

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Augenheilkunde

Therapieeffekte nach Schilddrüsenrestablation mittels  
Radiojodtherapie auf die endokrine Orbitopathie bei Morbus  
Basedow

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von  
Jana Koenen, geb. Kuhlmann  
aus Detmold  
2022

# DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT  
DUISBURG  
ESSEN

*Offen im Denken*

ub | universitäts  
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

**DOI:** 10.17185/duepublico/79154

**URN:** urn:nbn:de:hbz:465-20231114-074303-8

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer  
1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. M. Oeverhaus  
2. Gutachter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. N. Unger

Tag der mündlichen Prüfung: 20. September 2023

Die Publikation ist im Literaturverzeichnis zitiert. Im Folgenden wird der Abstract wiedergegeben.

**Radioiodine ablation of thyroid remnants in patients with Graves' orbitopathy (Oeverhaus et al., 2022).**

**Purpose:** To assess response following ablation of thyroid remnants (ATR) with radioactive iodine therapy (RAIT) in patients with unstable Graves' orbitopathy (GO) after (subtotal) thyroidectomy.

**Methods:** 30 patients with mild (n=4, 13%), moderate-to-severe (n=25, 83%) and very severe GO (n=1, 3%) were analyzed in this retrospective study. Primary endpoint was the improvement of GO-related symptoms as assessed by CAS, NOSPECS, and soft-tissue inflammation score 3 and 12 months after ATR. Ablation success was defined by a decrease in <sup>99m</sup>Tc-uptake (TcTU) on thyroid scintigraphy, remnant volume, and TSH-receptor antibody levels (TRAb) 3 months after ATR.

**Results:** Twelve months after ATR CAS, NOSPECS, and soft-tissue inflammation scores showed a significant decrease from 2.8 to 1.3 (p<0.0001), 5.9 to 4.9 (p=0.007), and 4.7 to 2.1 (p=0.0001), respectively. After 3 months 27/30 (90 %) patients had inactive GO and 29/30 (97 %) after 12 months. No new activation of GO occurred. Remnant volume (1.4 vs. 0.4ml, p<0.0001), mean TRAb titer (19.02 IU/l vs. 13.37 IU/l, p<0.0001), and TcTU (0.5% vs. 0.1%; n=12; p=0.04) decreased significantly until 3 months after ATR.

**Discussion:** RAIT after thyroidectomy can successfully ablate residual thyroid remnants leading to an improvement of GO, reduction of inflammatory activity and stabilization of thyroid function. Thus, unstable GO patients after thyroidectomy should be considered for a scintigraphy to rule out a thyroid remnant.

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
1.1 Morbus Basedow.....	7
1.1.1 Pathophysiologie .....	8
1.1.2 Risikofaktoren und Symptome .....	8
1.1.3 Diagnostik und Therapie .....	9
1.2 Endokrine Orbitopathie.....	10
1.2.1 Pathophysiologie .....	10
1.2.2 Risikofaktoren und Symptome .....	11
1.2.3 Diagnostik.....	13
1.2.4 Verlauf .....	13
1.2.5 Schweregradeinteilung .....	14
1.2.6 Therapie .....	15
1.3 Radiojodtherapie .....	16
1.3.1 Wirkmechanismus .....	16
1.3.2 Indikationen und Kontraindikationen .....	17
1.3.3 Nebenwirkungen.....	18
1.3.4 Einfluss der RJT auf die EO .....	18
1.4 Ziel der Arbeit .....	18
<b>2 PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>20</b>
2.1 Patienten .....	20
2.2 Methoden.....	20
2.2.1 Ophthalmologische Untersuchung .....	20
2.2.1.1 Berechnung des CAS.....	22
2.2.1.2 Anwendung der NOSPECS-Klassifikation .....	23
2.2.2 Nuklearmedizinische Untersuchung.....	26
2.2.2.1 Prästationäre Sichtung.....	26
2.2.2.2 Nachsorge.....	32
2.2.3 Durchführung der Radiojodtherapie .....	32

2.2.3.1	rhTSH-Injektion .....	32
2.2.3.2	Therapieablauf .....	32
2.2.3.3	Spezifische Parameter der RJT .....	33
2.2.4	Begleitende Glukokortikoid-Gabe.....	33
2.2.5	Datenauswertung .....	34
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>35</b>
3.1	Studienpopulation.....	35
3.2	Ophthalmologische Parameter.....	36
3.2.1	CAS und Krankheitsaktivität.....	36
3.2.2	Schweregrad .....	37
3.2.2.1	NOSPECS-Score .....	37
3.2.2.2	Exophthalmus .....	37
3.2.2.3	Bulbusmotilität.....	38
3.2.3	Weichteilsymptomatik.....	38
3.3	Nuklearmedizinische Parameter .....	41
3.3.1	Schilddrüsenvolumen .....	41
3.3.2	Schilddrüsenmetabolismus .....	41
3.3.3	TRAK .....	43
3.3.4	Schilddrüsenszintigraphie .....	44
3.3.4.1	Tc-99m-Uptake .....	44
3.3.4.2	Lobus pyramidalis .....	44
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>46</b>
4.1	Studienpopulation.....	46
4.2	Ophthalmologische Parameter.....	49
4.2.1	CAS und Krankheitsaktivität.....	50
4.2.2	Schweregrad .....	51
4.2.2.1	NOSPECS.....	51
4.2.2.2	Exophthalmus .....	52
4.2.2.3	Bulbusmotilität.....	53
4.2.3	Weichteilsymptomatik.....	53
4.3	Nuklearmedizinische Parameter .....	56
4.3.1	Schilddrüsenvolumen .....	56

4.3.2	Schilddrüsenmetabolismus .....	56
4.3.3	TRAK .....	57
4.3.4	Schilddrüsenszintigraphie .....	58
4.3.4.1	Tc-99m-Uptake .....	58
4.3.4.2	Lobus pyramidalis .....	59
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>61</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>62</b>
6.1	Abkürzungsverzeichnis .....	71
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	73
6.3	Tabellenverzeichnis.....	74
<b>7</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>75</b>
<b>8</b>	<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>76</b>

## 1 EINLEITUNG

Die endokrine Orbitopathie (EO) ist die häufigste extrathyroidale Manifestation des Morbus Basedow (MB). Selten kommt die Erkrankung auch ohne MB bei Hypothyreose oder ohne jegliche Schilddrüsenerkrankung vor. Wie der MB ist auch sie den autoimmun-vermittelten Erkrankungen zuzuordnen (Bahn, 2010; Burch et al., 1993).

Durch Schmerzen, Doppelbilder und entstellende Veränderungen im Gesicht kommt es zu einem deutlichen Verlust an Lebensqualität und vermehrten Arbeitsfehlzeiten sowie einer hohen psychischen Belastung (Perros et al., 2017; Ponto et al., 2009).

Die Varianz der Symptome ist groß und abhängig vom Schweregrad (Eckstein, Dekowski, et al., 2016).

Eine kausale Therapie der EO gibt es bis dato noch nicht. Die aktuellen Therapien sind häufig unzureichend, da sie nicht am Pathomechanismus ansetzen, sondern lediglich die Symptome lindern (Bartalena et al., 2016).

Ein möglicher Therapieansatz ist die komplette Beseitigung des Schilddrüsenrestgewebes, um vorhandene Antigene zu zerstören (L. J. DeGroot, 1997; Tallstedt et al., 1997). Je mehr Schilddrüsenewebe irreversibel zerstört wird, desto stabiler zeigen sich der Schilddrüsenmetabolismus und der Verlauf der EO (Dralle et al., 2004; Wilhelm et al., 2010). Auch der kleinste verbliebene Schilddrüsenrest kann die EO erneut auslösen bzw. antreiben, sodass auch nach einer Schilddrüsenoperation die EO weiter getriggert wird (Marcocci et al., 1992). Für solche Patienten ist eine Restablation der aktiven Restschilddrüse indiziert.

### 1.1 Morbus Basedow

Beim Morbus Basedow (Synonyme: Basedow'sche Erkrankung, Graves' Disease) handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die hauptsächlich die Schilddrüse betrifft. Neben der Schilddrüse können in einigen Fällen auch andere Organe betroffen sein. Meist erkrankt das Auge (endokrine Orbitopathie), seltener die prätibiale Haut (prätibiales Myxödem) oder die Fingergelenke (Akropachie) (Marcocci et al., 2007).

Bereits seit Mitte des 19. Jh. wird der MB mit einer Trias aus Exophthalmus, Struma und Tachykardie assoziiert, die sogenannte Merseburger Trias (Von Basedow, 1840).

Insgesamt erkranken ca. 40 von 100.000 Personen pro Jahr. Der MB ist somit die häufigste Ursache für eine primäre Hyperthyreose in jod-suffizienten Gebieten (Girgis et al., 2011). Frauen sind fünfmal häufiger betroffen. Der Erkrankungsgipfel liegt in der 3.-4. Lebensdekade (Prabhakar et al., 2003).

### **1.1.1 Pathophysiologie**

Die genaue Ätiologie des MB ist weiterhin ungeklärt. Es wird jedoch angenommen, dass die Autoimmunreaktion durch genetische und umweltbedingte Faktoren getriggert wird (Menconi et al., 2014; Tomer et al., 2009).

Charakteristisch für die Erkrankung ist das Vorhandensein von Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörpern (TRAK). 80-90 % der Basedow-Patienten weisen TRAK auf (Bartalena, Tanda, et al., 2005). Der Thyreotropin-Rezeptor (TSH-R) dient im Falle des MB als Hauptantigen. Durch Vorhandensein dieses Antigens dringen autoreaktive T-Lymphozyten in die Schilddrüse ein. Eine antigenabhängige Proliferation von B-Lymphozyten beginnt, welche wiederum die Bildung von TRAK initiiert (Weetman, 2000).

Diese Antikörper binden an die TSH-R auf der Oberfläche der follikulären Zellen der Schilddrüse und stimulieren die Produktion und Sekretion der schilddrüseneigenen Hormone T3 (Trijodthyronin) und T4 (Thyroxin). Die Folge ist eine Hyperthyreose. Gleichzeitig hypertrophieren die follikulären Zellen, wodurch eine Struma entstehen kann. Die Konsequenzen reichen jedoch weit über die Schilddrüse hinaus, sodass extrathyroidale Manifestationen vorkommen können (Menconi et al., 2014; Prabhakar et al., 2003).

### **1.1.2 Risikofaktoren und Symptome**

Die Entstehung des Morbus Basedow ist ein multifaktorieller Prozess.

Der mit Abstand größte Risikofaktor ist die genetische Prädisposition. Auch das weibliche Geschlecht steht in häufiger Verbindung zum MB. Im Alter von 40 Jahren erkranken die meisten Patienten. Zudem gibt es einige Umweltfaktoren, die den



Ausbruch der Krankheit triggern können. Dazu gehören neben Rauchen auch Stress, Infektionen, Hormone und Strahlentherapie (Brand et al., 2010; Brix et al., 2001; Jankovic et al., 1997).

Die Symptome lassen sich auf die Überproduktion der Schilddrüsenhormone T3 und T4 zurückführen (Prabhakar et al., 2003). Die erhöhte Stoffwechselaktivität führt zu Nervosität, Schlafstörungen mit anschließender Tagesmüdigkeit, Gewichtsverlust sowie Tremor und Palpitationen. Weitere Symptome wie Atemnot oder Schweißausbrüche können auftreten (Cooper, 2003).

### **1.1.3 Diagnostik und Therapie**

Der MB wird mittels Anamnese, klinischer Untersuchung, Laboruntersuchung (TSH, fT3, fT4, TRAK-Nachweis), Sonographie und Szintigraphie diagnostiziert.

Die gängige Therapie umfasst die Thyreostatika-Gabe für 12-18 Monate (Bartalena, Marcocci, et al., 2005). Circa 50 % der Patienten erreichen nach Absetzen der Medikation eine endgültige Remission (Orgiazzi et al., 2002). Besonders die Größe der Schilddrüse, das Alter bei Einsetzen der Erkrankung und die Höhe des TRAK-Spiegels beeinflussen den Erfolg der Therapie (Vitti et al., 1997).

Die anderen 50 % der Patienten bedürfen einer weiteren definitiven Therapie der Schilddrüse. Dies meint die vollständige Entfernung der Schilddrüse und kann mittels Thyreoidektomie (Tx) und/oder RJT erfolgen (Bartalena, Tanda, et al., 2005; Kahaly et al., 2018). Die Tx wird in einigen Fällen minimalinvasiv und videoassistiert durchgeführt. Um den Nervus laryngeus zu schützen, wird der Verbleib von kleinen Geweberesten akzeptiert (Alesina et al., 2011).

Bei Patienten mit besonders hohen TRAK-Werten (>10 IU/l) ist es empfehlenswert eine definitive Therapie bereits vor Ablauf des ersten Jahres der Thyreostatika-Gabe durchzuführen, jedoch frühestens nach sechs Monaten (Eckstein et al., 2009). Supportiv kann die Hyperthyreose mit unselektiven Betablockern behandelt werden, welche die Umwandlung von T4 zu T3 hemmen (Bartalena, Tanda, et al., 2005).

Einige Studien beschreiben die Entstehung bzw. Verschlechterung einer bereits bestehenden EO nach Durchführung einer alleinigen RJT (Barbosa et al., 1972; Hamilton et al., 1967; Tallstedt et al., 1992). Nach aktuellen Erkenntnissen ist dies jedoch nur der Fall, wenn keine begleitende Glukokortikoid-Therapie durchgeführt

wurde (Bartalena et al., 1998; Marcocci et al., 1992). Eine RJT im Anschluss an die Operation verspricht das beste Ergebnis, da auch verbliebenes Restgewebe abladiert wird (Leo et al., 2012). Sie wird aber nicht standardmäßig durchgeführt, da meist durch eine alleinige Schilddrüsenoperation eine stabile Euthyreose erreicht werden kann.

## **1.2 Endokrine Orbitopathie**

Die endokrine Orbitopathie ist eine schwere Entzündungsreaktion der Augen, welche fast ausschließlich im Rahmen von Immunthyreopathien auftritt. Circa 50 % der Basedow Patienten sind betroffen. Meist treten Hyperthyreose und EO zeitgleich ( $\pm$  sechs Monate) auf (Bartley et al., 1996). In seltenen Fällen (circa 5 %) liegt eine Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis) vor oder es gibt keinerlei Nachweis einer Schilddrüsenerkrankung (Marcocci et al., 2007).

Die Prävalenz in Europa beträgt 10/10.000 Personen, die Mehrheit davon betrifft Frauen. Insgesamt ist jedoch ein Rückgang zu erkennen (Perros et al., 2017).

Insgesamt tritt die EO gehäuft in der 5. und 7. Lebensdekade auf. Ein schwerer Verlauf der EO betrifft nur 3-5 % der Patienten. Männer sind hiervon viermal häufiger betroffen (Perros et al., 2015).

### **1.2.1 Pathophysiologie**

Der genaue Pathomechanismus der EO ist ebenfalls nicht vollständig geklärt. Einigkeit besteht jedoch darin, dass auch sie durch Autoimmunprozesse verursacht wird (Perros et al., 2017).

Die enge Beziehung zwischen MB und EO lässt einen pathophysiologischen Zusammenhang vermuten. Nahezu 100 % der EO-Patienten weisen TRAK auf (Marcocci et al., 2007). Aber nicht alle Patienten mit TRAK entwickeln auch eine EO (Eckstein, Dekowski, et al., 2016).

Es konnte nachgewiesen werden, dass der TSH-R auch im Orbitagewebe exprimiert wird. Im Vergleich zu gesunden Probanden weisen Patienten mit EO meist eine deutlich höhere Anzahl von orbitalen TSH-R auf (Bahn, 2015). Orbitale Fibroblasten (OF) scheinen die Haupteffektorzellen der EO zu sein. Neben TSH-R überexprimieren sie IGF1-Rezeptoren, welche durch einen Cross-Talk zu einer

inflammatorischen Kaskade führen (Krieger et al., 2016; Shan et al., 2014). Sich im Serum befindende Autoantikörper binden an die Rezeptoren und aktivieren diese. Eine weitere Aktivierung der OF findet über eine Interaktion zwischen autoreaktiven T-Lymphozyten und dem CD40-Rezeptor statt. In Folge proliferieren die OF und schütten Zytokine, Prostaglandine und Wachstumsfaktoren aus. Die folgende Entzündungsreaktion verläuft im retroorbitalen Binde-, Fett- und Augenmuskelgewebe (Bahn, 2015; Eckstein, Esser, et al., 2016). Durch den fortschreitenden Immunprozess differenzieren sich die OF in Myofibroblasten bzw. Adipozyten (Shan et al., 2014). Zusammen mit T- und B-Zellen bilden und sezernieren sie vermehrt Zytokine, Chemokine sowie Glykosaminoglykane (insb. Hyaluronsäure) (Krieger et al., 2015; Morshed et al., 2015; Tsui et al., 2008). Neben Ödembildung und extraokulärer Muskelverdickung kommt es zu einer Vermehrung des orbitalen Fettgewebes (Bahn, 2015).

### **1.2.2 Risikofaktoren und Symptome**

Die klinische Ausprägung der EO ist abhängig von genetischen und umweltbedingten Faktoren. Hierzu zählen die Größe der Schilddrüse, eine ausgeprägte initiale Hyperthyreose, hohe TRAK-Spiegel, höheres Lebensalter und das männliche Geschlecht (Manji et al., 2006). Es gilt Rauchen strengstens zu vermeiden, da es eng mit dem Auftreten sowie der Verschlechterung der Erkrankung verbunden ist. Auch ein schlechteres Therapieansprechen ist nachgewiesen (Wiersinga et al., 2002).

Die typischen Symptome sind Folge der Volumen- und Druckzunahme im knöchern begrenzten Retroorbitalraum: Die Expansion des retrobulbären Binde- und Fettgewebes durch Adipogenese, als auch die interstitielle Fibrosierung und Ödembildung der Augenmuskeln führen zu erhöhtem Augeninnendruck, Motilitätsstörungen und Exophthalmus. Im ungünstigsten Fall kann es zu einer Kompression des Sehnervs kommen, welches den Visusverlust bedeuten kann (Bahn et al., 1993; Davies et al., 2020; Eckstein, Esser, et al., 2016; Marcocci et al., 2007). Tabelle 1 veranschaulicht die häufigsten klinischen Zeichen.

## Klinische Symptome der EO

Lidretraktion	<p><b>Oberlidretraktion</b> (Dalrymple-Zeichen)          Zurückbleiben des Oberlides bei Abblick (Von-Graefe-Zeichen)          Unterlidretraktion (bei starkem Exophthalmus)          Erweiterte Lidspalte          Lagophthalmus</p>
Entzündliche Weichteilsymptome	<p>Subjektiv – schmerzhaftes <b>Druckgefühl</b> hinter beiden Augen, <b>Schmerzen</b> bei Bewegung der Augäpfel          Objektiv – <b>Lidödeme, Lidrötung, Bindehautinjektion, Bindehautchemosis, Karunkelschwellung</b></p>
Exophthalmus	<p>Vermehrung des orbitalen Fettgewebes und entzündliche Schwellung, Verdickung der Augenmuskeln</p>
Fibrose der Augenmuskeln, verminderte Augenbeweglichkeit	<p>Am häufigsten betroffen: M. rectus inferior und M. rectus medialis mit der Folge eines Hebungs- und Abduktionsdefizits, <b>Diplopie und Kopfwangshaltung</b></p>
Störungen der Benetzungssituation	<p>Inkompletter Lidschluss, Erweiterung der Lidspalten, schlechte Bulbusbeweglichkeit, verminderte Tränenfilmproduktion und Änderung der Zusammensetzung des Tränenfilms          Subjektiv – Augenbrennen, erhöhte Lichtempfindlichkeit, Verschwommensehen, Doppelkonturen          Objektiv – <b>Sicca-Symptome</b>: Tränenlaufen, Bindehautinjektion, Bindehautchemosis, Hornhautläsionen, Limbuskeratitis superior</p>
Optikuskompression	<p>Meist durch massive Verdickung der Augenmuskeln in der Orbitaspitze, verursacht <b>Visusminderung</b>, Verminderung des Farbsehens, Gesichtsfeldausfälle, Verschattungen</p>

Tabelle 1: Klinische Symptome (modifiziert nach Eckstein et al., 2016)

**fett** Kardinalsymptome der endokrinen Orbitopathie

### **1.2.3 Diagnostik**

Mittels einer präzisen und strukturierten ophthalmologischen und orthoptischen Untersuchung lässt sich die EO diagnostizieren. Weiterhin können die Aktivität und der Schweregrad mittels systematischer Scoring-Systeme quantifiziert werden. Die umfassende Basisdiagnostik wird in Kapitel 2 Patienten und Methoden detaillierter beschrieben. Zusätzlich zur klinischen Untersuchung können bildgebende Verfahren zum Einsatz kommen. Hierbei hat sich neben dem CT und der Sonographie die Magnetresonanztomographie durchgesetzt. Diese wird insbesondere zur Differenzialdiagnostik bei unilateralem Befall und Evaluation der Krankheitsschwere (Muskelbefall, Optikuskompression) eingesetzt. In Studien wurde auch die Anwendung von PET-CT und PET-MRT Verfahren beschrieben (North et al., 2019; Weber et al., 2021). Darüber hinaus existieren auch verschiedene Fragebögen, um die Lebensqualität der Patienten zu erfassen (Ponto et al., 2009).

### **1.2.4 Verlauf**

Die EO verläuft unbehandelt in drei Phasen. Sie beginnt mit der progredienten aktiven Phase. Dieses erste Stadium ist durch einen schnellen Progress und eine hohe Entzündungsaktivität der Krankheit gekennzeichnet und dauert durchschnittlich sechs bis 24 Monate. Die aktive Phase bedarf dringend einer Therapie, um irreversible Schäden zu vermeiden und bereits eingetretene Veränderungen zu mindern.

Es folgt eine sechs bis zwölf Monate anhaltende Plateauphase. Das dritte Stadium ist der Übergang in die inaktive Phase, welche den partiellen Rückgang einiger Symptome beinhaltet und einen stabilen Verlauf bedeutet (Maccocci et al., 2007). Durch irreversible Vernarbungsprozesse, verursacht durch fibrotische Umbauprozesse und Adipogenese in der Orbita, ist jedoch meist nur eine Defektheilung mit häufig zurückbleibenden Residuen möglich. Die Zuteilung in eine der Krankheitsphasen ist therapieentscheidend. Im aktiven Stadium finden überwiegend entzündungshemmende Maßnahmen Anwendung, wohingegen in der inaktiven Phase rehabilitative ophthalmochirurgische Maßnahmen im Vordergrund stehen (Eckstein, Dekowski, et al., 2016; Eckstein et al., 2010; Eckstein et al., 2018; Mourits et al., 1997).

### 1.2.5 Schweregradeinteilung

Die Einteilung der Schweregrade basiert auf der Klassifikation der EUGOGO (EUropean Group On Graves' Orbitopathy) und lässt sich in drei Gruppen unterteilen (vergl. Tabelle 2). Diese Einteilung hat sich im klinischen Alltag bewährt, da sie auf eine Punktevergabe, wie beim NOSPECS-Score, verzichtet.

<b>Schweregradeinteilung der EO</b>	
Mild (Abb. 1c)	Lidretraktion bis 2 mm, milde entzündliche Weichteilsymptome, keine oder nur sehr geringe Augenbewegungsstörungen, Reduktion der monokularen Exkursionen maximal 8 °, Leistungsfähigkeit und Wohlbefinden gut
Moderat-schwer (Abb. 1b)	Lidretraktion > 2 mm, moderate bis schwere entzündliche Weichteilsymptomatik, Exophthalmus > 3 mm, Reduktion der monokularen Exkursionen > 8 °, Leistungsfähigkeit und Wohlbefinden signifikant reduziert
Visus-bedrohend (Abb. 1a)	Optikuskompression und/oder schwere Expositionskeratopathie

Tabelle 2: Schweregradeinteilung der EO (Eckstein et al., 2016)

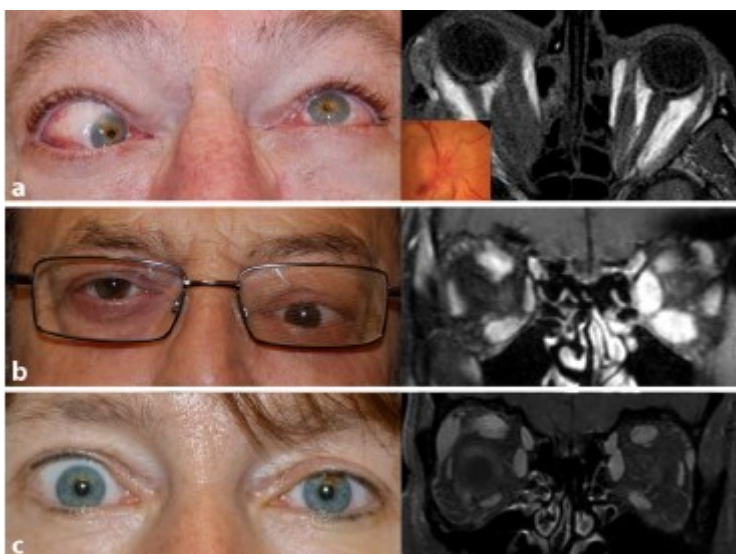


Abbildung 1: Schweregrade der EO (Eckstein et al., 2016)  
**a** schwere visus-bedrohende EO, **b** moderat-schwere EO, **c** milde EO

### 1.2.6 Therapie

Um eine möglichst erfolgreiche Therapie zu gewährleisten, ist eine enge multidisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Endokrinologen und Ophthalmologen erforderlich (Wiersinga, 2005).

Unabhängig vom Schweregrad besteht die Behandlung der EO aus zwei Hauptprinzipien: Reduzierung der Risikofaktoren, die eine Verschlechterung begünstigen (z.B. ein instabiler Schilddrüsenstoffwechsel, Rauchen) und eine antiinflammatorische Therapie (Bartalena et al., 2021).

Da bei dem Großteil der Patienten eine gestörte Benetzung der Bindehaut (BH) und Hornhaut vorliegt, sollte die lokale Applikation eines Tränenersatzmittels erfolgen (Eckstein, Dekowski, et al., 2016).

Die spezifischen Therapien sind abhängig vom Schweregrad der EO.

**Behandlung der milden EO:** In diesem Stadium reicht zumeist eine Nahrungsergänzung mit Selen, das durch seine leicht antiinflammatorische Wirkung das Progressionsrisiko der EO reduzieren und die Lebensqualität verbessern kann (Marcocci et al., 2011). Bei hohem Leidensdruck kann eine Hochdosis-Glukokortikoid-Therapie mit Methylprednisolon begonnen werden (Eckstein, Dekowski, et al., 2016; Oeverhaus et al., 2021).

**Behandlung der moderat-schweren EO:** Die fortgeschrittene aktive EO bedarf einer antientzündlichen Therapie in Form einer Hochdosis-Glukokortikoid-Gabe, ggf. in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie mittels Mycophenolat-Natrium. Bei unzureichendem Therapieansprechen empfiehlt die europäische Leitlinie der EUGOGO verschiedene Second-Line Therapien (Bartalena et al., 2021). Insbesondere bei Motilitätsstörungen kann eine Orbitaspitzenbestrahlung (auch Retrobulbärbestrahlung genannt) effektiv eingesetzt werden (Mourits et al., 1997; Seegenschmiedt et al., 1998). Darüber hinaus sind verschiedene immunmodulatorische Therapien, wie die Gabe von Rituximab, Tocilizumab, Azathioprin und Ciclosporin, möglich. In den USA ist bereits eine zielgerichtete Therapie mit dem IGF1-Rezeptor-AK Teprotumumab für die EO zugelassen worden. Er weist im Vergleich zu bisherigen Therapien einen stärkeren Effekt auf den Exophthalmus auf (Douglas et al., 2020). In Europa steht eine Zulassung noch aus. Somit kann aktuell zumeist nur ein Stadium der Defektheilung mit residuellem Exophthalmus, Motilitätsstörungen und residuellen Lidveränderungen erreicht

werden, weshalb nach Beginn der inaktiven Phase die rehabilitative Chirurgie zur Anatomie- und Funktionswiederherstellung im Vordergrund steht (Eckstein, Dekowski, et al., 2016; Eckstein et al., 2018).

Glukokortikoide und Immunsuppressiva beeinflussen lediglich die Aktivität der EO und haben nur in geringem Maße Auswirkungen auf die Schwere der Erkrankung. Die Therapie mit IGF1-R-AK bietet die Chance beides positiv zu beeinflussen, indem neben der Inaktivierung auch die bereits entstandene Fibrose und Adipogenese reduziert werden (Oeverhaus et al., 2021). Ein weiterer und evtl. noch effektiverer Ansatz wäre die Inhibition des TSH-R. Einige experimentelle Forschungsgruppen befassen sich zurzeit mit dieser Thematik.

**Behandlung der visus-bedrohenden EO:** Die schwerste Form der EO erfordert eine sofortige Hochdosis-Glukokortikoid-Therapie, um eine irreversible Visusminderung oder gar Erblindung zu verhindern. Zeigt sich nach einer Woche keine deutliche Besserung ist eine rasche knöcherner Orbita-Dekompression indiziert, um irreversible Schäden am Sehnerv bzw. der Hornhaut zu vermeiden (Eckstein, Dekowski, et al., 2016).

### 1.3 Radiojodtherapie

Bereits seit den 40er-Jahren ist die Radiojodtherapie Bestandteil der Therapie des MB (Sawin et al., 1997). Seit einiger Zeit wird jedoch kontrovers diskutiert, ob sie auch einen positiven Einfluss auf die EO hat.

Bei der RJT handelt es sich um eine definitive, sehr nebenwirkungsarme Behandlungsform. Aus diesem Grund wird sie von vielen Patienten der Thyreoidektomie vorgezogen. Sie verläuft unabhängig von der verabreichten Strahlendosis in 80 % der Fälle erfolgreich (Kobe et al., 2010; Leslie et al., 2003). Der Erfolg ist von vielen Faktoren abhängig. So spielen beispielsweise die Größe und Stoffwechsellage der Schilddrüse eine Rolle. Auch die alimentäre Jodzufuhr vor Therapie nimmt Einfluss (M. Dietlein, Grunwald, et al., 2016).

#### 1.3.1 Wirkmechanismus

Das Prinzip der Radiojodtherapie beruht auf den jodspeichernden Eigenschaften der Schilddrüsenzellen.



Nach oraler Verabreichung des radioaktiven Jodisotops  $I^{131}$  reichert sich dieses selektiv in Thyreozyten an und nimmt regelrecht am Schilddrüsenstoffwechsel teil. Es werden jedoch lediglich 5 % der verabreichten Dosis aufgenommen. Der Großteil der totalen Zerfallsenergie wird primär renal ausgeschieden, weshalb eine ausreichende Hydrierung der Patienten unmittelbar nach RJT essenziell ist. Durch die rasche Elimination wird die Strahlenexposition von anderen Geweben, insbesondere der Harnblase, möglichst gering gehalten (M. Dietlein, Grunwald, et al., 2016; Grünwald, 2008).

Es findet nahezu keine extrathyreoidale Anreicherung statt.  $I^{131}$  emittiert Betastrahlen, welche die DNS der Thyreozyten irreversibel zerstören und einen bindegewebigen Umbau induzieren. Die Betastrahlen haben mit 1-2 mm eine sehr geringe Reichweite, sodass sich die Wirkung auf die SD begrenzt (Bonnema et al., 2012). Auf die Volumenverkleinerung folgt ein Funktionsverlust der SD. Die anschließend einsetzende Hypothyreose muss durch eine Hormonsubstitution aufgefangen werden, um eine euthyreote Stoffwechsellaage zu erreichen. Da LT4 im Vergleich zu den Thyreostatika keine Nebenwirkungen aufweist, wird dies billiger in Kauf genommen (De Leo et al., 2016).

### **1.3.2 Indikationen und Kontraindikationen**

Neben der manifesten bzw. latenten Hyperthyreose bei Autonomie und dem MB gilt eine Struma als Indikation. Des Weiteren ist eine RJT bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, Lokalrezidiven, Lymphknoten- und Fernmetastasen oder inoperablen bzw. nicht vollständig resezierbaren Tumoren indiziert.

Bei Schwangerschaft und Stillzeit handelt es sich um die einzigen absoluten Kontraindikationen. Als relative Kontraindikationen gelten eine höhergradige Knochenmarkdepression, erhebliche Einschränkungen der Lungenfunktion, erhebliche Xerostomie sowie symptomatische spinale oder zerebrale Metastasen (M. Dietlein, Eschner, et al., 2016; M. Dietlein, Grunwald, et al., 2016).

Nachdem Indikationen und Kontraindikationen geprüft wurden, kann der Patient für die RJT vorbereitet werden. Die Vorbereitung, Durchführung und Nachsorge werden im Kapitel 2 Patienten und Methoden detailliert erläutert.

### **1.3.3 Nebenwirkungen**

Gemäß der Leitlinie zur Radiojodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (M. Dietlein, Grunwald, et al., 2016) kann es in Folge der Therapie zu einigen Nebenwirkungen kommen. Durch die Zerstörung des übrigen SD-Gewebes tritt eine Hypothyreose auf, die eine Hormonsubstitution notwendig macht. Selten bzw. sehr selten kann eine Strahlenthyreoiditis oder eine chronische Entzündung der Speicheldrüsen auftreten. In 5 % (mit begleitender Glukokortikoid-Therapie) bzw. 15 % (ohne begleitende Glukokortikoid-Therapie) kann eine EO auftreten oder fortschreiten.

### **1.3.4 Einfluss der RJT auf die EO**

Der Einfluss der RJT auf die EO ist nach wie vor nicht sicher geklärt. Es gibt Berichte über Verschlimmerung, Verbesserung, als auch ohne jegliche Veränderungen der EO nach erfolgter RJT (Marcocci et al., 1996). Es muss allerdings zwischen einer primären und sekundären Therapie unterschieden werden. Studien zeigten häufiger, dass eine RJT als primäre definitive Therapie mit einem Auftreten bzw. einer Verschlechterung der EO einhergeht (L.J. DeGroot et al., 1996; Marcocci et al., 1992; Tallstedt et al., 1992). Patienten mit moderat-schwerer oder visusbedrohender EO wird aus diesem Grund von einer initialen RJT abgeraten (Bahn et al., 2011).

Andere Arbeiten konnten jedoch positive Auswirkungen auf die EO durch eine radiojod-induzierte Restablation des verbliebenen Schilddrüsengewebes nach vorangegangener Thyreoidektomie oder RJT feststellen (Leo et al., 2012; Menconi et al., 2007; Moleti et al., 2003; Moleti et al., 2014).

Um eine sichere Aussage bzgl. des Therapieerfolges treffen zu können, muss die Datenlage durch weitere Untersuchungen deutlich erweitert werden.

## **1.4 Ziel der Arbeit**

In der Vergangenheit wurde kontrovers diskutiert, ob eine primäre RJT bei Morbus Basedow mit einer Verschlechterung der EO einhergeht. Aus diesem Grund wird zur definitiven Behandlung des MB die Thyreoidektomie empfohlen. Bei der operativen Entfernung der Schilddrüse gelingt eine vollständige Resektion jedoch

selten, sodass Gewebereste verbleiben, die die orbitale Entzündungsreaktion weiterhin triggern können.

Da die RJT verbliebenes Schilddrüsengewebe und somit Thyreotropin-Rezeptoren als Hauptantigene zerstört, scheint sie allerdings als sekundäre Therapieoption geeignet zu sein. Die daraus resultierende geringere Bildung und Freisetzung von TRAK, Zytokinen und Wachstumsfaktoren könnte eine verminderte Aktivierung der orbitalen Fibroblasten bedeuten, was einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf der EO zur Folge hätte.

Diese retrospektive Arbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob und inwieweit sich die Schilddrüsenrestablation mittels RJT nach vorangegangener Tx günstig auf die endokrine Orbitopathie bei Morbus Basedow auswirkt. Bislang gibt es dazu nur wenige Daten.

Des Weiteren soll die Wirkung der Restablation auf die Schilddrüse und den SD-Metabolismus untersucht werden.

## **2 PATIENTEN UND METHODEN**

### **2.1 Patienten**

Diese retrospektive Arbeit umfasste 61 Patienten, die in dem Zeitraum von Januar 2008 bis Oktober 2020 eine RJT zur Schilddrüsenrestablation bei persistierend aktiver endokriner Orbitopathie unter Morbus Basedow erhalten haben. Sieben Patienten erhielten keine Thyreoidektomie, sondern eine RJT als primäre Therapie und mussten deshalb von der Auswertung ausgeschlossen werden. Von den übrigen Patienten entfielen 24 Patienten aufgrund externer nuklearmedizinischer Nachsorge bzw. fehlender Anbindung an die hiesige Klinik für Augenheilkunde.

Es verblieb ein Patientengut von 30 Patienten. Dabei handelte es sich um 27 Frauen (90 %) und drei Männer (10 %). Das mittlere Alter des Patientenkollektivs betrug 52,1 Jahre [29-80 Jahre].

Die Erstellung der Datenbank erfolgte unter Berücksichtigung der Vorschriften und Ethikregeln der Universität Duisburg-Essen und nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Universität Duisburg-Essen (Referenznummer 17-7542-BO).

### **2.2 Methoden**

#### **2.2.1 Ophthalmologische Untersuchung**

Die ophthalmologischen Untersuchungen wurden in der Sehschule der Klinik für Augenheilkunde des Uniklinikums Essen von spezialisierten Orthoptisten und Augenärzten durchgeführt. Sie fanden sowohl vor der Radiojodtherapie als auch drei bzw. zwölf Monate danach statt. Die Ergebnisse wurden gesondert auf einem standardisierten Untersuchungsbogen dokumentiert (Abb. 2).

#### Anamnese

Zu Beginn der ophthalmologischen Untersuchung wurde eine Anamnese erhoben, die das Abfragen der aktuellen Beschwerden und der Schilddrüsen- und Augenmedikation umfasste.

### Visusbestimmung

Im Anschluss an die Anamnese erfolgte eine Visusbestimmung (Nah- und Fernvisus). Hierzu wurde dem Patienten eine standardisierte Sehprobentafel im Abstand von fünf Metern gezeigt. Es erfolgte die Prüfung des Sehvermögens (Visus sine correctione) sowie die Prüfung der Sehschärfe mit bestmöglicher Korrektur (Visus cum correctione). Jedes Auge wurde separat mittels Okkluder untersucht.

### Beurteilung der Lidposition

Beide Augen wurden nacheinander auf Oberlid- und Unterlidretraktion, Erweiterung der Lidspalte, Lidschlussdefekt und das von Graefe-Zeichen (Zurückbleiben des Oberlides bei Blicksenkung) untersucht und vermessen. Die Lidspalte galt ab einem Wert von  $> 10$  mm als erweitert.

### Untersuchung auf entzündliche Weichteilsymptomatik

Die entzündliche Weichteilsymptomatik umfasste die Untersuchung auf Ober- und Unterlidödeme, Lidrötung, Bindehautinjektion, Bindehautchemosis und Karunkelschwellung. Zusätzlich wurden die Patienten nach einem schmerzhaften Druckgefühl hinter den Augen sowie Schmerzen bei der Augenbewegung befragt. Aus den Untersuchungsergebnissen ließ sich der Weichteilsymptomatik-Score errechnen. Dieser basiert auf dem Clinical Activity Score, beurteilt jedoch beide Augen separat voneinander. Beim CAS hingegen findet immer das stärker betroffene Auge Eingang in den Summenscore.

Für jedes zutreffende der insgesamt acht Merkmale wurde ein Punkt vergeben. Bei ausgeprägten Ober- bzw. Unterlidödeme konnten hier auch jeweils zwei Punkte angerechnet werden. Der maximale Score betrug somit 18 Punkte (max. 9 pro Auge).

### Exophthalmometrie

Der Exophthalmus beschreibt das pathologische Hervortreten des Augapfels aus der Augenhöhle. Dies wurde mit dem Exophthalmometer nach Hertel gemessen. Während der Patient geradeaus schaute, konnte mit einem Spiegelsystem der Abstand zwischen dem seitlichen Orbitalrand und dem Hornhaut-Scheitel von jedem Auge gemessen werden. In dieser Analyse galten Werte  $\geq 20$  mm und eine Seitendifferenz  $\geq 2$  mm als pathologisch. In der Analyse des Exophthalmus wurde

eine Reduktion um  $\geq 2$  mm als Verbesserung definiert, wohingegen eine Zunahme der Ausprägung  $\geq 1$  mm als Verschlechterung galt.

#### Bestimmung der Bulbusmotilität

Zur Prüfung der monokularen Bulbusmotilität wurde der Patient aufgefordert ein Auge mit einer Hand abzudecken. Das andere Auge fixierte einen Finger des Untersuchers und folgte diesem. Durch Beleuchtung beider Augen mit einer Diagnostikleuchte konnte die Motilität der Augen anhand des Lichtreflexes quantifiziert werden. Es erfolgte die Untersuchung der Hebung, Senkung, Abduktion und Adduktion beider Augen. Folgende Werte konnten maximal erreicht werden:

Hebung =  $45^\circ$

Senkung =  $45^\circ$

Abduktion =  $45^\circ$

Adduktion =  $45^\circ$

Es konnte ein Maximum von  $180^\circ$  je Auge erreicht werden. In dieser Arbeit wurde die Summe beider Augen, also max.  $360^\circ$  bewertet. Eine Abweichung  $\geq 8^\circ$  zeigte eine eingeschränkte Motilität.

Zusätzlich wurde dokumentiert, ob Schmerzen bei Bewegung der Augen vorlagen.

#### **2.2.1.1 Berechnung des CAS**

Nach Beendigung der Untersuchungen konnte mit Hilfe des Clinical Activity Scores (CAS) die Krankheitsaktivität der EO eingeschätzt werden. Das Punktesystem wurde erstmals 1997 von Mourits vorgestellt (Mourits et al., 1997). In dieser Arbeit wurde die modifizierte Variante nach Eckstein und Esser angewendet. Der Score umfasste insgesamt zehn Merkmale. Je vorhandenem Merkmal wurde ein Punkt vergeben, sodass ein Maximum von zehn Punkten erreicht werden konnte. Die EO galt ab einem Punktwert von  $\geq 4$  als aktiv. Bei Erstvorstellung wurde die EO bereits ab einem Punktwert von  $\geq 3$  als aktiv eingestuft, da die Merkmale acht bis zehn, die die Progredienz beurteilen, noch nicht überprüft werden konnten (Tabelle 3).

<b>Clinical Activity Score (CAS)</b>		
Subjektive	Schmerzen oder Druckgefühl hinter dem Augapfel	0/1
Aktivitätszeichen	während der letzten 4 Wochen	
	Schmerzen bei Auf-, Ab- oder Seitenblick während der letzten 4 Wochen	0/1
Objektive	Rötung der Augenlider	0/1
Entzündungszeichen	Schwellung der Augenlider	0/1
	Diffuse Rötung der Konjunktiva in mindestens einem Quadranten	0/1
	Chemosis	0/1
	Karunkelschwellung	0/1
Zeichen der Progredienz	Zunahme der Protrusion > 2 mm während der letzten 1 bis 3 Monate	0/1
	Verminderung der Augenbeweglichkeit in beliebiger Richtung > 8 ° während der letzten 1 bis 3 Monate	0/1
	Visusminderung um > 1 Linie während der letzten 1 bis 3 Monate	0/1
Max. Score		10

Tabelle 3: Clinical Activity Score (CAS) (Eckstein, Esser, 2010)

### 2.2.1.2 Anwendung der NOSPECS-Klassifikation

Die NOSPECS-Klassifikation wurde erstmals 1969 von S.C. Werner vorgestellt und dient seitdem der Schweregradeinteilung der EO (Werner, 1969).

Die ursprüngliche Form enthielt allerdings noch keine konkrete Einteilung in Schweregrade und wurde deshalb von der Amerikanischen Schilddrüsen Gesellschaft (ATA) überarbeitet. Im klinischen Alltag hat sich die Anwendung dieser Klassifikation aufgrund ihrer Komplexität jedoch nicht bewährt. Für die Quantifizierung im Rahmen von Studien ist sie aber etabliert. Neben dem NOSPECS-Score gibt es weitere Klassifikationen, die die Symptome und funktionellen Einschränkungen quantitativ bewerten (z.B. VISA Score). In dieser Arbeit wurde die modifizierte Variante nach Eckstein und Esser verwendet (Tabelle 4) (Eckstein et al., 2010). Maximal konnten 14 Punkte erreicht werden. Ein Score

≤ 4 wies auf einen milden Verlauf hin, ≥ 5 Punkte sprachen für einen moderat-schweren Verlauf.

<b>Modified NOSPECS*-Score</b>				
Score	0	1	2	3
Oberlidretraktion	Nein	Ja		
Weichteilentzündung**	Nein	1-4	5-8	> 8
Exophthalmus: Hertel	< 17 mm	17-18 mm	19-21 mm	≥ 22 mm
Seitendifferenz	< 1,5 mm	1,5-2 mm	2,5-3,5 mm	≥ 4 mm
Motilitätsstörung	Nein		Eingeschränkt: > 20 ° Aufblick > 35 ° Abduktion	Eingeschränkt: ≤ 20 ° Aufblick ≤ 35 ° Abduktion
Hornhautdefekte	Nein	Ja		
Sehnervkompression	Nein			Ja

Tabelle 4: Modified NOSPECS-Score zur Einstufung des EO-Schweregrades (Eckstein et al., 2006)

\* NOSPECS: N = no signs or symptoms, O = only signs, no symptoms, S = soft tissue involvement, P = proptosis, E = extraocular muscle involvement, C = corneal involvement, S = sight loss).

\*\* Oberlidödem, 0-2; Unterlidödem, 0-2; Bindehautinjektion, 1; Bindehautchemosis, 1.

Maximaler Score 14 Punkte.



**Untersuchungsbogen Endokrine Orbitopathie Nr. \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_**

Name: \_\_\_\_\_ geb. \_\_\_\_\_ Untersucher: \_\_\_\_\_

Erstmanifestation EO: \_\_\_\_\_ SD-Med: \_\_\_\_\_ TSH: (0,27-4,2)  
 Steroidtherapie: \_\_\_\_\_ SD-OP: \_\_\_\_\_ FT3: (2,0-4,4)  
 Orbitabestrahlung: \_\_\_\_\_ RJT: \_\_\_\_\_ FT4: (0,9-2,0)  
 OP: \_\_\_\_\_ Auslassversuch: \_\_\_\_\_ TRAK: (<1,5)  
 Augentropfen: \_\_\_\_\_  
 EM SD ÜF: \_\_\_\_\_ SD Labor von: \_\_\_\_\_

**Sehschärfe NOSPECS VI:**  
 CAS10: besser gleich schlechter  
 RA Tensio: 15 LA Tensio: 15

Sehschärfe sc		
Bestkorrigierte Sehschärfe		
Prismenfolie -brille		

**Lidposition: NOSPECS I 1 R L**

Oberlidretraktion		
Unterlidretraktion		
v. Graefe Zeichen		
Lidspalte		
Lidschlussdefekt		

**Entzündliche Weiteilsymptome NOSPECS II 2 R L**

Druckgefühl CAS1		
Oberlidödeme 0-1-2 CAS 3		
Unterlidödeme 0-1-2 CAS 3		
BH Injektion CAS 4		
BH Chemosis 2 CAS 5		
Lidrötung CAS 6		
Karunkelschwellung CAS 7		

**Exophthalmus: NOSPECS III:**  
 CAS 8: besser gleich schlechter  
 Hertel \_\_\_\_\_

**Hornhaut: NOSPECS V 0**  
 o.B.=0, gestippt=1, Ulkus=2  
 \_\_\_\_\_

**Motilität: NOSPECS IV: 3**  
 CAS 9: besser gleich schlechter

Schmerzen bei Bewegung CAS 2		
SPCT	Ferne 0°	Nähe 0°
APCT	Ferne 0°	Nähe 0°
Prismenausgleich		
Kopfwangshaltung		Stereosehen:
Hebung		
Senkung		
Abduktion		
Adduktion		

**Fundusbefund: NOSPECS IV (o.B.=0; path.=3)**

RAPD/Farbensehen/VEP		
Miosis x Mydriasis		
Fixation		

**MRT/CT: Foto: en face**

Krankheitsverlauf: Besser ↑	Gleich -	↓
Clinical Activity Score: /10		
Gesamt NOSPECS Score: /14		
Oberlidretraktion	Exophthalmus	Motilität
		Hornhaut

**Beurteilung/Procedere:**

Prof. Dr.med. J. Esser

PD Dr. med. A. Eckstein

Abbildung 2: Standardisierter ophthalmologischer Untersuchungsbogen

## **2.2.2 Nuklearmedizinische Untersuchung**

Die prä- und poststationären nuklearmedizinischen Untersuchungen wurden in der Schilddrüsen-Ambulanz der Klinik für Nuklearmedizin des Uniklinikums Essen durchgeführt. Die Radiojodtherapie fand auf der dazugehörigen Bettenstation statt.

### **2.2.2.1 Prästationäre Sichtung**

Bevor die Radiojodtherapie durchgeführt werden konnte, mussten die Indikation geprüft und Kontraindikationen ausgeschlossen werden.

Hierzu waren diverse Untersuchungen notwendig, welche im Folgenden beschrieben werden. Die Ergebnisse wurden auf einem standardisierten Untersuchungsbogen festgehalten (Abb. 3 und 4).

#### Anamnese und körperliche Untersuchung

Während einer ausführlichen Anamnese wurden Basisdaten (Name, Vorname, Geburtsdatum, Untersuchungsdatum), Schilddrüsen-spezifische Daten (aktuelle Beschwerden, aktuelle sowie vorherige L-Thyroxin-Medikation, Körpergewicht, Zu- bzw. Abnahme an Körpergewicht in den letzten Monaten) und weitere Medikation dokumentiert. Die Patienten wurden angewiesen LT4 bis zur Therapie weiter einzunehmen, um eine Verschlechterung der EO durch Hypothyreose zu vermeiden. Frauen wurden zusätzlich nach dem Vorliegen einer Schwangerschaft bzw. Stillzeit gefragt.

In der anschließenden körperlichen Untersuchung wurde ein Tastbefund des Schilddrüsenrestes erhoben und auf klinische Zeichen einer Hypo- oder Hyperthyreose geachtet.

#### Sonographie

Im Anschluss an die Anamnese erfolgte eine sonographische Untersuchung des Schilddrüsenrestes durch einen erfahrenen Nuklearmediziner. Hierzu wurde das Ultraschallsystem iU22 der Firma Philips mit 5-12 MHz Schallkopf verwendet. Der Patient befand sich in Rückenlage auf der Untersuchungsliege. Der Hals war, wenn möglich, rekliniert. Zunächst wurden seitengetreunt die Länge [cm], Breite [cm] und Tiefe [cm] der Schilddrüsenlappen gemessen. Falls vorhanden, wurde auch die

Größe des Isthmus ermittelt. Im Anschluss konnte das Volumen der einzelnen Schilddrüsenlappen sowie das Gesamtvolumen der Restschilddrüse mittels Rotationsellipsoid-Formel berechnet werden.

Rotationsellipsoid-Formel:

$$\text{Volumen [cm}^3\text{]} = \text{Länge [cm]} \times \text{Breite [cm]} \times \text{Tiefe [cm]} \times 0,5$$

Da bei der RJT sämtliches Restgewebe abladiert werden sollte, handelte es sich bei dem ausgemessenen SD-Volumen gleichzeitig um das Zielvolumen.

### Schilddrüsen-Szintigraphie

Die Schilddrüsen-Szintigraphie wurde nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin durchgeführt (Dietlein, Eschner, Lassmann, et al., 2014). Sie erfolgte mit Tc-99m-Perchnetat. Die Szintigraphie diente der funktionstopographischen Darstellung der Schilddrüse und zur Bestimmung des Tc-99m-Uptakes (TcU). Der TcU ist ein ermittelter Wert, der anzeigt, wie viel Prozent des Tc-99m-Perchnetats nach Applikation von ca. 60 MBq sich in der Schilddrüse angereichert haben. Da die Perchnetat- und Jodid-Clearance als äquivalent gelten, kann auf diesem Wege der Anteil an funktionell aktivem Gewebe geschätzt werden. Indikation und Ausschlusskriterien wurden im Vorfeld überprüft. Zwanzig Minuten nach intravenöser Injektion des Tc-99m-Perchnetats wurde die Szintigraphie mit einer Gammakamera (MiniCam 250, INTER MEDICAL Medizintechnik GmbH, Deutschland) durchgeführt. Die Messung fand in sitzender Position mit Reklination des Halses statt. Die Aufnahmezeit betrug fünf bis zehn Minuten. Dies entsprach mindestens 100.000 Impulsen über der Schilddrüse. Die Auswertung erfolgte quantitativ mittels ROI-Technik (kurz für „region of interest“) und visuell unter Berücksichtigung der Farbskala.

### Aktivitätsberechnung

Wie in Deutschland rechtlich vorgeschrieben ist, wurde vor jeder Radiojodtherapie ein Radiojodtest durchgeführt. Dieser erfolgte ebenfalls nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (Dietlein, Eschner, Lassmann, et al., 2014).

Durch die Ermittlung des Radiojod-Uptakes ermöglicht der Radiojodtest eine individuelle Aktivitätsberechnung. Der Test wurde zeitnah vor der Radiojodtherapie durchgeführt. Ein vorübergehender Verzicht auf jodhaltige Substanzen bzw.

Lebensmittel war notwendig, um einen maximalen Uptake zu erreichen. Dies galt auch in Vorbereitung auf die RJT.

Es erfolgte eine orale Kapselapplikation mit circa drei MBq I<sup>131</sup>. Nach i.d.R. acht Tagen (192 Stunden) wurde mittels Messsonde der I<sup>131</sup>-Uptake gemessen. Zudem erfolgte eine Schilddrüsenszintigraphie mittels Gammakamera und Hochenergiekollimator.

Mit Hilfe der gewonnenen Parameter konnte anschließend die Aktivität errechnet werden, die zum Erreichen der Energiedosis im Zielvolumen notwendig war. Die angestrebte absorbierte Zieldosis betrug 500 Gy.

Zur Aktivitätsberechnung wurde eine modifizierte Form der „Marinelli-Formel“ verwendet:

$$A [MBq] = 3,27 \frac{Dosis [Gy] \times Masse [g]}{192h uptake [\%]}$$

In Fällen eines insuffizienten Uptakes bekamen die Patienten unmittelbar vor RJT an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 0,09 mg rekombinantes humanes TSH (rhTSH) intramuskulär injiziert. Auf diese Weise wurde der Serum-TSH-Spiegel und somit die Aufnahme des Radiojods in die Restschilddrüse erhöht und die Patienten mussten nicht auf die LT4-Einnahme verzichten. Eine prätherapeutische Hypothyreose und die damit einhergehende mögliche Verschlechterung der EO konnte so bestenfalls umgangen werden (M. Dietlein, Grunwald, et al., 2016; Prummel et al., 1990).

In einigen Fällen wurde ein alternativer Ansatz zur Aktivitätsberechnung genutzt. Wenn aufgrund sehr geringer Restvolumina ein Radiojodtest nicht zuverlässig war, erhielten die Patienten ebenfalls zwei Gaben des rhTSH. Am Tag der zweiten Injektion wurde mittels Szintigraphie der Tc-Uptake bestimmt. Falls der Uptake als suffizient eingestuft wurde, wurde ein Radiojoduptake von 10 % geschätzt und mittels folgender Formel die Aktivität bestimmt:

$$A [MBq] = 3,27 \frac{Dosis [Gy] \times Masse [g]}{10 [\%]}$$

### Labor

Die laboranalytischen Untersuchungen erfolgten durch das Zentrallabor des Uniklinikums Essen unter Nutzung des Automaten ADVIA Centaur XP Immunoassay System der Firma Siemens sowie des Cobas E411 der Firma Roche. Mittels kompetitiven Chemilumineszenz-Immunoassay wurden die freien Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 und der TSH-Serumspiegel bestimmt. Ein kompetitiver Elektrochemilumineszenz-Test ermittelte die TRAK.

Die Normbereiche lauteten wie folgt:

fT3	3,5 – 6,5	pmol/l
fT4	11,5 – 22,7	pmol/l
TSH	0,3 – 3,0	mU/l
TRAK	< 1,75	IU/l

**Bogen für Schilddrüsenpatienten**  
Nuklearmedizin Uniklinik Essen

SD

Pat.-Name, Vorname: ..... Anschrift: ..... Geb.-Dat.: ..... Krankenkasse:	Datum.: ..... einbest.: ..... ersch.: ..... <hr/> Arztbriefverteiler:
--	--

Liebe Patientin, lieber Patient,  
wir bitten Sie folgende Fragen zur Vorbereitung auf das ärztliche Gespräch zu beantworten und am Ende zu unterschreiben – vielen Dank.

---

Telefonnummer unter der Sie tagsüber zu erreichen sind: \_\_\_\_\_

---

Nehmen Sie Schilddrüsenmedikamente ein?  ja  nein  
 Falls ja bitte Präparat und Dosierung nennen: \_\_\_\_\_  
 zuletzt eingenommen  heute  gestern  am \_\_\_\_\_

---

Nennen Sie bitte alle sonstigen Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel (z.B. Vitamintabletten) die Sie derzeit einnehmen (ohne Dosierung): \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

---

aktuelles Körpergewicht: \_\_\_\_\_ kg      Größe: \_\_\_\_\_ m  
 Zunahme um \_\_\_\_\_ kg in \_\_\_\_\_ Monaten  
 Abnahme um \_\_\_\_\_ kg in \_\_\_\_\_ Monaten, beabsichtigt?  ja  nein  
 stabil

---

Für Frauen: Schwangerschaft  ja  nein  unsicher  
 Stillen  ja  nein      Pille:  ja  nein

---

Essen, den \_\_\_\_\_ (Unterschrift Patient)

**Schilddrüsenszintigraphie:** Radiopharmakon:  <sup>99m</sup>Tc-Perchnetat     <sup>123</sup>I

Applikationsort: re. / li. cubital / Hand / ..... Applikationszeit: ..... Aufnahmezeit: .....

---

<input type="checkbox"/> <sup>99m</sup> Tc-Szintigraphie, Aktivität _____	<input type="checkbox"/> TSH	<input type="checkbox"/> TRAK	<input type="checkbox"/> Stationsroutine
<input type="checkbox"/> (Farbduplex-)Sonographie	<input type="checkbox"/> ft4	<input type="checkbox"/> TPO-Ak	<input type="checkbox"/> kl. BB <input type="checkbox"/> Diff.-BB
<input type="checkbox"/> Feinnadelpunktion	<input type="checkbox"/> ft3	<input type="checkbox"/> TgAk	<input type="checkbox"/> GOT, GPT, γ-GT
<input type="checkbox"/> Radiojodtest <input type="checkbox"/> 8d <input type="checkbox"/> 4d <input type="checkbox"/> 24h <input type="checkbox"/> mit Bild	<input type="checkbox"/> Calcitonin	<input type="checkbox"/> Jod im Urin	Sonstiges: .....

18-49275 | E-Dr. Dr. med. ...

Abbildung 3: Standardisierter nuklearmedizinischer Untersuchungsbogen Seite 1

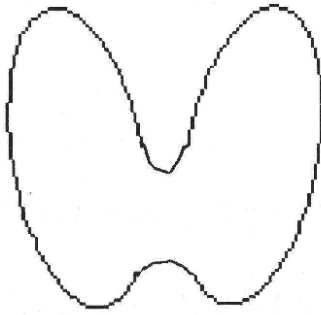
Diagnose / ICD-10:	<b>Ärztliche Notizen / Schilddrüsen-Befunde</b> Nuklearmedizin Uniklinik Essen	Zuständiger Arzt:
<u>Anlass der Konsultation:</u>		
aktuelle SD-Med./Dosis zuvor (SD-Med./Dosis)	seit	Jodkontamination <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja:
<b>Anamnese/Symptome:</b> Lokalbeschwerden, system. Beschwerden, extrathyroidale Erkrankung		
Bei Planung RJT zu beachten:		
<b>Klinik:</b> Pat. wirkt <input type="radio"/> euthyreot <input type="radio"/> hyperthyreot <input type="radio"/> hypothyreot	Hf: ...../min <input type="radio"/> rhythm. <input type="radio"/> arrhythm.	Palpation <input type="radio"/> vergrößert <input type="radio"/> nodös <input type="radio"/> Druckschmerz
Schluckverschieblichkeit <input type="radio"/> normal <input type="radio"/> eingeschränkt		sonstiges <input type="radio"/> Tremor Haut:
<b>E.O.:</b> Augenbefund, Kontraindikation Kortison		
<b>Sonographiebefund:</b> Parenchymgrundstruktur..... Hyperperfusion? <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		
Volumetrie: (Breite x Tiefe x Länge x 0,5)		
Re SDL ..... cm x ..... cm x ..... cm = ..... ml	} Σ ..... ml	
Li SDL ..... cm x ..... cm x ..... cm = ..... ml		
Herdbefunde:		
<u>Diagnose/weiteres Procedere:</u>		<input type="checkbox"/> Aufklärungsbogen ausgehändigt

Abbildung 4: Standardisierter nuklearmedizinischer Untersuchungsbogen Seite 2

### **2.2.2.2 Nachsorge**

Drei Monate nach Durchführung der stationären RJT wurde der Patient zur Nachsorgeuntersuchung einbestellt.

Es erfolgten erneut eine Anamnese, eine schilddrüsenspezifische körperliche Untersuchung, eine Sonographie des Schilddrüsenrestes und eine Blutentnahme, wie bereits in 2.2.1.1 beschrieben.

### **2.2.3 Durchführung der Radiojodtherapie**

#### **2.2.3.1 rhTSH-Injektion**

Um ein optimales Therapieergebnis zu gewährleisten, wurden 70 % der Patienten (n = 21) rhTSH verabreicht. Die Gabe von jeweils 0,9 mg Thyrogen® erfolgte an zwei aufeinander folgenden Tagen mittels i.m.-Injektion.

Vor rhTSH-Injektion ließ sich bei den 21 Patienten ein medianer TSH-Wert von 0,76 mU/l nachweisen. Nach Gabe von 1,8 mg Thyrogen® zeigte sich eine signifikante Erhöhung auf 13 mU/l ( $p = < 0,0001$ ).

#### **2.2.3.2 Therapieablauf**

Nachdem Indikation und Kontraindikationen mittels prästationärer Untersuchungen gestellt bzw. ausgeschlossen werden konnten, wurde der Patient zur Durchführung der Radiojodtherapie stationär aufgenommen.

Am Tag der Aufnahme bekam der Patient eine Kapsel I<sup>131</sup> oral verabreicht, die seine individuelle Aktivitätsmenge beinhaltete. Zweimal täglich erfolgte eine Dosisleistungsmessung im Abstand von einem Meter. Bei der Dosisleistungsmessung wurde die Aktivität in der Schilddrüse gemessen und durch die verabreichte Aktivität dividiert. Der ermittelte Wert entsprach dem Radiojod-Uptake. Bei der Messung nach einem Tag wurde der 24-Std.-Radiojod-Uptake ermittelt. Dieser Wert wurde als maximale Speicherung des Radionuklids in der Schilddrüse angesehen, da er als gute Näherung an das wahre Speichermaximum gilt. Nachdem mindestens zwei Uptake-Messungen erfolgt sind, konnte die effektive Halbwertszeit berechnet werden. Sie entspricht dem Zeitraum, währenddessen die Hälfte des in der Schilddrüse vorhandenen Radiojods eliminiert wird (M. Dietlein et al., 2007).



Sobald der Entlassungsgrenzwert von  $\leq 95$  MBq in einem Meter Abstand erreicht wurde, konnte der Patient entlassen werden. Der gesetzlich vorgeschriebene 48-stündige Mindestaufenthalt wurde hierbei berücksichtigt.

Vor Entlassung wurde die LT4-Substitution mit  $1,5 \mu\text{g}/\text{kgKG}$  begonnen bzw. weitergeführt. Dies entspricht dem physiologischen Bedarf im Erwachsenenalter (Schaffler, 2010).

Nach acht Tagen erfolgte im ambulanten Setting eine erneute Dosisleistungsmessung, um die Berechnung der effektiven Halbwertszeit zu präzisieren.

### 2.2.3.3 Spezifische Parameter der RJT

Da die RJT der Ablation eines geringen Schilddrüsenrests nach Tx diene, betrug das mediane Zielvolumen  $0,95$  ml.

Es wurde eine mediane Aktivität von  $411$  MBq  $\text{I}^{131}$  verabreicht. Die erzielte Organdosis betrug im Median  $488$  Gy.

Innerhalb der ersten 24 Stunden wurden durchschnittlich  $13,4$  % des Radiojods aufgenommen (24-Std.-Uptake). Nach acht Tagen betrug der Uptake noch  $3,3$  %. Die mittlere effektive Halbwertszeit wurde mit  $2,8$  Tagen berechnet (Tabelle 5).

<b>Spezifische Parameter der Radiojodtherapie</b>	
Zielvolumen (ml)	$0,95$ [0-5,5]
Aktivität (MBq $\text{I}^{131}$ )	$411$ [100-1036]
Organdosis (Gy)	$488$ [63-2153]
24-Std.-Radiojod-Uptake (%)	$13,4 \pm 7$
8Tage-Radiojod-Uptake (%)	$3,3 \pm 2,6$
Effektive Halbwertszeit $t^{1/2}_{\text{eff}}$ (Tage)	$2,8 \pm 1,5$

Tabelle 5: Spezifische Parameter der RJT

### 2.2.4 Begleitende Glukokortikoid-Gabe

Um einer Verschlechterung der EO vorzubeugen, erhielten alle Patienten  $30$  mg Prednisolon nach standardisiertem Schema in oraler Form über vier bis sechs Wochen. Bei  $10$  % ( $n = 3$ ) war aufgrund der Schwere der Erkrankung eine

zusätzliche individuell angepasste i.v.-Hochdosis-Glukokortikoid-Therapie mit 250-500 mg Prednisolon pro Woche über eine Dauer von insgesamt sechs Wochen notwendig.

### **2.2.5 Datenauswertung**

Sämtliche Daten wurden aus den Patientenakten entnommen. Die tabellarische Aufbereitung erfolgte mit Microsoft® Excel 365. Für die statistische Auswertung sowie graphische Darstellung wurden Microsoft® Office Excel 365 und GraphPad Prism (GraphPad Prism Software, Version 9) verwendet. Qualitative und diskrete Daten wurden in Häufigkeiten bzw. Prozenten angegeben und mittels dem exakten Test nach Fisher auf Signifikanz geprüft. Stetige Daten wurden mittels D'Agostino & Pearson-Test auf eine Normalverteilung geprüft. Sofern nicht anders angegeben, wurden die Daten bei Vorliegen einer Normalverteilung als Mittelwert±Standardabweichung angegeben, andernfalls als Median ( $\tilde{x}$ ) und [Range].

Da die meisten Parameter keiner Normalverteilung unterlagen, wurden Gruppenvergleiche mit dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. P-Werte  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Studienpopulation

Im Zeitraum von August 2008 bis Oktober 2020 stellten sich in der Klinik für Nuklearmedizin n = 61 Patienten zur Schilddrüsenrestablation bei bekannter endokriner Orbitopathie unter Morbus Basedow vor. 31 Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen. 30 Patienten mit milder (13 %), moderat-schwerer (83 %) oder visus-bedrohender EO (3 %) wurden analysiert.

Das Patientenkollektiv bestand zu 90 % aus Frauen und 10 % Männern. Der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der RJT lag bei 52,1 Jahren.

Die Thyreoidektomie erfolgte im Median 17,5 Monate vor der RJT. Die EO wurde im Median vier Monate nach Diagnosestellung des MB diagnostiziert.

Alle Patienten erhielten die RJT aufgrund einer persistierend aktiven EO und schwankendem Schilddrüsenmetabolismus.

<b>Patientencharakteristika vor RJT</b>	
Alter (Jahre)	52,1±9,9
Geschlechtsverteilung	
Frauen	90 % (27)
Männer	10 % (3)
Dauer zwischen Tx und RJT (in Monaten)	17,5 [1-256]
Dauer zwischen Diagnose MB und EO (in Monaten)	4 [0-72]
Status der EO vor RJT	
Mild	13 % (4)
Moderat-schwer	83 % (25)
Visus-bedrohend	3 % (1)

Tabelle 6: Patientencharakteristika vor RJT

### **3.2 Ophthalmologische Parameter**

Die ophthalmologischen Nachsorgeuntersuchungen sollten idealerweise drei bzw. zwölf Monate nach RJT stattfinden. Die Patienten dieser Studie wurden durchschnittlich nach 4,4 Monaten bzw. 11,6 Monaten nach erfolgter RJT erneut untersucht.

#### **3.2.1 CAS und Krankheitsaktivität**

Mit Hilfe des CAS konnte die Krankheitsaktivität eingeschätzt werden und somit eine Einteilung in aktiv und inaktiv vorgenommen werden.

Vor der RJT lag der durchschnittliche CAS bei 3,4 Punkten. Alle Patienten wiesen eine aktive Form der EO auf.

Bereits drei Monate nach der Restablation sank der CAS signifikant auf 1,9 Punkte, die Rate an aktiven Formen sank auf 10 % ( $p = 0,0003$ ).

Nach zwölf Monaten reduzierte sich der mittlere Score weiter auf 1,3 Punkte und 97 % der Patienten boten einen inaktiven Status. Diese Ergebnisse waren mit einem  $p$ -Wert  $< 0,0001$  statistisch signifikant.

Im Beobachtungszeitraum benötigten sechs Patienten eine zusätzliche Hochdosis-Glukokortikoid-Therapie, um die Aktivität der EO zu mildern. Eine Orbitaspitzenbestrahlung war bei fünf Patienten notwendig und zwei bedurften einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie mit Rituximab bzw. Rituximab und Cyclophosphamid. Ein Patient zeigte sowohl nach drei als auch nach zwölf Monaten eine Zunahme der Aktivität, was sich durch einen erhöhten CAS widerspiegelte. Die betroffene Person wies ein erhebliches Risikoprofil auf: ausgeprägter Nikotinabusus, instabiler Schilddrüsenmetabolismus sowie hohe TRAK-Titer.

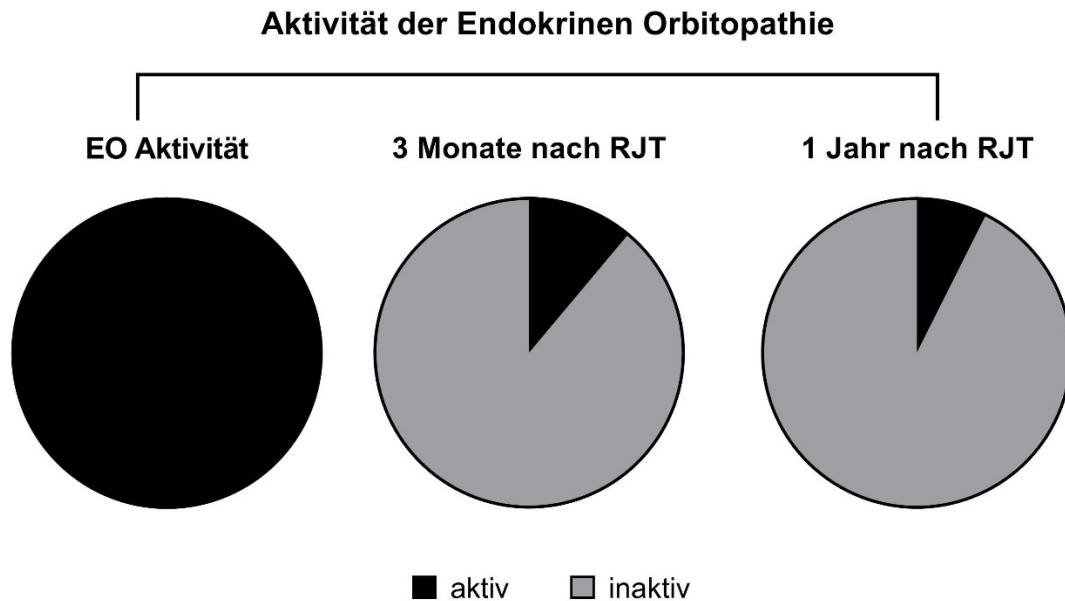


Abbildung 5: Veränderungen der EO-Aktivität

### 3.2.2 Schweregrad

#### 3.2.2.1 NOSPECS-Score

Der NOSPECS-Score diente der Schweregradbestimmung der EO mittels Punktesystem. Auch hier gab es signifikante Veränderungen. Im Vergleich zum mittleren Ausgangswert (5,9 Punkte) reduzierte sich der Score nach drei Monaten auf 5,2 Punkte ( $p = 0,013$ ). Nach zwölf Monaten sank der Wert weiter auf 4,9 Punkte ( $p = 0,007$ ). Die Schwere der Erkrankung hat sich im Durchschnitt also um einen Punkt verbessert. Zwei Patienten zeigten sowohl nach drei als auch nach zwölf Monaten eine Erhöhung des Scores.

#### 3.2.2.2 Exophthalmus

Vor RJT wiesen 14 Patienten einen pathologischen Befund bei der Exophthalmometrie auf. Das bedeutet mindestens ein Auge wies einen Exophthalmus  $\geq 20$  mm auf oder eine Seitendifferenz  $\geq 2$  mm war vorhanden. Sechs der 14 Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen, da sie im Beobachtungszeitraum eine Dekompressions-Operation erhielten.

Nach drei Monaten hatten sich die Befunde von drei der acht Patienten verbessert (Reduktion  $\geq 2$  mm von mind. einem Auge). Ein Patient zeigte eine verschlechterte

Situation (Zunahme  $\geq 1$  mm von mind. einem Auge). Die Befunde von vier Patienten waren unverändert.

Bei 16 Patienten konnten bei der Voruntersuchung physiologische Werte verzeichnet werden. Diese blieben über den gesamten Beobachtungsraum stabil.

Die Veränderungen der Exophthalmometrie hatten keine statistische Signifikanz.

### **3.2.2.3 Bulbusmotilität**

Die physiologische Bulbusmotilität beträgt maximal  $360^\circ$ , also  $180^\circ$  je Auge. Alle Teilnehmer dieser Studie zeigten eine Einschränkung in ihrer Augenbeweglichkeit. Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine Dekompressions- und/oder Augenmuskel-Operation erhielten wurden von der Analyse der Bulbusmotilität ausgeschlossen. Die Messungen von 19 Patienten wurden ausgewertet. Bei der ophthalmologischen Voruntersuchung wurde eine mittlere Motilität beider Augen von  $292^\circ$  gemessen.

Nach drei Monaten erhöhte sich die Beweglichkeit auf  $301^\circ$ . Nach zwölf Monaten stieg der Mittelwert auf  $305^\circ$ . Diese Ergebnisse hatten ebenfalls keinerlei statistische Signifikanz. Individuell betrachtet zeigten 14 Patienten einen stabilen Verlauf ohne Änderungen der Messwerte  $\geq 8^\circ$ . Bei drei Patienten konnte eine Zunahme, bei zwei eine Abnahme der Motilität gemessen werden.

### **3.2.3 Weichteilsymptomatik**

Bei jeder ophthalmologischen Untersuchung wurden die Augen auf entzündliche Veränderungen der Weichteile untersucht.

Bei der Voruntersuchung zeigten die Patienten mit 79 % am häufigsten Oberlidödeme, gefolgt von den Unterlidödemen (69 %). Eine BH-Injektion wiesen 62 % auf. Unter einer BH-Chemosis litten 21 %. Die Lidrötung und Karunkelschwellung waren mit 3 % bzw. 0 % am geringsten ausgeprägt.

Nach drei Monaten waren die Lidödeme weiterhin am häufigsten ausgeprägt, reduzierten sich jedoch auf 74 % (Oberlidödeme) bzw. 59 % (Unterlidödeme). Eine BH-Injektion konnte noch bei 33 % festgestellt werden. Die Anzahl der Patienten, die unter einer Lidrötung litten, erhöhte sich auf 11 %. BH-Chemosis und Karunkelschwellung wurden bei jeweils 7 % nachgewiesen.

Nach zwölf Monaten zeigte sich eine insgesamt deutlich verbesserte Situation. Ober- und Unterlidödeme waren bei jeweils 46 % der Patienten ausgeprägt, eine BH-Injektion bei 25 %. Bei 7 % blieb die BH-Chemosis bestehen. Eine Lidrötung bzw. Karunkelschwellung war bei keinem Patienten festzustellen.

Die Analyse des Weichteilsymptomatik-Scores zeigte eine Verbesserung nach drei Monaten von 4,7 Punkten auf 3,4 Punkte ( $p = 0,002$ ). Nach zwölf Monaten betrug der durchschnittliche Wert 2,1 Punkte ( $p = 0,0001$ ). Die entzündlichen Veränderungen der Weichteile waren insgesamt rückläufig. Der Score verschlechterte sich bei zwei Patienten im Beobachtungszeitraum.

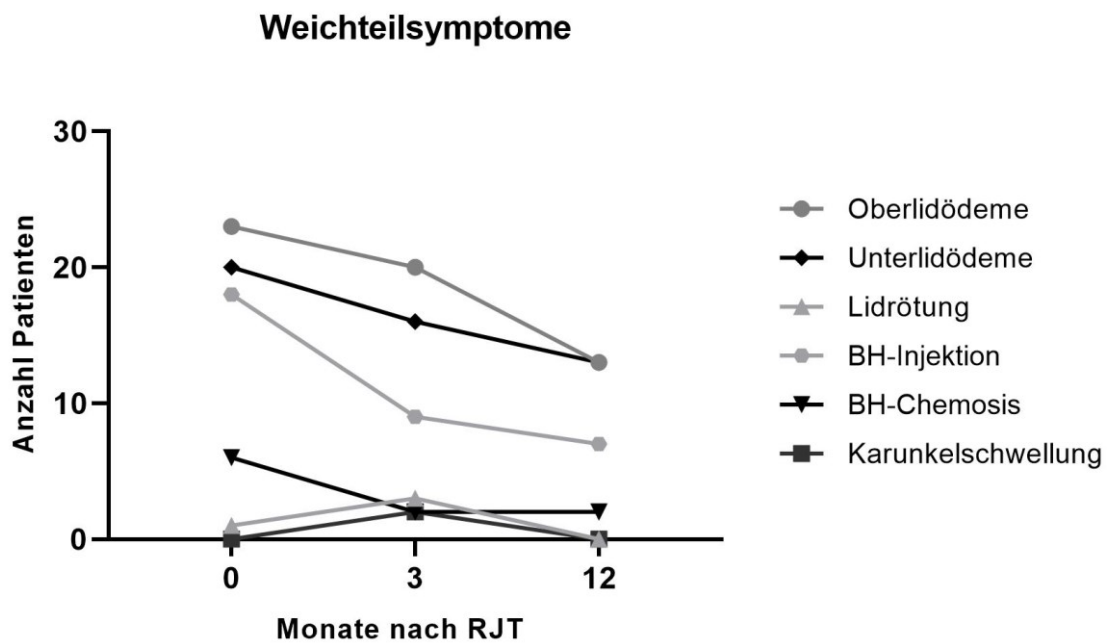


Abbildung 6: Veränderungen der Weichteilsymptomatik

## Veränderungen der EO-Scores

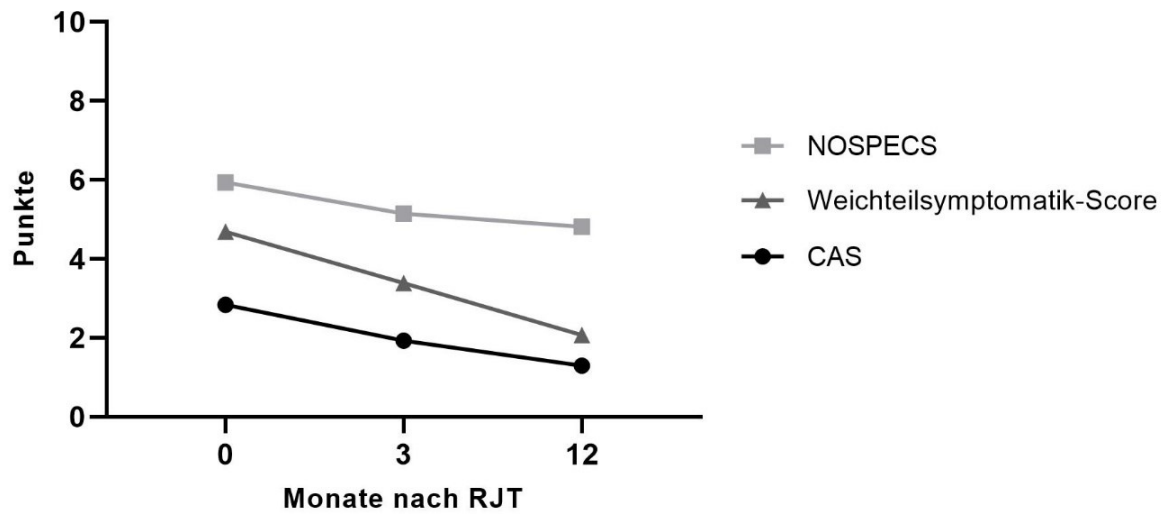


Abbildung 7: Veränderung der EO-Scores

Tabelle 7 fasst die ophthalmologischen Veränderungen zusammen.

	Vor RJT	3 Monate nach RJT	12 Monate nach RJT
CAS*	3,4±1,8	1,9±1,6 <sup>s</sup>	1,3±1,2 <sup>s</sup>
NOSPECS **	5,9±1,9	5,1±2,6 <sup>s</sup>	4,9±2 <sup>s</sup>
Weichteilsymptomatik-Score ***	4,7±2,6	3,4±2,9 <sup>s</sup>	2,1±2,1 <sup>s</sup>
Motilität (°) **** [n = 19]	292±53,2	301±38,5	305±35,4

Tabelle 7: Zusammenfassung der ophthalmologischen Veränderungen

\* max. Score 10 Punkte, aktive EO bei CAS  $\geq 4$  bzw.  $\geq 3$  bei Erstvorstellung

\*\* max. Score 14 Punkte

\*\*\* max. Score 18 Punkte

\*\*\*\* max. Augenbeweglichkeit beider Augen 360°

<sup>s</sup> signifikante Veränderungen



### 3.3 Nuklearmedizinische Parameter

#### 3.3.1 Schilddrüsenvolumen

Das oberste Ziel der RJT bestand darin vorhandenes Restgewebe der SD weiter zu minimieren bzw. komplett zu zerstören. Vor der Restablation zeigten alle Patienten einen sonographisch messbaren Schilddrüsenrest. Nach erfolgter Therapie konnte bei sechs der 30 Patienten kein Gewebe mehr dargestellt werden. Es konnte bei der Nachsorge eine signifikante Reduktion des Volumens von im Durchschnitt 1,4 ml auf 0,4 ml ( $p = < 0,0001$ ) gemessen werden (Abb. 8).

#### Schilddrüsenvolumen

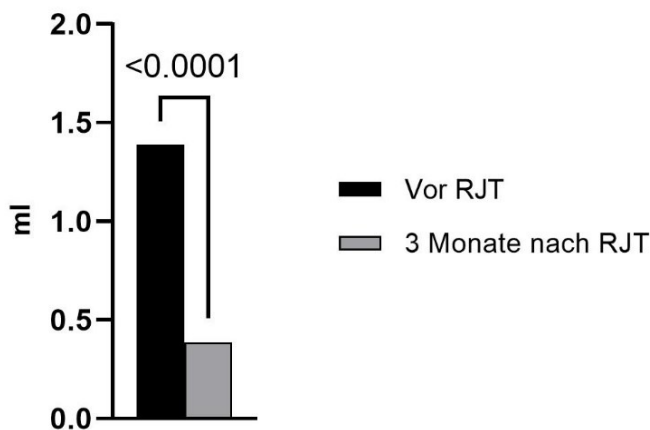


Abbildung 8: Veränderungen des Schilddrüsenvolumens

#### 3.3.2 Schilddrüsenmetabolismus

Die Laborbestimmungen erfolgten bei der nuklearmedizinischen Vor- und Nachuntersuchung, also kurz vor RIT und im Median drei Monate danach.

Bei den Hormonwerten TSH, fT3 und fT4 wurden keine signifikanten Unterschiede vor und nach RIT deutlich.

Das TSH stieg im Durchschnitt von 1,3 mU/l auf 1,42 mU/l ( $p = 0,75$ ). Das fT3 zeigte keine wesentlichen Veränderungen des Mittelwertes (4,6 vs. 4,4 pmol/l). Das mittlere fT4 stieg im Vergleich zum Ausgangspunkt auf 16,8 pmol/l (Abb. 9).

Aus diesen Werten ließ sich die Schilddrüsenfunktion ableiten. Es wurde angestrebt die RJT bei einer euthyreoten Stoffwechsellage durchzuführen. Dies war bei 70 % der Patienten der Fall. 23 % wiesen eine Hyper- und 7 % eine Hypothyreose auf.

Zwei Patienten mit Hyperthyreose zeigten noch einen gesteigerten Stoffwechsel im Rahmen des MB, bei den übrigen fünf war das LT4 überdosiert. Drei Monate nach RJT reduzierte sich die Zahl der euthyreoten Patienten auf 53 %, die Hyper-/Hypothyreosen stiegen.

Bei den hyper-/hypothyreoten Stoffwechsellagen handelte es sich meist um latente Formen, bei denen lediglich das TSH außerhalb des Normbereichs lag. Alle Hyperthyreosen wurden durch eine Überdosierung des LT4 ausgelöst.

Um zu prüfen, ob sich die Stoffwechsellage über einen längeren Zeitraum stabilisierte, wurden zwölf Monate nach RJT die SD-Hormone erneut analysiert. Hierbei musste auf externe Daten zurückgegriffen werden, welche lediglich von 20 Patienten vorlagen. Bei Betrachtung der Laborwerte dieser Patienten zeigte sich eine Erhöhung der euthyreoten Stoffwechsel von 45 % drei Monate nach RJT auf 80 % nach zwölf Monaten. Die Zahl der Hyper-/Hypothyreosen reduzierte sich von 55 % auf 20 % (Abb. 10).

Da nach einer Tx nur noch ein kleiner Anteil an SD-Gewebe verbleibt, ist die SD meist nicht mehr in der Lage ausreichend Hormone zu produzieren. Folglich müssen die Patienten nach der Entfernung des Organs SD-Hormone in Form von LT4 substituieren. In der untersuchten Kohorte substituierten 93 % vor der Restablation Levothyroxin. Die mittlere Dosis betrug 81,5 µg. Nach der Restablation war die Substitution bei allen Patienten notwendig und die durchschnittliche Dosis stieg nach drei Monaten signifikant auf 101,3 µg ( $p = 0,002$ ) bzw. auf 108 µg ( $p = 0,006$ ) nach 12 Monaten.

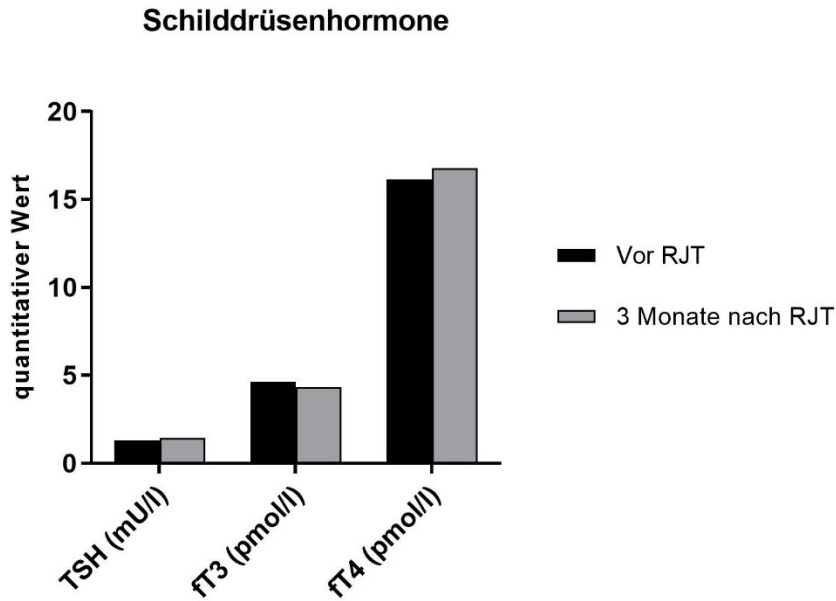


Abbildung 9: Veränderungen der Schilddrüsenhormone

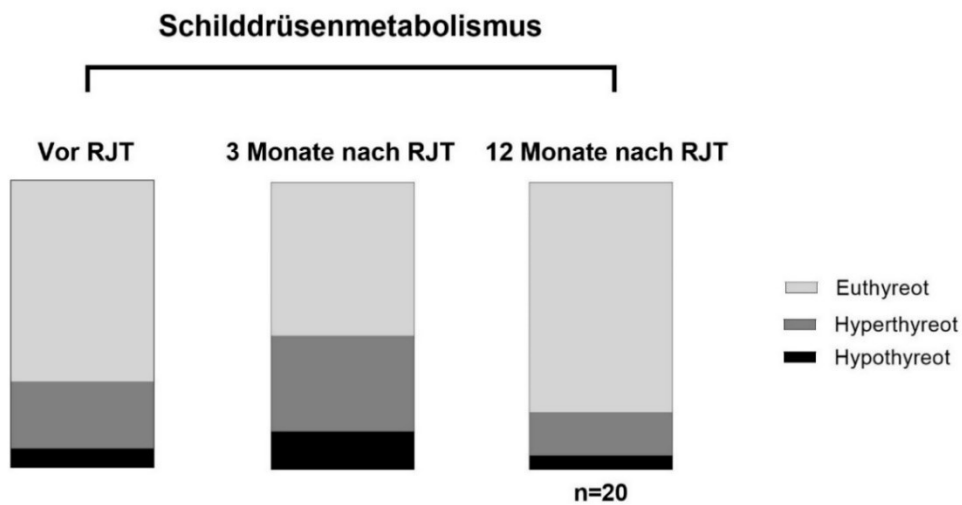


Abbildung 10: Veränderungen des Schilddrüsenmetabolismus

### 3.3.3 TRAK

Die TRAK spielen sowohl beim MB als auch bei der EO eine entscheidende Rolle. Vor RJT war bei 29 von 30 Patientin TRAK nachweisbar. In einem Fall wurde prätherapeutisch keine AK-Messung durchgeführt. In keinem Fall waren die TRAK post-therapeutisch negativ.

Im Vergleich zum Ausgangsmittelwert (19 IU/l) sanken sie nach der Therapie signifikant auf 13,4 IU/l ( $p = < 0,0001$ ) (Abb. 11).

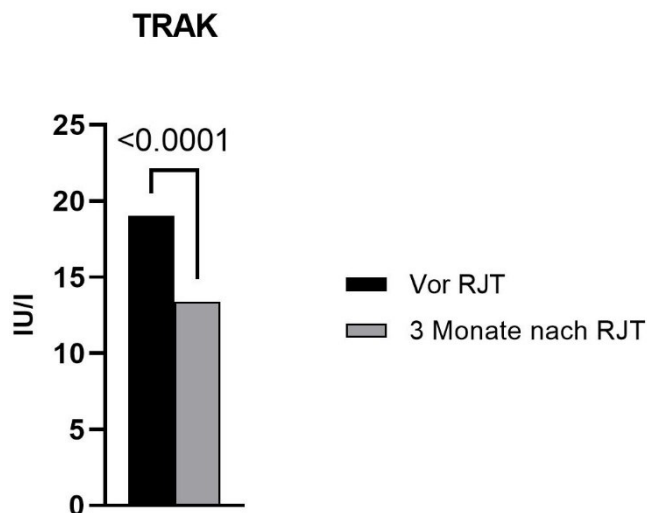


Abbildung 11: Veränderungen der TRAK

### 3.3.4 Schilddrüsenszintigraphie

#### 3.3.4.1 Tc-99m-Uptake

Vor RJT betrug die mediane Technetiumaufnahme 0,2 %. Da die Schilddrüsenszintigraphie bei der drei Monate später erfolgten Nachsorgeuntersuchung nicht zum Standard gehörte, konnten lediglich 12 Werte verglichen werden. Der Median reduzierte sich auf 0,1 % und zeigte signifikante Veränderungen ( $p = 0,04$ ).

#### 3.3.4.2 Lobus pyramidalis

In der  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat-Szintigraphie konnte vor RJT bei 50 % ein verbliebener Lobus pyramidalis nachgewiesen werden. Bei den anderen 50 % wurde der Lobus pyramidalis bereits bei der Tx vollständig entfernt. Lediglich sechs der 15 Patienten mit positivem Lobus-Befund erhielten bei der nuklearmedizinischen Nachsorgeuntersuchung eine Tc-Szintigraphie. In vier der sechs Fälle war der Lobus pyramidalis nach drei Monaten bereits nicht mehr sichtbar. Sechs Monate nach RJT waren 100% ( $n = 6$ ) ohne sichtbaren Lobus-Befund.

Abbildung 12 und 13 zeigen die Tc-Szintigraphie desselben Patienten vor und nach RJT. In Abbildung 12 ist noch eine kräftige Anreicherung des Lobus pyramidalis zu erkennen. Nach der Therapie ist diese Anreicherung vollständig verschwunden, was die Zerstörung des dortigen Gewebes verdeutlicht.

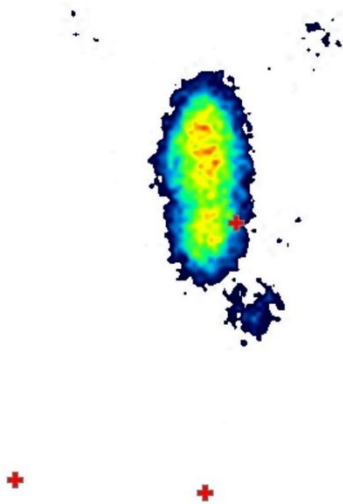


Abbildung 13: Tc-Szintigraphie vor RJT

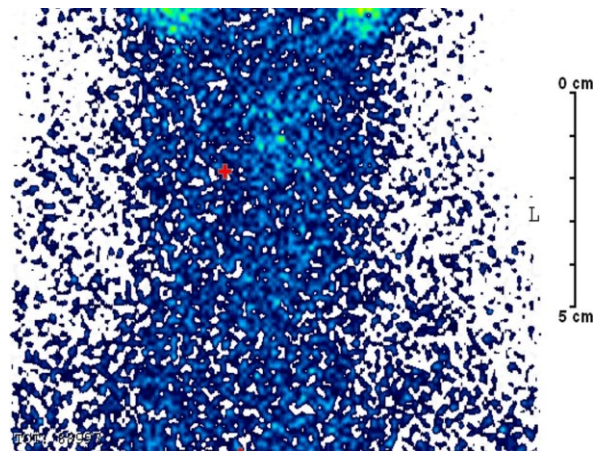


Abbildung 12: Tc-Szintigraphie nach RJT

Tabelle 8 fasst die Ergebnisse der nuklearmedizinischen Verlaufsparemeter zusammen.

	Vor RJT	3 Monate nach RJT	12 Monate nach RJT	Signifikanz
SD-Volumen (ml)	1,4±1,4	0,4±0,6		p = < 0,0001
SD-Metabolismus			(n = 20)	
Euthyreot	70 % (21)	53 % (16)	80 % (16)	
Hypothyreot	7 % (2)	13 % (4)	5 % (1)	
Hyperthyreot	23 % (7)	33 % (10)	15 % (3)	
TSH (mU/l)	0,8 [0,8-5,73]	0,8 [0,02-7,6]	0,4 [0,07-10,9]	ns
ft3 (pmol/l)	4,6 [3,9-6,7]	4,6 [2,7-6,2]		ns
ft4 (pmol/l)	15,7 [8-24]	16,4 [1,6-36,2]		ns
LT4-Dosis (µg)	81,5±42,5	101,3±26,9	108±25,77	p = 0,002/ 0,006
TRAK (IU/l)	19±14,2	13,4±14,5		p = < 0,0001
TcU (%)	0,2 [0-1,7]	0,1 [0-0,2]		p = 0,04

Tabelle 8: Ergebnisse der nuklearmedizinischen Verlaufsparemeter

## 4 DISKUSSION

In dieser retrospektiven Studie wurden Patienten identifiziert und analysiert, die eine Schilddrüsenrestablation mittels RJT nach vorangegangener Tx erhielten. Alle Patienten litten unter einer persistierend aktiven EO bei instabiler Schilddrüsenfunktion unter Morbus Basedow.

Die aktuelle Hypothese der Pathogenese der EO sieht den TSH-R als gemeinsames Antigen von MB und EO. Dementsprechend kann selbst der kleinste Rest an SD-Gewebe die Autoimmunreaktion weiter triggern. Die Zerstörung jeglichen Restgewebes könnte durch die dann fehlenden autoreaktiven T-Lymphozyten helfen die Entzündungsreaktion zu stoppen. Hierzu kommt aktuell lediglich die RJT in Frage, da sie auch Gewebe erreicht, das in der Operation zur Schonung der Nerven belassen werden muss oder ektop existiert. Die Daten dieser Studie weisen darauf hin, dass eine Restablation nicht nur der Entfernung des Restgewebes dient, sondern auch positiven Einfluss auf die Symptomatik der EO hat.

### 4.1 Studienpopulation

Obwohl am Uniklinikum Essen viele EO-Patienten betreut werden, konnte nur eine kleine Anzahl (n = 30) in diese retrospektive Studie eingeschlossen werden. Dies liegt zum Teil an den strengen Einschlusskriterien, die sicherstellen sollten, dass eine adäquate Datenqualität sowie Konformität der Untersuchungen und Therapieformen vorliegen. Daher wurden nur Patienten eingeschlossen, die sowohl in der Augenklinik als auch in der Klinik für Nuklearmedizin behandelt worden sind. Extern durchgeführte Restablationen wurden ausgeschlossen. Darüber hinaus ist die Restablation noch keine gängige Therapieform der EO und wird deshalb nur bei sonst unzureichend behandelbaren Formen durchgeführt. Die geringe Anzahl an Studienteilnehmern lässt somit keine allgemein repräsentativen Ergebnisse zu. Weitere Studien sind erforderlich, um unsere Ergebnisse zu bestätigen. Ein randomisiert-kontrolliertes Studiendesign ist empfehlenswert.

Die meisten EO-Patienten zeigen einen milden Verlauf, der keiner weiteren Therapie bedarf oder mit lokal wirkenden Medikamenten hinreichend behandelt werden kann. Des Weiteren ist der Nutzen der RJT in der Behandlung der EO noch umstritten. Einige Studien beschreiben, dass eine definitive Therapie des MB mittels

RJT zu einer Verschlechterung bzw. Entstehung der EO führen kann (Barbosa et al., 1972; Hamilton et al., 1967; Tallstedt et al., 1992). Dies ist jedoch meist nur der Fall, wenn keine begleitende Glukokortikoid-Therapie durchgeführt wird. Unter begleitender Glukokortikoid-Substitution birgt die RJT laut mehrerer Studien kein erhöhtes Risiko einer Verschlechterung bzw. Entstehung der EO. In der klinischen Praxis können trotz allem immer wieder Fälle beobachtet werden (Bartalena et al., 1998; Marcocci et al., 1992). Aus diesem Grund erhielten alle Patienten dieser Studie begleitend Prednisolon, meist in oraler Form. Nichtsdestotrotz wird die RJT zur primären definitiven Therapie des MB bei gleichzeitig vorliegender EO häufig nur bei Kontraindikationen für die medikamentöse Therapie bzw. operative Entfernung der SD (z.B. Blutbildveränderungen, reduzierter Allgemeinzustand) oder auf ausdrücklichen Patientenwunsch durchgeführt.

Alle Patienten dieser Analyse erhielten im Vorfeld eine Tx. Die operative Entfernung der SD geht nur sehr selten mit einer Verschlechterung der EO einher und bedarf keiner begleitenden Glukokortikoid-Therapie (Levitt et al., 1988; Marcocci et al., 1992; Tallstedt et al., 1992). Aufgrund der komplizierten anatomischen Lage der SD und der Notwendigkeit die benachbarten Nerven zu schonen, bleiben allerdings fast immer kleine Gewebereste zurück, die wiederum die Aktivität des MB und der EO weiter antreiben können (L.J. DeGroot et al., 1996; M. L. Dietlein, M.; Reiners, C., 2013).

Frauen erkranken deutlich häufiger am MB und auch an der EO (Prabhakar et al., 2003). Dies spiegelt das Patientengut dieser Analyse mit 90 % Frauenanteil wider. Der Altersdurchschnitt dieser Studie lag mit 52,1 Jahren genau in dem in der Literatur beschriebenen Altersgipfel der EO von 50 Jahren (Wiersinga et al., 2002). Auch das zeitgleiche Auftreten von MB und EO ( $\pm$  sechs Monate) bestätigte sich in dieser Kohorte mit im Median vier Monaten zwischen den Diagnosestellungen (Bartley et al., 1996).

In einer prospektiven Studie fanden Terwee et al. heraus, dass neben der Aktivität der EO die Krankheitsdauer eine größere Rolle im Therapieansprechen spielt als bislang angenommen. Nach einer Krankheitsdauer von über 16 Monaten sinkt die Erfolgsrate einer antientzündlichen Therapie um das Zehnfache (Terwee et al., 2005). Das Patientengut dieser Analyse wies bei Durchführung der RJT eine Krankheitsdauer von im Median 19,5 Monaten auf. Trotz der langen Erkrankungsdauer zeigten nahezu alle Patienten ein insgesamt gutes Ansprechen

auf die RJT. Selbst bei Patienten, die bereits mehrere Jahre unter der EO litten, sank die Aktivität merklich.

Die Indikation für die Durchführung der Restablation war in allen Fällen dieser Analyse eine persistierend aktive EO bei instabiler Schilddrüsenfunktion. Alle Patienten litten unter einer aktiven EO, die in nicht ausreichendem Maße auf die ophthalmologischen Therapien ansprach. Einigen Patienten diente die Restablation zusätzlich als vorbereitende Maßnahme für eine ophthalmologische OP. Ausgenommen der notfallmäßigen knöchernen Dekompression sollen die rehabilitativen Operationen (Orbita-, Augenmuskel-, Lidchirurgie) erst sechs Monate nach Inaktivierung der EO und Erreichen einer stabilen Euthyreose durchgeführt werden (Eckstein, Dekowski, et al., 2016; Eckstein et al., 2018).

Die meisten Patienten dieser Studie zeigten einen moderat-schweren Verlauf der EO. Dies unterstützt die Annahme, dass milde Verläufe keine weitere Behandlung der SD bedürfen. Nur ein Patient zeigte einen visus-bedrohenden Verlauf. Solch schwere Fälle sind selbst an großen Behandlungszentren wie dem Uniklinikum Essen selten.

Normalerweise wird eine begonnene LT4-Substitution vor der Durchführung der RJT abgesetzt, um eine möglichst hohe Aufnahme des radioaktiven Stoffes in die SD zu gewährleisten. In Fällen einer bereits bestehenden EO wird, sofern möglich, darauf verzichtet. Es ist bekannt, dass jede Abweichung eines euthyreoten Stoffwechsels zu einer Verschlechterung der Ophthalmopathie führen kann. Stattdessen bekommen die Patienten rhTSH i.m. injiziert, um das TSH exogen zu stimulieren (M. Dietlein, Grunwald, et al., 2016; Prummel et al., 1990). In der Vergangenheit wurde diskutiert, ob sich die rhTSH-Gabe negativ auf die EO auswirken könnte, da eine Reaktivierung befürchtet wurde. Moleti et al. untersuchten diese Thematik anhand von 40 Probanden und kamen zu dem Ergebnis, dass ihrer Ansicht nach keine Gefahr einer Verschlechterung bestehe (Moleti et al., 2014). In dieser Analyse erhielten 21 Patienten die Injektionen. Einer dieser Patienten zeigte im Verlauf eine Exazerbation. Er wies allerdings ein erhebliches Risikoprofil auf (ausgeprägter Nikotinabusus, instabiler Schilddrüsenmetabolismus, hohe TRAK-Titer). Ob die Beschwerdezunahme auf die rhTSH-Gabe zurückzuführen ist, kann aus heutiger Sicht nicht beurteilt werden, ist jedoch als unwahrscheinlich anzunehmen.



Einige Patienten erhielten im Beobachtungszeitraum unterstützende EO-Therapien, die den Outcome beeinflusst haben können. So war bei sechs Patienten eine zusätzliche Hochdosis-Glukokortikoid-Therapie notwendig, um die ausgeprägte Aktivität der Erkrankung zu mildern. Fünf Patienten bekamen eine Orbitaspitzenbestrahlung und zwei bedurften einer immunsuppressiven Therapie. Insgesamt wurde bei elf der 30 Patienten im Verlauf zudem eine Dekompressions- bzw. Augenmuskeloperation durchgeführt.

## **4.2 Ophthalmologische Parameter**

Neben der Analyse der nuklearmedizinischen Parameter untersucht diese Arbeit die Fragestellung, wie sich die Restablation mittels RJT auf eine bestehende EO auswirkt. Wie bereits in Kapitel 4.1 beschrieben, wird die primäre RJT als definitive Behandlung des MB eher kritisch angesehen. Mehrere Studien zeigen die Entstehung oder Progression der EO nach RJT (Bartalena et al., 1998; Tallstedt et al., 1992). Die vorübergehende Verschlechterung könnte durch einen ansteigenden TRAK-Titer nach RJT erklärbar sein. Durch die Zerstörung des SD-Gewebes wird eine hohe Anzahl an Antigenen freigesetzt, die wiederum zu einer vermehrten Bildung von Autoantikörpern führen (Atkinson et al., 1982; Laurberg et al., 2008). Dieser negative Effekt kann jedoch durch eine begleitende Glukokortikoid-Gabe meist verhindert werden (Bartalena et al., 1998; Marcocci et al., 1992). Bei den Patienten dieser Studie wurde die RJT aber nicht als primäre Therapie eingesetzt. Trotz Thyreoidektomie bestand weiterhin ein aktiver Schilddrüsenrest, der in allen Fällen zu einer persistierend aktiven EO führte. Bei solch einem aktiven Schilddrüsenrest scheint die RJT, unabhängig der Bedenken, als primäre Therapie zur Zerstörung des Schilddrüsenrests am besten geeignet zu sein. Da nur noch ein kleiner Anteil des ursprünglichen Volumens behandelt wird, ist die Anzahl der freigesetzten Antigene deutlich geringer und der konsekutive Anstieg der autoimmunologischen Aktivität kann sicherer durch Glukokortikoide abgefangen werden.

Bislang gibt es nur wenige Daten zur Auswirkung der Restablation auf die EO, da große randomisierte Studien fehlen. Der erste Bericht zu dieser Thematik stammt von Catz und Perzik aus dem Jahre 1969. In ihrer prospektiven Studie fanden sie heraus, dass sich die Restablation von verbliebenem SD-Gewebe nach Tx positiv

auf die Symptome der EO auswirkt und diese mildern (Catz et al., 1969). Damals war diese Art der Therapie noch sehr umstritten und wurde häufig kritisiert. Volpe z.B. war der Auffassung, dass zu hohe Dosen an Radiojod nötig und die Veränderungen nicht signifikant genug seien (Volpe et al., 1969). Die Restablation der SD bei EO geriet in Vergessenheit. Erst Jahrzehnte später folgten weitere Studien, die die Thematik erneut untersuchten.

#### **4.2.1 CAS und Krankheitsaktivität**

Eine aktive EO hat hohe Chancen (ca. 80 %), dass sie auf eine antientzündliche Therapie anspricht (Mourits et al., 1997). Ein Teil der Patienten bedarf aber weiterer antiinflammatorischer Therapien und/oder Maßnahmen, um eine stabile Euthyrose zu erreichen und die autoimmune Aktivität zu senken.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sich auch eine RJT zur Restablation positiv auf den CAS und somit die Aktivität auswirkt. Bei der ersten ophthalmologischen Nachuntersuchung drei Monate nach Therapie zeigte sich bereits eine signifikante Reduktion des mittleren CAS um 1,5 Punkte. Nach zwölf Monaten reduzierte sich der Wert weiter, sodass der Ausgangswert von 3,4 Punkten auf 1,3 Punkte absank. Auch die Rate an aktiven EO-Formen verminderte sich um ein Vielfaches. Von den initial 100 % an aktiven Verläufen, zeigten nach drei Monaten nur noch 11 % eine aktive EO, nach zwölf Monaten sogar nur noch 4 %. Moleti et al. kamen in einer retrospektiven Studie zu ähnlichen Ergebnissen. Anhand von 55 Teilnehmern untersuchten sie die Veränderung des CAS nach Entfernung der SD. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die RJT nach Tx effektiver ist als eine alleinige Tx. Die Restablation stabilisiert die inaktive EO und induziert häufiger einen Wandel aus einer aktiven in eine inaktive EO. In keinem Fall verschlechterte sich die EO-Symptomatik (Moleti et al., 2003).

Auch in ihrer späteren prospektiven, randomisierten Studie wurde erneut eine deutliche Reduktion des CAS nach Tx + RJT festgestellt. Der durchschnittliche CAS war signifikant niedriger als nach alleiniger Tx (1,8 vs. 3,3). Insgesamt verbesserten beide Therapiemöglichkeiten (Tx vs. Tx + RJT) die Symptome, der Kombination aus Tx und anschließender Restablation gelang dies allerdings deutlich schneller und stabiler (Moleti et al., 2014). Im Gegensatz zu diesem Studiendesign erfolgte die

Restablation bei Moleti allerdings bereits kurz nach Tx. Zudem erhielten alle Teilnehmer Glukokortikoide i.v. verabreicht.

Diese und unsere Ergebnisse könnten auf die Reduktion der Autoimmunität durch Vernichtung des aktiven Restschilddrüsengewebes zurückzuführen sein. Da keine Antigene länger zur Verfügung stehen, können keine weiteren Autoantikörper gebildet werden, die zu einer anhaltenden Inflammation im Bereich der Orbita führen würden.

## **4.2.2 Schweregrad**

### **4.2.2.1 NOSPECS**

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die RJT auch bei der Betrachtung des NOSPECS-Scores zu einer Verbesserung des mittleren Punktwertes führte. Nach drei Monaten reduzierte sich der Wert um 0,7 Punkte, nach zwölf Monaten um weitere 0,3 Punkte. In Anbetracht des maximalen Scores von 14 Punkten lässt sich jedoch feststellen, dass sich die durchschnittliche Schwere der Erkrankung zwar besserte, allerdings nur in geringem Maße. Die Quantifizierung der EO-Symptomatik soll eine bessere Prognoseabschätzung mit einer optimalen, individuellen Therapieplanung ermöglichen. Zudem dienen die Scoring-Systeme der Zusammenschau der einzelnen Befunde, die sonst nur fraktioniert betrachtet werden. Im klinischen Alltag finden die Scoring-Systeme jedoch aufgrund ihrer Komplexität eher selten Anwendung; so auch in klinischen Studien. Lediglich DeGroot wendete in einer kleinen Studie den Ophthalmopathie Index (OI) an und beschrieb eine Abnahme um ca. 50 % des Scores nach RJT (L.J. DeGroot et al., 1996). In den übrigen Studien zur Restablation bei EO werden die typischen Symptome separat betrachtet. Die nur geringen Veränderungen des Schweregrades sind vergleichbar mit den nur geringen Verbesserungen nach antiinflammatorischer Therapie. Dies ist auf die irreversiblen Umbauprozesse des Weichteilgewebes zurückzuführen, die kaum auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen. Durch Fibrose der Augenmuskeln verschlechtert sich die Augenmotilität, meist ebenfalls irreversibel. Eine Fibrose der Lidhebermuskeln kann zusätzlich noch zu einer Lidretraktion führen. Adipogenese kann einen persistierenden Exophthalmus verursachen, der bei störendem Ausmaß meist

chirurgisch therapiert werden muss. Dies ist auch bei den anderen genannten Manifestationen des Defektstadiums nötig, weshalb ein Verhindern durch eine möglichst effektive antiinflammatorische Therapie und rasches Erreichen einer Euthyreose von äußerster Dringlichkeit ist.

#### **4.2.2.2 Exophthalmus**

Bei 47 % der Patienten wurde prätherapeutisch ein Exophthalmus mit Werten  $\geq 20$  mm bzw. eine Seitendifferenz  $\geq 2$  mm festgestellt. Im Verlauf zeigte sich keine signifikante Änderung der Befunde. Die Symptomatik eines Patienten verschlechterte sich, wohingegen die übrigen der initial auffälligen Patienten leichte Verbesserungen aufwiesen bzw. einen stabilen Verlauf zeigten. Alle Patienten mit physiologischen Werten vor RJT zeigten ebenfalls einen stabilen Verlauf. Auch DeGroot konnte 1996 nur eine unbedeutende Verbesserung aufzeigen (L.J. DeGroot et al., 1996). In anderen bisherigen Studien wurde häufig eine Abnahme des Exophthalmus festgestellt. Menconi et al. beschreiben eine deutliche Verbesserung der EO-Symptome. Insbesondere der Exophthalmus sei in ihrer Studie nach der Restablation signifikant zurückgegangen. Der Effekt sei zudem ausgeprägter ausgefallen als nach alleiniger Tx. Neun Monate nach Therapie zeigten ca. 20 % der operierten Patienten eine Abnahme des Exophthalmus  $\geq 2$  mm auf mind. einem Auge. Studienteilnehmer mit anschließender Restablation verbesserten sich sogar in über 60 % (Menconi et al., 2007). Auch De Bellis bestätigte die signifikante Abnahme nach 24 Monaten (- 2,5 mm nach Tx, sowie - 2,9 mm nach Tx + RJT). Jedoch konnte sie keine Überlegenheit der Restablation im Vergleich zur alleinigen Tx nachweisen (De Bellis et al., 2012). Im Gegensatz dazu zeigten Moleti et al. zwar ebenfalls eine signifikante Reduktion nach Restablation, jedoch verschlechterte sich die Tx-Kontrollgruppe (Moleti et al., 2014). Insgesamt beschreiben alle genannten Studien eine Verbesserung des Exophthalmus nach Restablation. Die Wirkung fiel meist stärker aus, wenn die Patienten anschließend mit i.v.-Glukokortikoiden behandelt wurden. Im Gegensatz zu den erwähnten Studien waren die Patienten dieser Arbeit bereits seit längerem von der EO betroffen (19,5 Monate vs. 8,7 Monate (De Bellis) vs. 4,8 Monate (Menconi)). Die gemessenen Ausgangswerte des Exophthalmus könnten deshalb mehr auf die bereits induzierte Adipogenese als auf ödematöse Prozesse

zurückzuführen sein. Dadurch könnte auch die geringere Wirkung der Inaktivierung auf den Exophthalmus begründet sein.

#### **4.2.2.3 Bulbusmotilität**

Alle eingeschlossenen Teilnehmer dieser Studie zeigten eine Einschränkung in ihrer Augenbeweglichkeit, was auf eine Fibrose der Augenmuskeln schließen lässt. Besonders häufig sind die Hebung und die Abduktion durch Befall des M. rectus medialis und inferior beeinträchtigt (Eckstein et al., 2010). Die Patienten dieser Studie zeigten allerdings keine Häufung einer betroffenen Blickrichtung. Im gesamten Beobachtungszeitraum konnten keine wesentlichen Veränderungen der Motilität festgestellt werden. Fünf Patienten unterzogen sich im Beobachtungszeitraum einer Orbitaspitzenbestrahlung. Diese Therapie hat besonders in Kombination mit Glukokortikoiden einen positiven Effekt auf die Augenbeweglichkeit (Mourits et al., 2000; Oeverhaus et al., 2017). Doch auch bei diesen Patienten konnte keine deutliche Verbesserung ihrer Bulbusmotilität verzeichnet werden. Die Augenbeweglichkeit wurde bislang in keiner weiteren Restablations-Studie untersucht, weswegen ein direkter Vergleich nicht möglich ist.

#### **4.2.3 Weichteilsymptomatik**

Die entzündliche Weichteilsymptomatik ist charakteristisch für die aktive Form der EO. Sie umfasst neben Ober- und Unterlidödemen die Lidrötung, BH-Injektion, BH-Chemosis sowie die Karunkelschwellung. All diese Symptome werden im Weichteilsymptomatik-Score abgefragt.

Bei dem 12-Monats-Follow-up zeigte sich eine, insgesamt betrachtet, deutliche Reduktion der Weichteilsymptomatik. Die durchschnittliche Punktzahl reduzierte sich signifikant um insgesamt mehr als die Hälfte von 4,7 auf 2,1 Punkte. Die Lidödeme waren sowohl vor als auch nach RJT das häufigste Symptom, gefolgt von der BH-Injektion. Die anderen entzündlichen Veränderungen waren nur selten ausgeprägt. Prozentual gesehen konnte die Restablacion die BH-Injektion am häufigsten positiv beeinflussen (Reduktion um ca. 40 % der betroffenen Patienten). Diese Ergebnisse lassen einen positiven Einfluss der Restablacion auf die entzündliche Weichteilsymptomatik vermuten. 1995 kam DeGroot

studienunabhängig nach der Untersuchung von zwanzig Patienten zu der Meinung, dass die Restablation der erste therapeutische Schritt bei Patienten mit fortschreitender Ophthalmopathie sein sollte, noch vor Glukokortikoiden, Orbitaspitzenbestrahlung und einer Dekompression (L. J. DeGroot et al., 1995). In einer kleinen, retrospektiven Studie mit 15 Patienten bestätigte er den positiven Effekt der Restablation auf die EO, indem er wesentliche Verbesserungen der BH-Injektion und BH-Chemosis sowie eine Abnahme der Lidödeme nach Restablation dokumentierte (L.J. DeGroot et al., 1996).

Die Abnahme der Weichteilentzündung ist wahrscheinlich auf die reduzierte Autoimmunität durch Vernichtung des restlichen Schilddrüsengewebes und die damit einhergehende Reduktion der Antigene zurückzuführen. Nur bei acht der 30 Patienten dieser Analyse war eine zusätzliche antiinflammatorische bzw. immunsuppressive Therapie im Beobachtungszeitraum notwendig, um die Aktivität weiter zu mildern.

Menconi et al. veröffentlichten 2007 eine weitere prospektive, randomisierte Studie. Sie untersuchten eine Kohorte bestehend aus sechzig Patienten mit milder bis moderat-schwerer EO auf das Ansprechen einer i.v.-Glukokortikoid-Therapie nach Tx bzw. Tx+I<sup>131</sup>. Beide Gruppen zeigten nach neun Monaten ein gutes Ansprechen mit Reduzierung der Ophthalmopathie. Der Therapieerfolg in der Restablation-Gruppe war jedoch signifikant höher (Menconi et al., 2007). In einer Fortführung derselben Studie wurden die Patienten hinsichtlich des Langzeitverlaufs untersucht. Nach durchschnittlich 7,5 Jahren wiesen beide Gruppen einen ähnlichen Outcome auf. Die Zeitspanne bis zum Erreichen des bestmöglichen Ergebnisses war in der Restablations-Gruppe hingegen um einiges kürzer (Leo et al., 2012). Aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns ist ein Vergleich mit dieser Studie allerdings nicht möglich.

Zur gleichen Zeit konnte De Bellis nach einem Beobachtungszeitraum von 24 Monaten ebenfalls einen Benefit der Restablation nach Tx auf die EO feststellen. Jedoch war in ihrer Studie der Erfolg nach alleiniger Tx ohne anschließende RJT genauso hoch (De Bellis et al., 2012). De Bellis analysierte ausschließlich Patienten mit milden bzw. moderaten Verläufen, sodass auch hier ein Vergleich mit der Kohorte dieser Arbeit erschwert ist.

Die divergierenden Studienergebnisse könnten andeuten, dass nicht generell alle Patienten von einer RJT nach Tx profitieren. Bei einigen Patienten könnte die

alleinige Tx ausreichend sein. In dieser Studie wurden nur Patienten einer Restablation zugeführt, die noch eine persistierende aktive EO zeigten. Hier zeigte sich bei nahezu allen Teilnehmern ein positiver Effekt. Unserer Ansicht nach ist die Restablation daher nicht als Standardverfahren nach Tx bei EO erforderlich, sollte aber als mögliches therapeutisches Instrument bedacht werden, wenn Patienten einen instabilen SD-Metabolismus und persistierende TRAK-Titer zusammen mit einer weiterhin aktiven EO nach einer Tx zeigen.

Unter Betracht aller genannten Studien, einschließlich dieser, lässt sich zusammenfassen, dass sich die RJT insgesamt eher günstig auf die EO auswirkt. Sie scheint eine sinnvolle, unterstützende Therapie der EO zu sein. Bereits nach kurzer Zeit führt sie häufig zu einer Besserung der Symptomatik, induziert einen Wandel von aktiver in inaktive Form, begünstigt das Ansprechen auf Glukokortikoide und reduziert den weiteren Therapiebedarf der EO. Es stellt sich dar, als würde sich die Restablation besonders positiv auf die entzündliche Weichteilsymptomatik auswirken. Rehabilitativ sind hingegen meist keine wesentlichen Veränderungen festzustellen, ähnlich wie bei anderen antientzündlichen Therapien.

Auch diese Studie konnte zeigen, dass die Restablation ein sicheres Verfahren ist und zumeist ohne Verschlechterung der EO-Symptomatik einhergeht.

Bei Patienten mit instabilen EO-Verläufen bzw. einer therapieresistenten Schilddrüsendysfunktion (schwankende SD-Werte und LT4-Dosen, persistierende TRAK-Titer) sollte eine Schilddrüsenszintigraphie einen höheren Stellenwert in der Diagnostik bekommen, um mögliches Restgewebe darzustellen und infolgedessen, dieses zu abladieren.

Weitere prospektive Studien mit einer größeren Fallzahl sind unbedingt notwendig, um verlässliche Aussagen über den Erfolg der Restablation treffen zu können. Bislang findet die Restablation noch keine Erwähnung in der Behandlungsleitlinie der EUGOGO (Bartalena et al., 2021). Dies ist vermutlich auf die begrenzte Anzahl an Studien zurückzuführen. Zudem sind fast alle bisherigen Analysen unter i.v.-Glukokortikoid-Substitution durchgeführt worden, sodass sich nicht sicher sagen lässt, ob die positiven Effekte der Restablation oder der Glukokortikoid-Therapie zuzuschreiben sind. Letztere hat bereits einen hohen Stellenwert in der EO-Therapie.

Ein konkreter Vergleich der bereits existierenden Studienergebnisse mit denen dieser Analyse gestaltet sich aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns schwierig. Die Tx lag im Vergleich zu den oben genannten Studien deutlich länger zurück und wurde nicht unmittelbar vor der RJT durchgeführt. Insofern erscheint ein direkter Vergleich mit einer Tx-Kontrollgruppe nicht sinnvoll. Des Weiteren erhielten die Patienten dieser Studie lediglich eine begleitende orale Glukokortikoid-Therapie mit 30 mg Prednisolon (drei Patienten ausgenommen) und keine i.v.-Hochdosis-Therapie im unmittelbaren Anschluss an die Restablation. Ein Vergleich zwischen therapiebegleitender oraler Gabe und einer begleitenden i.v.-Hochdosis-Therapie wäre interessant. Auf diese Weise ließe sich evtl. herausfinden, ob die Verbesserung der Symptome eher der RJT oder der Hochdosis-Therapie zuzuschreiben sind.

### **4.3 Nuklearmedizinische Parameter**

#### **4.3.1 Schilddrüsenvolumen**

Die Restablation mittels RJT dient in erster Linie der Zerstörung von verbliebenem SD-Gewebe. Bei der drei Monate später erfolgten nuklearmedizinischen Nachsorgeuntersuchung konnte eine signifikante Volumenreduktion von im Mittel 1,4 ml auf 0,4 ml beobachtet werden, was den Erfolg der Therapie in diesem Hinblick bestätigt. Da die vollständige Wirkung des Radiojods jedoch erst nach bis zu sechs Monaten eintritt (Grünwald, 2008), besteht die Möglichkeit, dass das finale Ergebnis der Volumenreduktion noch ausgeprägter ausfällt.

#### **4.3.2 Schilddrüsenmetabolismus**

Die Schilddrüsenhormone zeigten im Verlauf keine signifikanten Änderungen. Da bei allen Patienten bereits im Vorfeld die SD operativ entfernt wurde, war kein ausreichender eigenständiger Metabolismus mehr möglich. Bis auf zwei Ausnahmen substituierte das komplette Kollektiv sowohl vor als auch nach RJT LT4, um einen stabilen euthyreoten SD-Stoffwechsel zu erreichen. Zwei Patienten litten prätherapeutisch unter einer Hyperthyreose, noch ausgelöst durch den MB. Nach RJT mussten auch sie Levothyroxin substituieren. Die durchschnittliche Dosis des LT4 stieg nach der Restablation signifikant um 20 µg auf 101,3 µg. Dieses



Ergebnis deutet, wie die Volumenreduktion, auf eine erfolgreiche Therapie hin. Je weniger funktionsfähiges SD-Gewebe vorhanden ist, desto größer ist der Anteil an Hormonen, der substituiert werden muss. Limitierend muss erwähnt werden, dass weitere Faktoren, die eine Erhöhung der LT4-Dosis bedingen können (z.B. Gewichtszunahme), im Rahmen dieser retrospektiven Studie nicht miterfasst wurden. Dass die Einstellung des Stoffwechsels schwierig sein kann, verdeutlicht die Anzahl der Hyper-/Hypothyreosen in dieser Studie. Trotz regelmäßiger Laboruntersuchungen waren bei Durchführung der RJT nur 70 % euthyreot. Bei der Kontrolluntersuchung drei Monate nach Ablation waren es nur noch 53 %. Es kann insgesamt bis zu sechs Wochen nach Beginn einer neuen Substitutionsdosis dauern, bis sich ein Hormongleichgewicht eingestellt hat (Wiersinga, 2001). Zudem ist die optimale Dosis von vielen Faktoren, wie z.B. dem Alter, Gewicht, Medikamenteneinnahme und Erkrankungen abhängig, die die Resorption beeinflussen oder den Bedarf erhöhen können (Gartner et al., 2008). Die optimale TSH-Einstellung wird durch die nachwirkenden Eigenschaften des Radiojods zusätzlich erschwert. Erst nach Ablauf der sechs Monate ist mit keiner weiteren Zerstörung des SD-Gewebes zu rechnen (Grünwald, 2008).

Um zu sehen, ob sich die Stoffwechsellage über einen längeren Zeitraum stabilisiert, wurden nach zwölf Monaten die Hormonwerte erneut analysiert. Dies gelang jedoch nur bei zwanzig Patienten, da die weitere Nachsorge meist beim niedergelassenen Endokrinologen erfolgt. Zu diesem Zeitpunkt hatten 80% einen euthyreoten Stoffwechsel, was für eine Stabilisierung spricht. Die Aussagekraft ist durch die geringere Anzahl der Werte gemindert.

### **4.3.3 TRAK**

Die TRAK spielen sowohl beim MB als auch bei der EO eine entscheidende Rolle. Sie binden in der SD an die TSH-R, stimulieren die Hormonproduktion und sind somit die Auslöser für die Hyperthyreose (Menconi et al., 2014). Es konnte nachgewiesen werden, dass der TSH-R auch im Orbitagewebe exprimiert wird und dort als Antigen dient. Auch hier resultiert eine komplexe Antigen-Antikörperreaktion in der TRAK-Bildung, die eine Entzündungsreaktion im retroorbitalen Binde-, Fett- und Augenmuskulgewebe auslöst (Bahn, 2015). Bei nahezu 100 % der EO Patienten sind TRAK im Serum nachweisbar (Marcocci et al., 2007). Dies bestätigte

sich bei allen Patienten dieser Kohorte. Weitere Studien zeigen eine Korrelation zwischen der Höhe der TRAK-Spiegel mit der Aktivität und Schwere der EO. Konstant erhöhte TRAK-Titer von mindestens 2-6 IU/l scheinen mit einem schwereren bzw. instabileren Verlauf der EO assoziiert zu sein (Eckstein et al., 2006; Stohr et al., 2021). In dieser Kohorte wiesen 93 % der Patienten vor RJT einen konstant erhöhten TRAK-Spiegel von über 2 IU/l (Mittelwert 19 IU/l) auf. Der schwere bzw. instabile Krankheitsverlauf trifft auf alle Patienten dieser Studie zu. Gerding et al. zeigten zudem eine Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität und der Höhe der TRAK-Titer, allerdings bei neu diagnostizierter und unbehandelter EO (Gerding et al., 2000). Da in diesem Patientengut die RJT erst im Median 19 Monate nach Diagnostizierung der EO durchgeführt wurde, ist die Annahme nicht auf diese Kohorte übertragbar. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Höhe der TRAK und der Schwere der Erkrankung. So wies z.B. der Patient mit einem visusbedrohenden Verlauf einen unterdurchschnittlich hohen Titer (6,1 IU/l) auf. Der Großteil der Patienten (n = 18) zeigte nach RJT niedrigere AK-Titer. Vier Patienten wiesen sowohl vor als auch nach der Restablation TRAK-Titer über dem messbaren Referenzbereich von 40 IU/l auf, sodass unklar ist, ob und inwieweit sich die Werte verändert haben. Auch nach erfolgreicher Restablation war somit weiterhin eine autoimmunologische Aktivität nachweisbar.

#### **4.3.4 Schilddrüsenszintigraphie**

##### **4.3.4.1 Tc-99m-Uptake**

Zur Therapieplanung wurde im Rahmen der Voruntersuchung bei allen Patienten eine Tc-Szintigraphie durchgeführt. Der Tc-Uptake korreliert mit der Größe der SD, wird aber auch von weiteren Faktoren beeinflusst. Zu einer verminderten Aufnahme führen z.B. ein erniedrigtes TSH sowie die LT4-Substitution. Auf der anderen Seite erhöht sich die Aufnahme bei hyperthyreoten Stoffwechsellagen, wie beim MB (Kuwert, 2008). Das Patientengut dieser Studie wies nur noch einen kleinen Anteil an Restgewebe auf und substituierte aus diesem Grund LT4. Diese beiden Punkte erklären den niedrigen durchschnittlichen Uptake vor RJT von 0,4 % (Normbereich 0,5 – 2 % bei normal großer SD und ausreichendem Jodidangebot) (Kuwert, 2008). Da nach der Therapie das SD-

Volumen sank und die Levothyroxin-Dosis stieg, reduzierte sich auch der durchschnittliche Uptake weiter auf 0,1 %. Dies spiegelt auch die erfolgreiche Zerstörung des SD-Restgewebes wider.

#### **4.3.4.2 Lobus pyramidalis**

Im prästationären Tc-Szintigramm wurde in der Hälfte der Fälle ein Lobus pyramidalis dargestellt. Hierbei handelt es sich um ein embryologisches Überbleibsel des Ductus Thyreoglossus. Dieser Fortsatz aus Schilddrüsengewebe steigt meist vom Isthmus oder einem SD-Lappen auf und ist bei ca. der Hälfte der Menschen zu finden (Braun et al., 2007; Kuwert, 2008). Der Wert weist jedoch große Schwankungen auf und variiert je nach anatomischer Studie zwischen 15-75 % (Geraci et al., 2008). Normalerweise wird der Lobus pyramidalis in der Szintigraphie nicht abgebildet. Beim MB führt die Stimulation sämtlicher funktionsfähiger Thyreozyten durch die TRAK jedoch zur Tc-Mehranreicherung. Dies führt dazu, dass auch kleine SD-Anteile, Gewebereste oder der Lobus pyramidalis szintigraphisch nachweisbar werden (Kuwert, 2008). Da der Lobus pyramidalis jedoch auch beim MB nicht immer verlässlich dargestellt wird, ist es umso wichtiger die zervikale Region während der Tx sehr genau auf SD-Gewebe zu untersuchen (Braun et al., 2007). Auch in dieser Kohorte konnte nach chirurgischer Entfernung der SD in der Hälfte der Fälle noch ein Lobus pyramidalis szintigraphisch gezeigt werden. Dies unterstützt die Annahme, dass er während der OP häufig übersehen oder zur Schonung nervaler Strukturen absichtlich belassen wird und anschließend sowohl den MB als auch die EO weiter triggern kann.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die RJT bei allen Studienteilnehmern in Hinblick auf die Veränderungen der SD erfolgreich war. Sie führte bei den meisten Patienten zur Zerstörung eines Großteils des Restgewebes. In sechs von 30 Fällen war bei der nuklearmedizinischen Nachsorgeuntersuchung kein SD-Gewebe mehr nachweisbar. Da zu diesem Zeitpunkt das Radiojod noch nicht seine endgültige Wirkung entfaltet hatte, besteht die Möglichkeit, dass auch bei den übrigen Patienten eine höhergradige Verkleinerung eingetreten ist. Eine erneute nuklearmedizinische Kontrolle nach zwölf Monaten wäre wünschenswert gewesen,

um das gesamte Ausmaß des Therapieerfolges analysieren zu können. Dies sollte bei zukünftigen prospektiven Studien beachtet werden.

Die Einstellung des SD-Stoffwechsels erfordert besonders in den ersten sechs Monaten nach Ablation engmaschigere TSH-Kontrollen. Jede Abweichung eines stabilen Metabolismus in Form einer Hyper-/Hypothyreose ist aufgrund einer möglichen Verschlechterung der EO dringend zu vermeiden.

Auf die Anzahl der TRAK hat sich die Durchführung der RJT ebenfalls positiv ausgewirkt. Es kam zu einem signifikanten Abfall der Titer, was für eine verminderte autoimmunologische Aktivität spricht. Da einige Patienten im Beobachtungszeitraum jedoch zusätzliche antiinflammatorische und immunsuppressive EO-Therapien erhielten, lässt sich mit dieser Analyse nicht sicher feststellen, ob der Abfall der AK-Titer ausschließlich der RJT oder aber zum Teil der Kombination mit den adjuvanten Maßnahmen zuzuschreiben ist.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Behandlung der moderat-schweren oder gar visus-bedrohenden endokrinen Orbitopathie gestaltet sich häufig schwierig und langwierig. Neben strikter Rauchabstinenz gilt eine stabile Euthyreose als Basis jeglicher immunsuppressiven oder chirurgischen Therapie. Häufig ist zur Behandlung des meist vorangehenden Morbus Basedow eine Thyreoidektomie indiziert. Bleibt jedoch ein aktiver Schilddrüsenrest bestehen, können die verbliebenen Thyreozyten die Autoimmunreaktion weiterhin triggern und den Schilddrüsenmetabolismus als auch die retroorbitale Entzündungsreaktion negativ beeinflussen.

In dieser Arbeit wurden die Daten von dreißig Patienten retrospektiv ausgewertet, die im Zeitraum von Januar 2008 bis Oktober 2020 eine Radiojodtherapie zur Schilddrüsenrestablation bei persistierend aktiver endokriner Orbitopathie bei Morbus Basedow erhielten. Ziel der Analyse war es, insbesondere den Therapieerfolg hinsichtlich des Verlaufs der endokrinen Orbitopathie zu untersuchen. Der Status sowie die Schwere der Erkrankung wurden anhand des ophthalmologischen Befundes, des Exophthalmus und der Bulbusmotilität beurteilt. Die Aktivität wurde mittels Clinical Activity Score ermittelt.

Die nuklearmedizinischen Untersuchungen umfassten neben der Anamnese die Sonographie, Szintigraphie, Schilddrüsenhormon- und Antikörperbestimmung. Mittels Radiojodtherapie konnte der aktive Schilddrüsenrest bei allen Patienten unschädlich gemacht werden. Sowohl das durchschnittliche Schilddrüsenvolumen, der Technetiumuptake als auch die Antikörper sanken signifikant. Die Stoffwechselsituation war posttherapeutisch oft noch schwankend, sodass häufigere Hormonbestimmungen sinnvoll sind. Bei Betrachtung der endokrinen Orbitopathie zeigte sich meist eine Inaktivierung der Erkrankung und ein Rückgang der Weichteilsymptomatik. Auf die Schwere der Erkrankung, den Exophthalmus und die Bulbusmotilität hatte die Restablation nur unwesentliche Auswirkungen. Dies entspricht dem typischen Status der Defektheilung nach Inaktivierung.

Zusammenfassend scheint die Schilddrüsenrestablation eine effektive Behandlung für persistierend aktive Verläufe der endokrinen Orbitopathie zu sein. Bei Verdacht auf eine aktive Restschilddrüse sollte immer eine Szintigraphie durchgeführt werden, um eine effektive Therapie einleiten zu können und die Progredienz der Erkrankung zu verhindern.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Alesina, P. F., Singaporewalla, R. M., Eckstein, A., Lahner, H., Walz, M. K. (2011). Is minimally invasive, video-assisted thyroidectomy feasible in Graves' disease? *Surgery* 149, 556-560.
2. Atkinson, S., McGregor, A. M., Kendall-Taylor, P., Peterson, M. M., Smith, B. R. (1982). Effect of radioiodine on stimulatory activity of Graves' immunoglobulins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 16, 537-543.
3. Bahn, R. S. (2010). Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 362, 726-738.
4. Bahn, R. S. (2015). Current Insights into the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *Horm Metab Res* 47, 773-778.
5. Bahn, R. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Garber, J. R., Greenlee, M. C., Klein, I., Laurberg, P., McDougall, I. R., Montori, V. M., Rivkees, S. A., Ross, D. S., Sosa, J. A., Stan, M. N., American Thyroid, A., American Association of Clinical, E. (2011). Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 17, 456-520.
6. Bahn, R. S., Heufelder, A. E. (1993). Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 329, 1468-1475.
7. Barbosa, J., Wong, E., Doe, R. P. (1972). Ophthalmopathy of Graves' disease. Outcome after treatment with radioactive iodine, surgery, or antithyroid drugs. *Arch Intern Med* 130, 111-113.
8. Bartalena, L., Baldeschi, L., Boboridis, K., Eckstein, A., Kahaly, G. J., Marcocci, C., Perros, P., Salvi, M., Wiersinga, W. M., European Group on Graves, O. (2016). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 5, 9-26.
9. Bartalena, L., Kahaly, G. J., Baldeschi, L., Dayan, C. M., Eckstein, A., Marcocci, C., Marino, M., Vaidya, B., Wiersinga, W. M., dagger, E. (2021). The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 185, G43-G67.
10. Bartalena, L., Marcocci, C., Bogazzi, F., Manetti, L., Tanda, M. L., Dell'Unto, E., Bruno-Bossio, G., Nardi, M., Bartolomei, M. P., Lepri, A., Rossi, G., Martino, E., Pinchera, A. (1998). Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 338, 73-78.

11. Bartalena, L., Marcocci, C., Tanda, M. L., Piantanida, E., Lai, A., Marino, M., Pinchera, A. (2005). An update on medical management of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 28, 469-478.
12. Bartalena, L., Tanda, M. L., Bogazzi, F., Piantanida, E., Lai, A., Martino, E. (2005). An update on the pharmacological management of hyperthyroidism due to Graves' disease. *Expert Opin Pharmacother* 6, 851-861.
13. Bartley, G. B., Fatourechi, V., Kadrmas, E. F., Jacobsen, S. J., Ilstrup, D. M., Garrity, J. A., Gorman, C. A. (1996). Chronology of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 121, 426-434.
14. Bonnema, S. J., Hegedus, L. (2012). Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev* 33, 920-980.
15. Brand, O. J., Gough, S. C. (2010). Genetics of thyroid autoimmunity and the role of the TSHR. *Mol Cell Endocrinol* 322, 135-143.
16. Braun, E. M., Windisch, G., Wolf, G., Hausleitner, L., Anderhuber, F. (2007). The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surg Radiol Anat* 29, 21-27.
17. Brix, T. H., Kyvik, K. O., Christensen, K., Hegedus, L. (2001). Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 930-934.
18. Burch, H. B., Wartofsky, L. (1993). Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 14, 747-793.
19. Catz, B., Perzik, S. L. (1969). Total thyroidectomy in the management of thyrotoxic and euthyroid Graves' disease. *Am J Surg* 118, 434-439.
20. Cooper, D. S. (2003). Hyperthyroidism. *Lancet* 362, 459-468.
21. Davies, T. F., Andersen, S., Latif, R., Nagayama, Y., Barbesino, G., Brito, M., Eckstein, A. K., Stagnaro-Green, A., Kahaly, G. J. (2020). Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers* 6, 52.
22. De Bellis, A., Conzo, G., Cennamo, G., Pane, E., Bellastella, G., Colella, C., Iacovo, A. D., Paglionico, V. A., Sinisi, A. A., Wall, J. R., Bizzarro, A., Bellastella, A. (2012). Time course of Graves' ophthalmopathy after total thyroidectomy alone or followed by radioiodine therapy: a 2-year longitudinal study. *Endocrine* 41, 320-326.
23. De Leo, S., Lee, S. Y., Braverman, L. E. (2016). Hyperthyroidism. *Lancet* 388, 906-918.
24. DeGroot, L. J. (1997). Radioiodine and the immune system. *Thyroid* 7, 259-264.

25. DeGroot, L. J., Benjasuratwong, Y. (1996). Evaluation of thyroid ablative therapy for ophthalmopathy of Graves' disease. *Orbit* 15, 187-196.
26. DeGroot, L. J., Gorman, C. A., Pinchera, A., Bartalena, L., Marcocci, C., Wiersinga, W. M., Prummel, M. F., Wartofsky, L., Marocci, C. (1995). Therapeutic controversies. Retro-orbital radiation and radioactive iodide ablation of the thyroid may be good for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 80, 339-340.
27. Dietlein, M., Dressler, J., Eschner, W., Lassmann, M., Leisner, B., Reiners, C., Schicha, H., Deutsche Gesellschaft für, N., Deutsche Gesellschaft für Medizinische, P. (2007). [Procedure guideline for radioiodine test (Version 3)]. *Nuklearmedizin* 46, 198-202.
28. Dietlein, M., Eschner, W., Grunwald, F., Lassmann, M., Verburg, F. A., Luster, M. (2016). [Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Version 4]. *Nuklearmedizin* 55, 77-89.
29. Dietlein, M., Grunwald, F., Schmidt, M., Schneider, P., Verburg, F. A., Luster, M. (2016). [Radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 5). German Guideline]. *Nuklearmedizin* 55, 213-220.
30. Dietlein, M. L., M.; Reiners, C. (2013). Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: Behandlungskorridore und interdisziplinäre Konzepte. *Thieme-Refresher Onkologie Update 2013/2014*, R1-R32.
31. Douglas, R. S., Kahaly, G. J., Patel, A., Sile, S., Thompson, E. H. Z., Perdok, R., Fleming, J. C., Fowler, B. T., Marcocci, C., Marino, M., Antonelli, A., Dailey, R., Harris, G. J., Eckstein, A., Schiffman, J., Tang, R., Nelson, C., Salvi, M., Wester, S., Sherman, J. W., Vescio, T., Holt, R. J., Smith, T. J. (2020). Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med* 382, 341-352.
32. Dralle, H., Sekulla, C. (2004). [Morbidity after subtotal and total thyroidectomy in patients with Graves' disease: the basis for decision-making regarding surgical indication and extent of resection]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 98 Suppl 5, 45-53.
33. Eckstein, A., Dekowski, D., Fuhrer-Sakel, D., Berchner-Pfannschmidt, U., Esser, J. (2016). [Graves' ophthalmopathy]. *Ophthalmologie* 113, 349-364.
34. Eckstein, A., Esser, J. (2010). [Graves' ophthalmopathy]. *Internist (Berl)* 51, 584, 586-588, 590-582, passim.
35. Eckstein, A., Esser, J., Mattheis, S., Berchner-Pfannschmidt, U. (2016). [Graves' Orbitopathy]. *Klin Monbl Augenheilkd* 233, 1385-1407.



36. Eckstein, A., Esser, J., Oeverhaus, M., Saeed, P., Jellema, H. M. (2018). Surgical Treatment of Diplopia in Graves Orbitopathy Patients. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 34, S75-S84.
37. Eckstein, A., Mann, K., Kahaly, G. J., Grussendorf, M., Reiners, C., Feldkamp, J., Quadbeck, B., Bockisch, A., Schott, M. (2009). [Role of TSH receptor autoantibodies for the diagnosis of Graves' disease and for the prediction of the course of hyperthyroidism and ophthalmopathy. Recommendations of the Thyroid Section of the German Society of Endocrinology]. *Med Klin (Munich)* 104, 343-348.
38. Eckstein, A., Plicht, M., Lax, H., Neuhauser, M., Mann, K., Lederbogen, S., Heckmann, C., Esser, J., Morgenthaler, N. G. (2006). Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 3464-3470.
39. Gartner, R., Reincke, M. (2008). [Substitution of thyroid hormones]. *Internist (Berl)* 49, 538, 540-534.
40. Geraci, G., Pisello, F., Li Volsi, F., Modica, G., Sciume, C. (2008). The importance of pyramidal lobe in thyroid surgery. *G Chir* 29, 479-482.
41. Gerding, M. N., van der Meer, J. W., Broenink, M., Bakker, O., Wiersinga, W. M., Prummel, M. F. (2000). Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52, 267-271.
42. Girgis, C. M., Champion, B. L., Wall, J. R. (2011). Current concepts in graves' disease. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2, 135-144.
43. Grünwald, F. M., C. (2008). Radioiodtherapie. In: T. H. Krause, U.; Grünwald, F.; Kuwert, T. (Ed.): *Nuklearmedizin*. S. 379-400: Stuttgart, New York
44. Hamilton, R. D., Mayberry, W. E., McConahey, W. M., Hanson, K. C. (1967). Ophthalmopathy of Graves' disease: a comparison between patients treated surgically and patients treated with radioiodide. *Mayo Clin Proc* 42, 812-818.
45. Jankovic, S. M., Radosavljevic, V. R., Marinkovic, J. M. (1997). Risk factors for Graves' disease. *Eur J Epidemiol* 13, 15-18.
46. Kahaly, G. J., Bartalena, L., Hegedus, L., Leenhardt, L., Poppe, K., Pearce, S. H. (2018). 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 7, 167-186.
47. Kobe, C., Eschner, W., Wild, M., Rahlff, I., Sudbrock, F., Schmidt, M., Dietlein, M., Schicha, H. (2010). Radioiodine therapy of benign thyroid disorders: what are the effective thyroidal half-life and uptake of <sup>131</sup>I? *Nucl Med Commun* 31, 201-205.

48. Krieger, C. C., Neumann, S., Place, R. F., Marcus-Samuels, B., Gershengorn, M. C. (2015). Bidirectional TSH and IGF-1 receptor cross talk mediates stimulation of hyaluronan secretion by Graves' disease immunoglobins. *J Clin Endocrinol Metab* 100, 1071-1077.
49. Krieger, C. C., Place, R. F., Bevilacqua, C., Marcus-Samuels, B., Abel, B. S., Skarulis, M. C., Kahaly, G. J., Neumann, S., Gershengorn, M. C. (2016). TSH/IGF-1 Receptor Cross Talk in Graves' Ophthalmopathy Pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 101, 2340-2347.
50. Kuwert, F. (2008). Endokrine Organe. In: T. H. Krause, U.; Grünwald, F.; Kuwert, T. (Ed.): Nuklearmedizin. Vol. 4, S. 109-136: Stuttgart, New York
51. Laurberg, P., Wallin, G., Tallstedt, L., Abraham-Nordling, M., Lundell, G., Topping, O. (2008). TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 158, 69-75.
52. Leo, M., Marcocci, C., Pinchera, A., Nardi, M., Megna, L., Rocchi, R., Latrofa, F., Altea, M. A., Mazzi, B., Sisti, E., Profilo, M. A., Marino, M. (2012). Outcome of Graves' orbitopathy after total thyroid ablation and glucocorticoid treatment: follow-up of a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 97, E44-48.
53. Leslie, W. D., Ward, L., Salamon, E. A., Ludwig, S., Rowe, R. C., Cowden, E. A. (2003). A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 978-983.
54. Levitt, M. D., Edis, A. J., Agnello, R., McCormick, C. C. (1988). The effect of subtotal thyroidectomy on Graves' ophthalmopathy. *World J Surg* 12, 593-597.
55. Manji, N., Carr-Smith, J. D., Boelaert, K., Allahabadia, A., Armitage, M., Chatterjee, V. K., Lazarus, J. H., Pearce, S. H., Vaidya, B., Gough, S. C., Franklyn, J. A. (2006). Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 4873-4880.
56. Marcocci, C., Bartalena, L., Bogazzi, F., Bruno-Bossio, G., Pinchera, A. (1992). Relationship between Graves' ophthalmopathy and type of treatment of Graves' hyperthyroidism. *Thyroid* 2, 171-178.
57. Marcocci, C., Bartalena, L., Bogazzi, F., Bruno-Bossio, G., Tanda, M. L., Manetti, L., Dell'Unto, E., Pinchera, A. (1996). Radioiodine and thyroid-associated ophthalmopathy. *Orbit* 15:3, 197-203.
58. Marcocci, C., Kahaly, G. J., Krassas, G. E., Bartalena, L., Prummel, M., Stahl, M., Altea, M. A., Nardi, M., Pitz, S., Boboridis, K., Sivelli, P., von Arx, G., Mourits, M. P., Baldeschi, L., Bencivelli, W., Wiersinga, W., European Group on Graves, O. (2011). Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 364, 1920-1931.

59. Marcocci, C., Pinchera, A., Marino, M. (2007). A treatment strategy for Graves' orbitopathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3, 430-436.
60. Menconi, F., Marcocci, C., Marino, M. (2014). Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev* 13, 398-402.
61. Menconi, F., Marino, M., Pinchera, A., Rocchi, R., Mazzi, B., Nardi, M., Bartalena, L., Marcocci, C. (2007). Effects of total thyroid ablation versus near-total thyroidectomy alone on mild to moderate Graves' orbitopathy treated with intravenous glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 92, 1653-1658.
62. Moleti, M., Mattina, F., Salamone, I., Violi, M. A., Nucera, C., Baldari, S., Lo Schiavo, M. G., Regalbuto, C., Trimarchi, F., Vermiglio, F. (2003). Effects of thyroidectomy alone or followed by radioiodine ablation of thyroid remnants on the outcome of graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 13, 653-658.
63. Moleti, M., Violi, M. A., Montanini, D., Trombetta, C., Di Bella, B., Sturniolo, G., Presti, S., Alibrandi, A., Campenni, A., Baldari, S., Trimarchi, F., Vermiglio, F. (2014). Radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after treatment with recombinant human TSH (rhTSH) in patients with moderate-to-severe graves' orbitopathy (GO): a prospective, randomized, single-blind clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 99, 1783-1789.
64. Morshed, S. A., Davies, T. F. (2015). Graves' Disease Mechanisms: The Role of Stimulating, Blocking, and Cleavage Region TSH Receptor Antibodies. *Horm Metab Res* 47, 727-734.
65. Mourits, M. P., Prummel, M. F., Wiersinga, W. M., Koornneef, L. (1997). Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 47, 9-14.
66. Mourits, M. P., van Kempen-Harteveld, M. L., Garcia, M. B., Koppeschaar, H. P., Tick, L., Terwee, C. B. (2000). Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 355, 1505-1509.
67. North, V. S., Freitag, S. K. (2019). A Review of Imaging Modalities in Thyroid-associated Orbitopathy. *Int Ophthalmol Clin* 59, 81-93.
68. Oeverhaus, M., Koenen, J., Bechrakis, N., Stohr, M., Herrmann, K., Fendler, W. P., Eckstein, A., Weber, M. (2022). Radioiodine ablation of thyroid remnants in patients with Graves' orbitopathy. *J Nucl Med*. Online-Publikation; <https://jnm.snmjournals.org/content/early/2022/11/23/jnumed.122.264660>
69. Oeverhaus, M., Stohr, M., Moller, L., Fuhrer, D., Eckstein, A. (2021). Graves' Orbitopathy: Current Concepts for Medical Treatment. *Klin Monbl Augenheilkd* 238, 24-32.

70. Oeverhaus, M., Witteler, T., Lax, H., Esser, J., Fuhrer, D., Eckstein, A. (2017). Combination Therapy of Intravenous Steroids and Orbital Irradiation is More Effective Than Intravenous Steroids Alone in Patients with Graves' Orbitopathy. *Horm Metab Res* 49, 739-747.
71. Orgiazzi, J., Madec, A. M. (2002). Reduction of the risk of relapse after withdrawal of medical therapy for Graves' disease. *Thyroid* 12, 849-853.
72. Perros, P., Hegedus, L., Bartalena, L., Marcocci, C., Kahaly, G. J., Baldeschi, L., Salvi, M., Lazarus, J. H., Eckstein, A., Pitz, S., Boboridis, K., Anagnostis, P., Ayvaz, G., Boschi, A., Brix, T. H., Curro, N., Konuk, O., Marino, M., Mitchell, A. L., Stankovic, B., Toruner, F. B., von Arx, G., Zarkovic, M., Wiersinga, W. M. (2017). Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis* 12, 72.
73. Perros, P., Zarkovic, M., Azzolini, C., Ayvaz, G., Baldeschi, L., Bartalena, L., Boschi, A., Bournaud, C., Brix, T. H., Covelli, D., Ciric, S., Daumerie, C., Eckstein, A., Fichter, N., Fuhrer, D., Hegedus, L., Kahaly, G. J., Konuk, O., Lareida, J., Lazarus, J., Leo, M., Mathiopoulou, L., Menconi, F., Morris, D., Okosieme, O., Orgiazzi, J., Pitz, S., Salvi, M., Vardanian-Vartin, C., Wiersinga, W., Bernard, M., Clarke, L., Curro, N., Dayan, C., Dickinson, J., Knezevic, M., Lane, C., Marcocci, C., Marino, M., Moller, L., Nardi, M., Neoh, C., Pearce, S., von Arx, G., Toruner, F. B. (2015). PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *Br J Ophthalmol* 99, 1531-1535.
74. Ponto, K. A., Pitz, S., Pfeiffer, N., Hommel, G., Weber, M. M., Kahaly, G. J. (2009). Quality of life and occupational disability in endocrine orbitopathy. *Dtsch Arztebl Int* 106, 283-289.
75. Prabhakar, B. S., Bahn, R. S., Smith, T. J. (2003). Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 24, 802-835.
76. Prummel, M. F., Wiersinga, W. M., Mourits, M. P., Koornneef, L., Berghout, A., van der Gaag, R. (1990). Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med* 150, 1098-1101.
77. Sawin, C. T., Becker, D. V. (1997). Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid* 7, 163-176.
78. Schaffler, A. (2010). Hormone replacement after thyroid and parathyroid surgery. *Dtsch Arztebl Int* 107, 827-834.
79. Seegenschmiedt, M. H., Keilholz, L., Gusek-Schneider, G., Barth, S., Hensen, J., Wolf, F., Naumann, G. O., Sauer, R. (1998). [Endocrine orbitopathy: comparison of the long-term result and classification after radiotherapy]. *Strahlenther Onkol* 174, 449-456.

80. Shan, S. J., Douglas, R. S. (2014). The pathophysiology of thyroid eye disease. *J Neuroophthalmol* 34, 177-185.
81. Stohr, M., Oeverhaus, M., Lytton, S. D., Horstmann, M., Zwanziger, D., Moller, L., Stark, A., Fuhrer-Sakel, D., Bechrakis, N., Berchner-Pfannschmidt, U., Banga, J. P., Philipp, S., Eckstein, A. (2021). Predicting the Course of Graves' Orbitopathy Using Serially Measured TSH-Receptor Autoantibodies by Automated Binding Immunoassays and the Functional Bioassay. *Horm Metab Res* 53, 435-443.
82. Tallstedt, L., Lundell, G. (1997). Radioiodine treatment, ablation, and ophthalmopathy: a balanced perspective. *Thyroid* 7, 241-245.
83. Tallstedt, L., Lundell, G., Topping, O., Wallin, G., Ljunggren, J. G., Blomgren, H., Taube, A. (1992). Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 326, 1733-1738.
84. Terwee, C. B., Prummel, M. F., Gerding, M. N., Kahaly, G. J., Dekker, F. W., Wiersinga, W. M. (2005). Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62, 145-155.
85. Tomer, Y., Huber, A. (2009). The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun* 32, 231-239.
86. Tsui, S., Naik, V., Hoa, N., Hwang, C. J., Afifiyan, N. F., Sinha Hikim, A., Gianoukakis, A. G., Douglas, R. S., Smith, T. J. (2008). Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *J Immunol* 181, 4397-4405.
87. Vitti, P., Rago, T., Chiovato, L., Pallini, S., Santini, F., Fiore, E., Rocchi, R., Martino, E., Pinchera, A. (1997). Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 7, 369-375.
88. Volpe, R., Desbarats-Schonbaum, M. L., Schonbaum, E., Row, V. V., Ezrin, C. (1969). The effect of radioablation of the thyroid gland in Graves' disease with high levels of long-acting thyroid stimulator (LATS). *Am J Med* 46, 217-226.
89. Von Basedow, C. A. (1840). Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. *Wochenschr Ges Heilk* 13, 197-228.
90. Weber, M., Deuschl, C., Bechrakis, N. E., Herrmann, K., Eckstein, A., Binse, I., Oeverhaus, M. (2021). 18F-FDG -PET/MRI in patients with Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (Submitted)
91. Weetman, A. P. (2000). Graves' disease. *N Engl J Med* 343, 1236-1248.

92. Werner, S. C. (1969). Classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 68, 646-648.
93. Wiersinga, W. M. (2001). Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res* 56 Suppl 1, 74-81.
94. Wiersinga, W. M. (2005). The philosophy of Graves' ophthalmopathy. *Orbit* 24, 165-171.
95. Wiersinga, W. M., Bartalena, L. (2002). Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 12, 855-860.
96. Wilhelm, S. M., McHenry, C. R. (2010). Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States. *World J Surg* 34, 1261-1264.

## Anhang

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
A	Aktivität
Abb.	Abbildung
AK	Antikörper
ATA	American Thyroid Association
BH	Bindehaut
CAS	Clinical Activity Score
CT	Computertomogramm
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EO	Endokrine Orbitopathie
et al.	und andere
EUGOGO	European Group on Graves' Orbitopathy
ft3	freies Trijodthyronin im Serum
ft4	freies Thyroxin im Serum
g	Masse
Gy	Gray
h	Stunden
I <sup>131</sup>	radioaktives Jod-Isotop <sup>131</sup>
IGF1-R	Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor-1-Rezeptor
i.m.	intramuskulär
IU/l	International Units per liter
i.v.	intravenös
Jh.	Jahrhundert
KG	Körpergewicht
LT4	Levothyroxin
M.	Musculus
Max.	Maximal
mg	Milligramm
MB	Morbus Basedow
MBq	Megabecquerel

mU/l	Milli-Unit/Liter
n	Stichprobengröße
NOSPECS	Schema zur Schweregradeinteilung der endokrinen Orbitopathie
OF	orbitale Fibroblasten
OI	Ophthalmopathie Index
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PET-CT	Kombination aus Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie
PET-MRT	Kombination aus Positronen-Emissions-Tomographie und Magnetresonanztomographie
pmol/l	Pikkomol/Liter
R	Rezeptor
RJT	Radiojodtherapie
ROI	Region of interest
SD	Schilddrüse
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
Tc	Technetium
Tc-99m	<sup>99m</sup> Technetium
TcU	<sup>99m</sup> Technetium-Uptake
t <sup>1/2</sup> <sub>eff.</sub>	effektive Halbwertszeit
TRAK	Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TSH-R	Thyreotropin-Rezeptor
Tx	Thyreoidektomie
VISA	Vision-Inflammation-Strabismus-Appearance



## 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schweregrade der EO (Eckstein et al., 2016).....	14
Abbildung 2: Standardisierter ophthalmologischer Untersuchungsbogen .....	25
Abbildung 3: Standardisierter nuklearmedizinischer Untersuchungsbogen Seite 1 .....	30
Abbildung 4: Standardisierter nuklearmedizinischer Untersuchungsbogen Seite 2 .....	31
Abbildung 5: Veränderungen der EO-Aktivität .....	37
Abbildung 6: Veränderungen der Weichteilsymptomatik .....	39
Abbildung 7: Veränderung der EO-Scores.....	40
Abbildung 8: Veränderungen des Schilddrüsenvolumens .....	41
Abbildung 9: Veränderungen der Schilddrüsenhormone .....	43
Abbildung 10: Veränderungen des Schilddrüsenmetabolismus .....	43
Abbildung 11: Veränderungen der TRAK.....	44
Abbildung 12: Tc-Szintigraphie vor RJT.....	45
Abbildung 13: Tc-Szintigraphie nach RJT.....	45

### 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Symptome (modifiziert nach Eckstein et al., 2016) .....	12
Tabelle 2: Schweregradeinteilung der EO (Eckstein et al., 2016) .....	14
Tabelle 3: Clinical Activity Score (CAS) (Eckstein, Esser, 2010).....	23
Tabelle 4: Modified NOSPECS-Score zur Einstufung des EO-Schweregrades (Eckstein et al., 2006).....	24
Tabelle 5: Spezifische Parameter der RJT .....	33
Tabelle 6: Patientencharakteristika vor RJT .....	35
Tabelle 7: Zusammenfassung der ophthalmologischen Veränderungen .....	40
Tabelle 8: Ergebnisse der nuklearmedizinischen Verlaufsparemeter.....	45

## **7 DANKSAGUNG**

Mein aufrichtiger Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. I. Binse, die viel zu früh von uns gegangen ist. Neben der Überlassung des Themas stand sie immer beratend zur Seite.

Für die Übernahme der Betreuung sowie seine stets bereitwillige Unterstützung und Beratung möchte ich PD Dr. med. M. Oeverhaus danken. Sein beständiges Interesse am Fortgang der Arbeit und die vielen hilfreichen Anregungen und Tipps haben sehr geholfen und motiviert.

Zum Schluss bedanke ich mich bei meiner Familie, aber insbesondere bei meinem Mann. Er hat mir stets Rückhalt gegeben und mich mit vielen Ratschlägen unterstützt.

## **8 LEBENS LAUF**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.