand-Dekompression signifikant grösser war im Vergleich zu einer 2-

Wand-Dekompression [52]. Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang, dass die alleinige Orbitadekompression eine Verbesserung des Quality of life-Scores um 20 Punkte ergab (max. Score 100 = optimale Lebensqualität; minimal clinically important difference = 6 Punkte für weniger invasive und 10 Punkte für invasivere Therapiemodalitäten).

Muskelchirurgie

In der aktiven Phase der Erkrankung sollte aufgrund der häufig schwankenden Schielwinkel und der potentiellen Möglichkeit der zumindest teilweisen Rückbildung der Motilitätsstörung ein chirurgisches Vorgehen vermieden werden. Während dieser Zeit kann ein Prismenausgleich erfolgen, entweder mit einer Prismenfolie, welche selbsthaftend auf eine vorhandene Brillenkorrektur montiert wird, oder als definitive Korrektur mittels in ein Brillenglas eingearbeiteten Prismen. Nicht selten ist jedoch aufgrund des komplexen restriktiven Schielbildes ein Prismenausgleich nicht möglich, sodass hier nur die temporäre Okklusion eines Auges bleibt, solange eine operative Stellungskorrektur noch nicht möglich ist.

Persistieren in der inaktiven Phase residuelle, störende Doppelbilder, bzw. eine kompensatorisch eingenommene Kopfwangshaltung zur Vermeidung von Diplopie, so ist die Schieloperation indiziert. Die Patienten sind vorab darüber aufzuklären, dass eine vollständige Doppelbildfreiheit in allen Blickrichtungen häufig nicht zu erreichen ist, und das Operationsziel der Erhalt eines doppelbildfreien Gebrauchsblickfeldes in Primär- und Leseposition, bzw. die Beseitigung der Kopfwangshaltung ist. In etwa 80-85% der Patienten wird dieses Ziel mit einem einzigen Eingriff erreicht, bei 15-20% sind mehrere operative Interventionen erforderlich [53-55].

Das Operationsprinzip besteht in einer Rücklagerung der restriktiv (narbig) verkürzten Augenmuskeln, wobei am häufigsten die Musculi recti inferiores bzw. mediales betroffen sind.

Lidchirurgie

Lidchirurgische Massnahmen können bei einer Retraktion des Oberlides infolge der fibrotischen Umwandlung des Musculus levator palpebrae erforderlich werden. Meist ist die vergrösserte Lidspalte nicht nur aus ästhetischen Gründen störend, sondern es besteht häufig ein unter befeuchtender Therapie nicht ausreichend behandelbares

Sicca-Syndrom. Es muss deshalb betont werden, dass ein lidverlängernder Eingriff keine „kosmetische“ Operation darstellt, sondern zur Gewährleistung der Oberflächenbenetzung und Therapie einer Expositionskeratopathie aus funktionellen Gründen medizinisch indiziert ist. Dahingegen wird in seltenen Fällen aus ästhetischen Gründen vom Patienten eine Blepharoplastik der Ober- und/oder Unterlider gewünscht, wenn aufgrund der Fettgewebsvermehrung der präseptalen Fettpolster eine störende Lidfülle persistiert.

Zeitpunkt, Reihenfolge und Art der operativen Vorgehensweise müssen sorgfältig gewählt werden. Die Behandlung sollte idealerweise in einem interdisziplinären Zentrum stattfinden, welches ausreichende Erfahrung in der Planung und Umsetzung des gesamten Behandlungskonzeptes, wie auch in der Durchführung der chirurgischen Therapie aufweisen kann.

4.2.5. Spezielle Situationen

Bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder schwerer arterieller Hypertonie und moderater oder schwerer (visusbedrohender) EO

- können systemische Glukokortikoide zu einer Exazerbation eines präexistenten Diabetes mellitus oder einer arteriellen Hypertonie führen. Dennoch besteht keine absolute Kontraindikation bezüglich einer Steroidtherapie bei diesen Patienten. Engmaschigere Kontrollen von Blutzucker und Blutdruck sind in diesen Fällen aber zwingend erforderlich. Zu berücksichtigen ist, dass bei der Therapie des Bluthochdrucks aufgrund der Gefahr einer Hypokaliämie die Kombination von Steroiden mit einem Thiazid- oder Schleifendiuretikum vermieden oder ein Kaliumersatz vorgenommen werden sollte.
- besteht bei Vorliegen einer diabetischen/hypertensiven Retinopathie bei Diabetikern und Hypertonikern das Risiko einer Verschlechterung derselbigen nach Orbitabestrahlung [56, 57].
- bestehen keine Kontraindikationen für eine chirurgische Behandlung der EO.

Endokrine Orbitopathie in der Kindheit

- Entsprechend dem seltenen Vorkommen eines Morbus Basedow in der Kindheit, ist die Inzidenz einer endokrinen Orbitopathie in dieser Altersgruppe

niedrig. In der Regel finden sich im Vergleich zu Erwachsenen deutlich mildere Verläufe mit spontaner Rückbildungstendenz ohne spezifische therapeutische Interventionen. Wie bei Erwachsenen, steht die rasche Einstellung und Stabilisierung des Schilddrüsenstoffwechsels im Vordergrund [58].

- Man geht davon aus, dass Rauchen (aktiv, vermutlich auch passiv) einen ähnlichen negativen Einfluss auf die Erkrankung hat wie bei Erwachsenen [59].
- Steroide sollten mitunter aufgrund der katabolen Wirkung nach Möglichkeit vermieden werden, Ausnahme stellt das Auftreten einer visusbedrohenden Kompressionsneuropathie dar. Eine Orbitabestrahlung wird als kontraindiziert betrachtet (theoretisches Risiko einer Induktion von Tumoren, Induktion einer Wachstumsstörung der Orbitae und des Mittelgesichtskelettes).
- Kasuistiken berichten über die Anwendung von Somatostatinanaloga. Es gibt jedoch bis heute keine durch randomisierte, kontrollierte Studien gesicherte Evidenz zu deren Effizienz und Sicherheit [60].
- Nur selten wird ein chirurgisches Vorgehen bei schwerem Exophthalmus erforderlich, in der Regel ist eine expektative Haltung, bzw. sind konservative, symptomatische Massnahmen ausreichend.

5. Zusammenfassung

Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie (EO) sollten einem spezialisierten Zentrum zur Beurteilung und weiteren Behandlung zugewiesen werden. Jeder Patient muss auf den Risikofaktor Rauchen hingewiesen und es muss eine absolute Nikotinkarenz empfohlen werden. Die Wiederherstellung einer stabilen Euthyreose ist aus medizinischer Sicht das primäre Therapieziel. Das TSH sollte dabei in einen therapeutischen Bereich zwischen 0.5 und 1.5mU/l eingestellt werden.

Therapie der Wahl bei schwerer visusbedrohender Kompressionsneuropathie (DON) ist die hochdosierte intravenöse Methylprednisolon-Therapie. Bei unzureichendem Ansprechen innerhalb 1-2 Wochen ist eine chirurgische Orbitadekompression indiziert. In der aktiven Phase steht bei moderat-schwerer EO die immunsuppressive, intravenöse Steroidpulstherapie, bei milder EO neuerdings die antioxidative Therapie mit Selenase im Vordergrund, während in der inaktiven Phase in Abhängigkeit des klinischen Bildes rehabilitativ-chirurgische Massnahmen möglich sind. Supportiv

symptomatische Massnahmen sind bei allen Schweregraden unterstützend möglich und bei milder EO in den meisten Fällen ausreichend.

1. Bartalena, L., et al., *Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy*. *Thyroid*, 2008. **18**(3): p. 333-46.
2. Wiersinga, W.M., et al., *Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves' disease*. *J Endocrinol Invest*, 1988. **11**(8): p. 615-9.
3. Bartley, G., et al., *The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota*. *Am J Ophthalmol*, 1995. **120**(4): p. 511-7.
4. Prummel, M.F., et al., *Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience*. *Eur J Endocrinol*, 2003. **148**(5): p. 491-5.
5. Wiersinga, W. and M. Prummel, *Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treatment*. *Trends Endocrinol Metab*, 2002. **13**(7): p. 280-7.
6. Perros, P. and P. Kendall-Taylor, *Natural history of thyroid eye disease*. *Thyroid*, 1998. **8**(5): p. 423-5.
7. Terwee, C.B., et al., *Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QOL*. *Br J Ophthalmol*, 1998. **82**(7): p. 773-9.
8. Pfeilschifter, J. and R. Ziegler, *Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996. **45**(4): p. 477-81.
9. Hagg, E. and K. Asplund, *Is endocrine ophthalmopathy related to smoking?* *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1987. **295**(6599): p. 634-5.
10. Bartalena, L., et al., *More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy*. *J Endocrinol Invest*, 1989. **12**(10): p. 733-7.
11. Prummel, M.F. and W.M. Wiersinga, *Smoking and risk of Graves' disease*. *Jama*, 1993. **269**(4): p. 479-82.
12. Bartalena, L., et al., *Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy*. *Ann Intern Med*, 1998. **129**(8): p. 632-5.
13. Eckstein, A., et al., *Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy*. *Br J Ophthalmol*, 2003. **87**(6): p. 773-6.
14. Tallstedt, L., et al., *Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group*. *N Engl J Med*, 1992. **326**(26): p. 1733-8.
15. Bartalena, L., et al., *Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy*. *N Engl J Med*, 1998. **338**(2): p. 73-8.
16. Tallstedt, L., et al., *Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment?* *Eur J Endocrinol*, 1994. **130**(5): p. 494-7.
17. Prummel, M.F., et al., *Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy*. *Arch Intern Med*, 1990. **150**(5): p. 1098-101.
18. Bartalena, L., et al., *Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism*. *N Engl J Med*, 1989. **321**(20): p. 1349-52.
19. Mourits, M., et al., *Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach*. *Br J Ophthalmol*, 1989. **73**(8): p. 639-44.

20. Mourits, M.P., et al., *Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy*. Clin Endocrinol (Oxf), 1997. **47**(1): p. 9-14.
21. Werner, S., *Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease*. Am J Ophthalmol, 1977. **83**(5): p. 725-7.
22. Rundle FF, W.C., *Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy*. Cli Sci, 1945. **5**: p. 177-94.
23. Prummel, M., et al., *Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy*. Lancet, 1993. **342**(8877): p. 949-54.
24. Mourits, M., et al., *Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study*. Lancet, 2000. **355**(9214): p. 1505-9.
25. Prummel, M.F., et al., *A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(1): p. 15-20.
26. Gartner, R., et al., *Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(4): p. 1687-91.
27. Vrca, V.B., et al., *Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease; the effect on glutathione peroxidase activity and concentration of selenium*. Clin Chim Acta, 2004. **341**(1-2): p. 55-63.
28. Kahaly, G.J., et al., *Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(9): p. 5234-40.
29. Marcocci, C., 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. **86**(8): p. 3562-7.
30. Marcocci, C., et al., *Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study*. Clin Endocrinol (Oxf), 1987. **27**(1): p. 33-42.
31. Kahaly, G.J., *Management of moderately severe Graves' Orbitopathy.*, in *Graves' Orbitopathy -a multidisciplinary approach.*, W.M.K. Wiersinga, G.J., Editor. 2010, Karger: Amsterdam.
32. Marino, M., et al., *Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy*. Thyroid, 2004. **14**(5): p. 403-6.
33. Bartalena, L., et al., *Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy*. Thyroid, 2002. **12**(3): p. 245-50.
34. Wiersinga, W.M. and M.F. Prummel, *Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treatment*. Trends Endocrinol Metab, 2002. **13**(7): p. 280-7.
35. Kahaly, G.J., et al., *Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(1): p. 102-8.
36. Marcocci, C., 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. **14**(10): p. 853-60.
37. Bartalena, L., et al., *Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone*. J Clin Endocrinol Metab, 1983. **56**(6): p. 1139-44.

38. Stan, M.N., et al., *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(12): p. 4817-24.
39. Perros, P., et al., *Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy*. Acta Endocrinol (Copenh), 1990. **122**(1): p. 8-12.
40. Prummel, M., et al., *Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy*. N Engl J Med, 1989. **321**(20): p. 1353-9.
41. Paridaens, D|van den Bosch, , W A|van der Loos, , T L|Krenning, , E P|van Hagen, , P M, *The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study.*, in Eye. 2005. p. 1286-9.
42. Dickinson, A.J., et al., *Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(12): p. 5910-5.
43. Wemeau, J.L., et al., *Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(2): p. 841-8.
44. Chang, T.C. and S.L. Liao, *Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy: A double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial*. J Endocrinol Invest, 2006. **29**(5): p. 413-22.
45. Kahaly, G., et al., *Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study*. Eur J Clin Invest, 1986. **16**(5): p. 415-22.
46. Bonara, P., et al., *Rituximab induces distinct intraorbital and intrathyroidal effects in one patient satisfactorily treated for Graves' ophthalmopathy*. Clin Rev Allergy Immunol, 2008. **34**(1): p. 118-23.
47. Salvi, M., et al., *Rituximab in the treatment of thyroid eye disease: science fiction?* Orbit, 2009. **28**(4): p. 251-5.
48. McKeag, D., et al., *Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey*. Br J Ophthalmol, 2007. **91**(4): p. 455-8.
49. Wakelkamp, I.M., et al., *Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial*. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. **63**(3): p. 323-8.
50. Hart, R.H., et al., *Early response to intravenous glucocorticoids for severe thyroid-associated ophthalmopathy predicts treatment outcome*. J Ocul Pharmacol Ther, 2005. **21**(4): p. 328-36.
51. Soares-Welch, C.V., et al., *Optic neuropathy of Graves disease: results of transantral orbital decompression and long-term follow-up in 215 patients*. Am J Ophthalmol, 2003. **136**(3): p. 433-41.
52. Mourits, M.P., et al., *Outcome of orbital decompression for disfiguring proptosis in patients with Graves' orbitopathy using various surgical procedures*. Br J Ophthalmol, 2009. **93**(11): p. 1518-23.
53. Schimek, R.A., *Surgical management of ocular complications of Graves' disease*. Arch Ophthalmol, 1972. **87**(6): p. 655-64.
54. Nardi, M., *Eye muscle surgery*, in *Graves' Orbitopathy -a multidisciplinary approach*, W.M.K. Wiersinga, G.J., Editor. 2007, Karger: Amsterdam. p. 176-187.
55. Nardi, M.S., S.; Laddaga, F.; Marabotti, A.; Pinchera, A., *Extraocular muscle surgery in Graves' disease*. . Operative Tech Oculoplastic Orbital Reconstruct Surg, 1999. **2**: p. 89-94.

56. Wakelkamp, I., et al., *Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study*. Ophthalmology, 2004. **111**(8): p. 1557-62.
57. Marcocci, C., et al., *Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(8): p. 3561-6.
58. Krassas, G.E. and A. Gogakos, *Thyroid-associated ophthalmopathy in juvenile Graves' disease--clinical, endocrine and therapeutic aspects*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2006. **19**(10): p. 1193-206.
59. Krassas, G., M. Segni, and W. Wiersinga, *Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study*. Eur J Endocrinol, 2005. **153**(4): p. 515-21.
60. Krassas, G.E. and P. Perros, *Prevention of thyroid associated-ophthalmopathy in children and adults: current views and management of preventable risk factors*. Pediatr Endocrinol Rev, 2007. **4**(3): p. 218-24.

Abb. 1: Management der endokrinen Orbitopathie. Rehabilitative chirurgische Massnahmen umfassen die Orbitadekompression bei Exophthalmus, Schiel-Operation bei restriktiver Motilitätsstörung mit Diplopie und lidverlängernde Eingriffe bei Lidretraktion bzw. Blepharoplastik. (IVCG= Intravenöse Glukokortikoide; OR= Orbitabestrahlung (orbital radiotherapy))

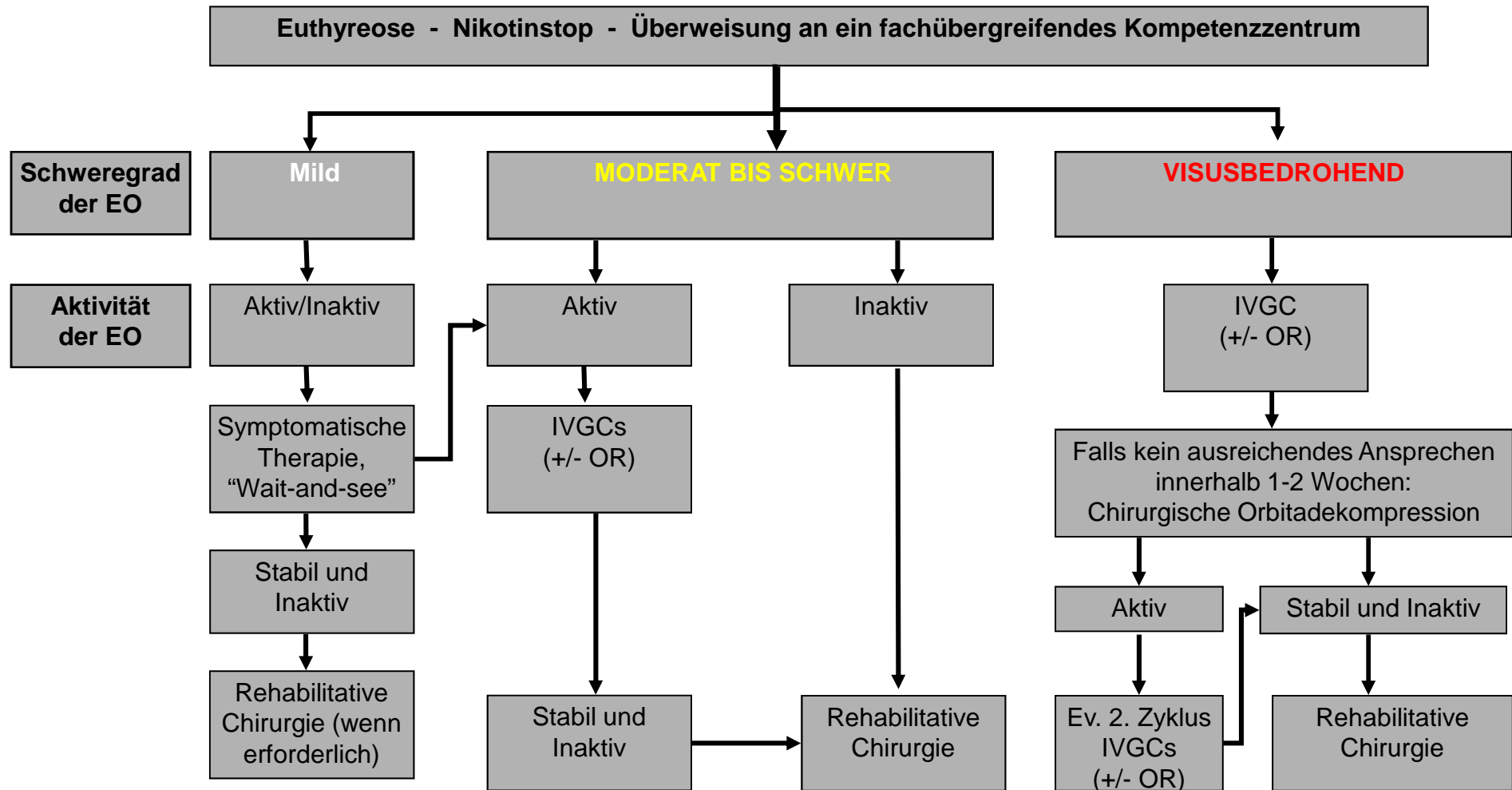


Abb. 2a : Der Clinical Activity Score nach Mourits[6]. Zu berücksichtigen ist, dass bei Erstvorstellung ein Gesamtscore von 7 zu erreichen ist, bei Folgeuntersuchungen von 10. Weitere Untersuchungen mittels Ultraschall oder MRI der Orbitae geben zusätzliche Informationen zur Beurteilung des Aktivitätsgrades.

Symptome/Befunde	CAS-Einzelscore
<i>Subjektive Entzündungszeichen</i>	
• Spontaner Retrobulbärschmerz	1
• Bulbusbewegungsschmerz	1
<i>Objektive Entzündungszeichen</i>	
• Rötung der Lidhaut	1
• Rötung der Bindehaut	1
• Lidödeme	1
• Bindehautödem (Chemosis)	1
• Ödem von Karunkel u/o Plica semilunaris	1
<i>Zeichen der Progredienz (bei Verlaufsuntersuchungen)</i>	
• Zunahme des Exophthalmus um >2mm innerhalb 1-3 Monate	1
• Abnahme der Augenbeweglichkeit um >8° innerhalb 1-3 Monate	1
• Abnahme des Visus > 1 Visusstufe innerhalb 1-3 Monate	1
Gesamtscore	10

Abb. 2b: Die modifizierte nach Werner modifizierte NOSPECS- Klassifikation [7]. Den Subklassen a, b und c wird ein Punktescore von a=1, b=2 und c=3 zugeordnet. Die Summe der Einzelscores entspricht dem Gesamtscore (<3 = milde, 3 <> 5 = moderate, >5 = schwere Orbitopathie).

		0	a	b	c
Keine Zeichen oder Symptome	0				
Klinische Zeichen, keine Symptome	1				
Weichteilbeteiligung	2	Nein	Gering	Mittelgradig	Schwer
Exophthalmus (Hertel) Seitendifferenz	3	<17mm <1,5mm	17-22.5mm 1,5-2mm	23-25mm 3-4mm	>25mm >4mm
Motilitätsstörungen	4	Keine	Intermittierend (unter bestimmten Bedingungen)	Inkonstant (blickrichtungsabhängig)	Konstant (in allen Blickrichtungen)
Keratopathie	5	Nein	Hornhautstippung	Ulzeration	Nekrose/ Perforation
Kompressionsneuropathie (DON)	6	Nein	Visus 0.63 – 0.5	Visus 0.4 – 0.1	Visus <0.1