

**Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

Klinik für Allgemeine- und Viszeralchirurgie

- Direktor: Prof. Dr. med. U. Knoefel -

ehemals Klinik für Allgemein- und Unfallchirurgie

- Prof. em. Dr. H.-D. Röher -

**Verlaufsbeobachtung zur Endokrinen Orbitopathie und von  
TSH-Rezeptor-Antikörpern nach Operation beim Morbus Basedow**

**Eine prospektiv randomisierte Studie**

**Dissertation**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

vorgelegt von

**Mareike Dürholt**

2005

**Als Inauguraldissertation gedruckt  
mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**gez.: Prof. Dr. med. Raab**

**Dekan**

**Referent: PD. Dr. med. Witte**

**Korreferent: PD. Dr. med. Schott**

## Liste der Abkürzungen

bds.	beidseits
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
EO	Endokrine Orbitopathie
fT3	freies Triiodthyronin
fT4	freies Thyroxin
M.	Morbus
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
N.	Nervus
p.o.	per os
SLE	Systemischer Lupus erythemathodes
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
U/l	Einheiten pro Liter

## Inhalt

	<u>Seite</u>
<b><u>1. Einleitung</u></b> .....	<b>5</b>
<b>1.1 Allgemeine Betrachtungen zum Morbus Basedow</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2 Endokrine Orbitopathie (EO)</b> .....	<b>6</b>
<b>1.3 Klinik und Diagnostik des Morbus Basedow</b> .....	<b>8</b>
<b>1.4 Therapie des Morbus Basedow</b> .....	<b>9</b>
<b>1.5 Klinischer Verlauf und Prognose der Endokrinen Orbitopathie</b> .....	<b>11</b>
<b>1.6 Problemstellung und Zielsetzung</b> .....	<b>13</b>
<b><u>2. Patienten und Methode</u></b> .....	<b>14</b>
<b>2.1 Allgemeines Studiendesign</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2 Ziel der Studie</b> .....	<b>14</b>
<b>2.3 Studiendesign</b> .....	<b>14</b>
<b>2.4 Ein- und Ausschlusskriterien</b> .....	<b>15</b>
<b>2.5 Datenerhebung</b> .....	<b>15</b>
<b>2.6 Darstellung der Erhebungsbögen</b> .....	<b>16</b>
<b>2.7 Beobachtungsparameter</b> .....	<b>23</b>
2.7.1 Endokrine Orbitopathie modifiziert nach Grußendorf .....	23
2.7.2 Verlauf der Endokrinen Orbitopathie mittels visueller Analogskala .....	25
2.7.3 TSH-Rezeptor-Antikörper .....	26
<b>2.8 Deskriptive Statistik und Auswertung</b> .....	<b>26</b>
<b><u>3. Ergebnisse</u></b> .....	<b>28</b>
<b>3.1 Patientendaten</b> .....	<b>28</b>
<b>3.2 Endokrine Orbitopathie im Verlauf der Erkrankung</b> .....	<b>31</b>
3.2.1 Auswertungen der präoperativen Daten.....	31
3.2.1.1 Bewertung der präoperativen Ausprägung der Endokrinen Orbitopathie .....	31
3.2.1.2 Zeitpunkt des Auftretens der Augensymptome präoperativ .....	32
3.2.2 Bewertung der postoperativen Ausprägung der Endokrinen Orbitopathie .....	32
3.2.3 Gesamtverlauf der Endokrinen Orbitopathie innerhalb der Patientengruppen.....	33

3.2.4 Einfluss von Alter, präoperativer Ausprägung der Augensymptomatik und präoperativen TRAK-Werten auf den Verlauf der Endokrinen Orbitopathie .....	37
<b>3.3 TSH-Rezeptor-Antikörper im Verlauf der Erkrankung.....</b>	<b>39</b>
3.3.1 Präoperative Auswertungen .....	39
3.3.1.1 Darstellung der präoperativen TSH-Rezeptor-Antikörper-Werte (TRAK-Werte) .....	39
3.3.1.2 Zeitpunkte der präoperativen Bestimmung der TRAK-Werte.....	39
3.3.1.3 Vergleichbarkeit der Patientengruppen bezüglich der präopera- tiven TSH-Rezeptor-Antikörper-Werte und ihrer Bestimmungs- zeitpunkte .....	39
3.3.2 Postoperative Auswertungen .....	40
3.3.2.1 Darstellung der postoperativen TSH-Rezeptor-Antikörper-Werte .....	40
3.3.2.2 Vergleichbarkeit der Patientengruppen bezüglich der postopera- tiven TSH-Rezeptor-Antikörper-Werte .....	40
3.3.3 Vergleich der präoperativen mit den postoperativen TSH-Rezeptor- Antikörper-Werten.....	41
3.3.3.1 Vergleich der prä- und postoperativen TRAK-Werte in den Patientengruppen.....	41
3.3.3.2 Einzelfallbetrachtungen mit klinischem Verlauf.....	44
<b><u>4. Diskussion</u>.....</b>	<b>46</b>
<b>4.1 Einfluss der Operation auf die Endokrine Orbitopathie.....</b>	<b>46</b>
<b>4.2 Einfluss der Operation auf die immunologische Situation.....</b>	<b>49</b>
<b><u>5. Zusammenfassung</u> .....</b>	<b>53</b>
<b><u>6. Literaturverzeichnis</u>.....</b>	<b>56</b>
<b><u>7. Danksagung</u> .....</b>	<b>63</b>
<b><u>8. Erklärung</u> .....</b>	<b>64</b>
<b><u>9. Lebenslauf</u>.....</b>	<b>65</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1 Allgemeine Betrachtungen zum Morbus Basedow**

Während Graves 1835 in London lediglich Beobachtungen über die gehäuft auftretende Schilddrüsensymptomatik veröffentlichte, beschrieb der Merseburger Amtsarzt Karl von Basedow (1799-1854) erstmals die Zusammengehörigkeit der Symptome Struma, Tachykardie und/oder Exophthalmus (Merseburger Trias).<sup>1, 2</sup> Seither wird im deutschen Sprachraum die Erkrankung nach ihm benannt. Dominierendes Symptom des Morbus Basedow ist die Hyperthyreose, über die die Patienten oft erstmals auffällig werden. Heute wird die Inzidenz der Erkrankung in Deutschland mit 30 Patienten pro 100.000 Einwohner im Jahr angegeben und betrifft Frauen und Männer im Verhältnis 5 : 1. Obwohl die Symptomatik schon vor fast 170 Jahren beschrieben wurde, ist die Ursache der Erkrankung bis heute immer noch nicht abschließend erforscht.

Der Morbus Basedow zählt zu den Autoimmunerkrankungen und beruht auf einer fehlerhaften TSH-Rezeptorfunktion. Häufig lassen sich Antikörper gegen den TSH-Rezeptor nachweisen. Oft besteht auch eine Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes (SLE) und Morbus Addison.<sup>3</sup> Darüber hinaus können extrathyreoidale Manifestationen wie das prätibiale Ödem und/oder die Endokrine Orbitopathie (EO) assoziiert sein.<sup>4</sup> 1848 beschrieb von Basedow in der Publikation „Die Glotzaugen“ bereits typische Augenveränderungen und diskutierte sie zum ersten Mal im Zusammenhang mit Schilddrüsenveränderungen.<sup>5, 6</sup> Die Inzidenz der EO bei Patienten mit einem M. Basedow variiert jedoch sehr. Manche Autoren gehen von einer zumindest subklinisch vorhandenen EO aus, die bei der überwiegenden Zahl der Patienten bei genauer klinischer Prüfung auch nachweisbar ist. Die EO kann sich unabhängig vor, während oder nach Auftreten des M. Basedows manifestieren, oftmals treten die Manifestationen von EO und Hyperthyreose in einem Intervall von 18 Monaten auf.<sup>7</sup> Trotz der Koinzidenz der EO mit der hyperthyreoten Schilddrüsenerkrankung wird sie als eigenständiges Krankheitsbild betrachtet.

Gerade in Jodmangelgebieten ist der M. Basedow mit einer Schilddrüsenvergrößerung zu beobachten. Meist findet sich eine weitgehend diffuse Vergrößerung, jedoch kann die

Schilddrüse beim M. Basedow auch knotig verändert sein.<sup>8</sup> Die Kombination eines Morbus Basedow mit einem autonomen Adenom der Schilddrüse (Marine-Lenhart-Syndrom) tritt in etwa 10% der Patienten in Jodmangelgebieten auf.<sup>9, 10</sup>

## 1.2 Endokrine Orbitopathie (EO)

Die klinische Symptomatik der EO ergibt sich aus der Pathogenese: Als Hinweis für eine Autoimmunreaktion lässt sich eine lymphozytäre Infiltration des intraorbitalen Bindegewebes und der Augenmuskeln nachweisen.<sup>11</sup> Dies führt zunächst zu einem interstitiellen Ödem, später zu einer Fibrose mit Faservermehrung über eine Steigerung des intraorbitalen Drucks zur Atrophie der Augenmuskeln. Hierdurch erklären sich morphologisch die Symptome der verminderten Bulbusbewegung mit Doppelbildern. Durch die Zunahme des retrobulbären Gewebavolumens durch Einlagerung von Proteoglykanen entsteht ein Druckanstieg in der Augenhöhle mit dem typischen Bild des Exophthalmus. Hieraus kann ein unvollständiger Lidschluss mit Keratokonjunktivitis sicca bis hin zu Hornhautläsionen resultieren.<sup>12, 13, 14</sup> Zudem kann es durch die Druckerhöhung zu einer Schädigung des Sehnervs mit Visusverlust und Skotomen kommen. Die Einteilung in Stadien erfolgt nach der Klassifikation von Werner<sup>15, 16</sup> (Tabelle 1).

Stadium 1	Nichtinfiltrative Symptomatik (subjektive Beschwerden)
Stadium 2	Infiltration der Lider und der Bindehaut
Stadium 3	Protrusio bulbi / Exophthalmus
Stadium 4	Befall der extraokulären Muskeln
Stadium 5	Hornhautschädigungen
Stadium 6	Optikusschädigungen

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Endokrinen Orbitopathie basierend auf der Klassifikation von Werner

Die Ausprägung der Schwere der Symptome in den verschiedenen Stadien 1 bis 6 nach Werner ist voneinander unabhängig, d.h. es kann keine Wertung der Ausprägung der Endokrinen Orbitopathie allein anhand eines Stadiums vorgenommen werden. Vielmehr er-

mögliche erst eine Modifikation der Klassifikation durch Gräßendorf die Berechnung eines Scores, der die Ausprägung der Symptomenkomplexe berücksichtigt und den Schweregrad der Endokrinen Orbitopathie angibt.<sup>17</sup>

Heute ist allgemein anerkannt, dass die Diagnosestellung des Morbus Basedow auf dem Nachweis einer Schilddrüsenüberfunktion, sowie des erhöht gemessenen Antikörpertiters gegen den TSH-Rezeptor (TRAK) und/oder der Endokrinen Orbitopathie beruht. Zur Differentialdiagnose des Morbus Basedow von anderen Hyperthyreoseformen muss somit neben der hyperthyreoten Stoffwechsellage entweder eine EO vorliegen oder erhöhte TRAK-Werte müssen nachgewiesen werden.

Die Bedeutung des TRAK als Parameter in Form des Absolutwertes konnte für die immunologische Aktivität bis heute nicht eindeutig geklärt werden. Die unterschiedlichen Manifestationen des M. Basedows lassen an eine enge Antigenverwandtschaft der betroffenen Gewebe denken. Bei bis zu 80% der Patienten mit einem M. Basedow sind stimulierende und hemmende TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) nachweisbar, die als pathologisches Korrelat der autoimmunologisch induzierten Hyperthyreose gelten.<sup>18</sup> Gerding beschreibt einen Zusammenhang zwischen erhöhten TRAK-Werten und der Ausprägung einer Endokrinen Orbitopathie, eine Korrelation der Konzentration der Antikörper und der Dauer der Erkrankung ist hingegen bisher nicht bekannt.<sup>19</sup> Jedoch besteht ein Zusammenhang zwischen frühzeitigen Hyperthyreoserezidiven und deutlich erhöhten Antikörper-Titern,<sup>20</sup> sodass vermutet wird, dass diesen in der Pathogenese der EO eine wichtige Rolle zukommt.<sup>21</sup>

Die Hyperthyreose beim M. Basedow und die begleitende Endokrine Orbitopathie scheinen Manifestationen einer T-Zell-gesteuerten Autoimmunerkrankung zu sein.<sup>22</sup> Man nimmt an, dass der TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) auch in der Orbitalregion in erhöhtem Maße vorhanden ist und als Autoantigen wirkt. Des Weiteren konnte die mRNA des TSH-Rezeptors bei Patienten gefunden werden, die über Augensymptome klagten; bei Gesunden ließen sich diese nicht nachweisen.<sup>23</sup> Zudem treten im Gewebe der Orbita bei Patienten mit einer EO auch Antikörper auf, die gegen die gestreifte Muskulatur gerichtet sind<sup>24</sup> und Jyonouchi konnte zeigen, dass in der Orbita über Mediatoren Thyrotropin-abhängiges cAMP und Interleukin 6 gebildet werden, die eine vermehrte Expression von TSH-Rezeptor-Antikörpern bewirken.<sup>25</sup>

### 1.3 Klinik und Diagnostik des Morbus Basedow

Eine vermehrte Schilddrüsenhormonproduktion führt zu einer Aktivierung von Stoffwechselprozessen und Organsystemen.<sup>26</sup> So kann es durch eine Stimulation des Sympathicus zu Wärmeintoleranz, Fieber, Gewichtsverlust und Nervosität kommen. Durch eine Hyperämisierung der Haut fühlt sich diese feucht und warm an. Die Muskulatur weist einen feinschlägigen Tremor und beschleunigte Eigenreflexe auf. Die kardiovaskuläre Stimulation kann zu Tachykardie und Blutdruckentgleisungen führen. Gastrointestinal können Diarrhoen mit Krämpfen bis hin zur spastischen Obstipation kommen. Extrathyreoidale Symptome wie eine prätibiale Schwellung und eine Augensymptomatik im Sinne einer Endokrinen Orbitopathie treten ebenfalls häufig auf.

Im Alter kann sich die Symptomatik deutlich von der jüngerer Patienten unterscheiden. Häufig äußert sich die Hyperthyreose durch Inappetenz, Gewichtsverlust und eine unklare Verschlechterung des Allgemeinzustandes sowie nachfolgend eine Belastungsdyspnoe.

Eine Sonderform stellt die thyreotoxische Krise dar. Klinisch imponiert eine Exazerbation der Symptomatik mit rasch progredientem Beschwerdeverlauf und einer akut lebensbedrohlichen Situation. Die Letalität beträgt zwischen 20 und 30%.<sup>27</sup>

Die Diagnostik umfasst die Anamnese, körperliche Untersuchung, Laborparameter (TSH, fT3, fT4, TRAK), Sonographie, Szintigraphie und ggf. eine zytologische Materialgewinnung mittels Feinnadelpunktion.

Anamnestisch sollte nach den klinischen Hyperthyreosesymptomen, aber auch nach Beschwerden einer möglichen Endokrinen Orbitopathie gefragt werden. Badenhoop et al. zeigten eine genetische Prädisposition für den M. Basedow auf.<sup>28</sup> Schluckbeschwerden als Ausdruck für eine mechanische Verdrängungssymptomatik können eher selten eruiert werden. Bei der körperlichen Untersuchung ist neben der Schilddrüseninspektion und -palpation eine allgemeine Untersuchung des Patienten notwendig.

Der wichtigste serologische Laborparameter in der Diagnostik des M. Basedow ist die Bestimmung des basalen TSH. Bei einer TSH-Suppression kann sowohl eine latente als auch eine manifeste Hyperthyreose vorliegen. Die Differenzierung erfolgt über eine Be-

stimmung der freien Schilddrüsenhormone im Serum. Die Differentialdiagnose einer immunogen bedingten Hyperthyreose kann durch Nachweis serologischer Antikörper erfolgen.

Sonographisch können Lage und Volumen der Schilddrüse bestimmt werden. Es lassen sich zudem diffuse, herdförmige und knotige Läsionen unterscheiden. Eine szintigraphische diffuse Mehranreicherung weist auf einen M. Basedow oder eine diffuse Autonomie hin, während umschriebene Arreale eine uni- oder multifokale Autonomie vermuten lassen.

Unklare oder malignitätsverdächtige Befunde werden mittels Feinnadelpunktion und zytologischer Diagnostik weiter abgeklärt. Indikationen hierfür ergeben sich bei tastbaren oder sonographisch suspekten Herdbefunden.

#### **1.4 Therapie des Morbus Basedow**

Das Ziel der Therapie des Morbus Basedow ist die sichere Beseitigung der Hyperthyreose und die Vermeidung eines Hyperthyreoserezidivs. Grundsätzlich stehen hierzu drei Therapieoptionen zur Verfügung: die medikamentöse, die Radiojod- und die operative Therapie.

Medikamentöse Therapie:

Als medikamentöse Therapeutika werden primär schwefelhaltige Thyreostatika wie Propylthiouracil, Thiamazol, Carbimazol und alternativ Perchlorat eingesetzt, die die Aufnahme von Iodid in die Schilddrüse hemmen. Als Zusatzmedikamente gelten Betablocker, die die Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen sowie eine Tachykardie hemmen. Ziel der medikamentösen Therapie ist die Erreichung einer Spontanremission. Daher soll die Therapie ausreichend lang, in der Regel für ein Jahr, durchgeführt werden. Unter dem Absetzen oder der Reduktion der Medikation kommt es bei bis zu 50% der therapierten Patienten zu einem Rezidiv.<sup>29, 30, 31</sup> Dies hat die Konsequenz, eine definitive Sanierung durch Radiojodtherapie oder Operation anzustreben. Aber auch Unverträglichkeit der Medikamente, mangelnde Compliance bei der Medikamenteneinnahme, Hyperthyreoserezidive

unter Dosisreduktion oder Zunahme der extrathyreoidalen Symptome (EO, etc.) stellen die Indikation zur Radiojodtherapie oder Operation dar.

#### Radiojodtherapie:

Die Radiojodtherapie wird seit den vierziger Jahren des letzten Jahrhunderts als nicht-invasive Behandlungsoption der Hyperthyreose eingesetzt.<sup>32</sup> Das radioaktive Jod wird wie das natürlich vorkommende stabile Jod aus der Nahrung in die Schilddrüse aufgenommen. Es zerfällt unter der überwiegenden Emission von Beta-Strahlung, die im Gewebe eine mittlere Reichweite von nur 0,5mm aufweist. Der Wirkmechanismus entspricht einer lokalen Entzündungsreaktion, an deren Ende eine Zellnekrose mit abschließender Fibrosierung steht. Zu unterscheiden ist ein funktionsoptimiertes Dosiskonzept mit niedrigem Hypothyreoserisiko und ein ablatives Dosiskonzept mit regelmäßig auftretender Hypothyreose. Eine lebenslange Hormonsubstitution ist in beiden Fällen notwendig.

#### Chirurgische Therapie:

Die chirurgische Therapie beim Morbus Basedow ist die am schnellsten wirksame und definitive Behandlungsoption der Hyperthyreose.<sup>33</sup> Die Schilddrüsenchirurgie in ihrer heutigen Form geht auf den Schweizer Chirurgen Theodor Kocher zurück (1841-1917).<sup>34</sup> Der M. Basedow erfordert grundsätzlich sehr radikale Resektionsverfahren, um die Hyperthyreose zu beseitigen und insbesondere das Hyperthyreoserezidiv zu vermeiden. Dabei muss eine kritische Restgröße von 4ml bei der Resektion unterschritten werden, um den Angriffsort des Autoimmungeschehens wesentlich zu reduzieren oder zu eliminieren.<sup>35, 36</sup> Heute sind zwei subtotale und ein totales Schilddrüsenresektionsverfahren etabliert:

1. Subtotale Resektion beider Lappen (<4ml in der Summe),
2. Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Lappenresektion und unilateralem Rest (Operation nach Dunhill) (<4ml auf einer Seite),
3. Thyreoidektomie.

Bei den subtotalen Resektionsverfahren wird die Schilddrüse auf beiden Seiten soweit reseziert, dass insgesamt weniger als 4ml Restschilddrüse möglichst im kraniodorsalen Bereich auf einer oder beiden Seiten zurückbleiben. Bei der Thyreoidektomie wird die Schilddrüse vollständig entfernt.<sup>37</sup> Vergleicht man die o.g. Operationsmethoden bezüglich der postoperativen Komplikationsraten, so zeigt sich bei einer kompletten Lappenentfer-

nung (Thyreoidektomie) eine erhöhte Inzidenz des frühzeitigen Hypoparathyreoidismus. Die Häufigkeiten einer Recurrensparese unterscheiden sich nicht signifikant.<sup>38</sup>

Ob eine Beeinflussung der Endokrinen Orbitopathie durch die oben genannten Operationsverfahren erreicht werden kann, konnte bisher noch nicht abschließend geklärt werden. Bekannt ist jedoch, dass die Beseitigung der Hyperthyreose auch das Fortschreiten der Symptome der EO günstig beeinflussen kann.<sup>39</sup>

## **1.5 Klinischer Verlauf und Prognose der Endokrinen Orbitopathie**

Über den Spontanverlauf der Endokrinen Orbitopathie gibt es in der Literatur kaum Aussagen. Häufig entwickelt sich die Endokrine Orbitopathie schubweise. In seltenen Fällen konnte eine Spontanverbesserung des Krankheitsbildes sogar ohne Therapie beobachtet werden. In Einzelfällen wird ein rasch progredienter Verlauf beschrieben, der bis zur Erblindung führen kann. Bei etwa 75% der Patienten mit einer Endokrinen Orbitopathie bleiben lebenslang Symptome bestehen.<sup>40</sup>

Für die Therapie der Endokrinen Orbitopathie haben sich verschiedene Verfahren etabliert. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für die Behandlung der Endokrinen Orbitopathie<sup>41</sup> sehen vor:

- Einstellung einer euthyreoten Stoffwechsellage, Nikotinkarenz,
- Kortikosteroide (3 x 1g p.o., in absteigender Dosierung) - je nach Stadieneinteilung auch mit mittlerer Dosierung über längere Zeit
- Bei sicherer Diagnose ohne Ansprechen Retrobulbärbestrahlung (10 x 2 Gy über 10 Tage),
- Operative Orbitadekompression.

Bei vorhandener Ausprägung jeweils eines der sechs Stadien der EO zeigt sich nur sehr selten eine spontane Rückbildungstendenz. Hier ist das therapeutische Ziel nicht das Erreichen des nächst niedrigeren Stadiums, sondern eine Verbesserung bezüglich der Beschwerdeaussprägung oder die Verhinderung einer Progredienz innerhalb eines Stadiums. Von einer systemischen Cortisongabe profitieren etwa 50-75% der Patienten.<sup>42, 43</sup> Eine immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A wird nur im Einzelfall empfohlen und hat

insbesondere auf entzündlich bedingte Symptome einen günstigen Einfluss. Jedoch zeigt sich auch hier eine Problematik bezogen auf die Verbesserung der Protrusio.<sup>44, 45, 46</sup>

Die Bestrahlung des Retrobulbärraumes mit Röntgen- oder Photonenstrahlen geht oft mit einer besseren Verträglichkeit einher als eine systemische Steroidgabe.<sup>47</sup> Auch hier ist ein Benefit bezüglich der entzündlichen Komponenten in den Stadien 1 bis 3 nach Werner deutlicher im Vergleich zu Symptomen der Stadien 4 bis 6. Diese Therapieform ist vor allem bei mäßiger bis höhergradiger, rasch progredienter oder erst kürzlich aufgetretener Endokriner Orbitopathie und bei der Behandlung der eingeschränkten Augenmotilität vorteilhaft.<sup>48</sup>

Bei extrem schneller Progredienz und raschem Visusverlust kann durch eine operative Entlastung des N. opticus im Sinne einer Orbitadekompression eine Rückbildung der Protrusio und vor allem eine Verbesserung des Visus erzielt werden. Jedoch zieht diese Operation nicht selten Folgeoperationen wie etwa weitere Augenmuskel-Operationen bei veränderter Bulbusposition nach sich.<sup>49</sup>

Ein anderer Therapieansatz beruht auf der Beobachtung, dass die Endokrine Orbitopathie nach Behandlung der Hyperthyreose beim Morbus Basedow günstig zu beeinflussen ist.<sup>50</sup> Verschiedene Therapiekonzepte mittels Thyreostatika, Radiojodtherapie und Operation haben das Ziel, die Hyperthyreose zu beseitigen. Jedoch ist bis heute die Erarbeitung allgemeingültiger Therapieempfehlungen aufgrund der unzureichenden Daten aus retrospektiven Studien unmöglich.<sup>51</sup> Unbestritten ist, dass eine euthyreote Stoffwechsellage einen günstigen Einfluss auf die Augensymptomatik hat.<sup>52</sup> Hierauf gründet sich die Vorstellung, dass mit einer dauerhaft zu erhaltenden Euthyreose, wie bei einer ablativen Operation, eine entscheidende Verbesserung der Augensymptomatik erreicht werden kann. Nach den vorliegenden klinischen Studien wird eine relevante Beeinflussbarkeit der Augensymptome durch eine Schilddrüsenoperation jedoch weiterhin kontrovers diskutiert.<sup>53, 54</sup> Im Vergleich von Thyreostatikatherapie, subtotaler Schilddrüsenresektion und Retrobulbärbestrahlung zeigt die Operation einen nachweisbar günstigeren Effekt auf den Verlauf der EO.<sup>55</sup> Dieser Effekt wird im Gegensatz zur Radioiodtherapie aufgrund einer definitiven Verminderung des als Antigen wirkenden Schilddrüsengewebes erklärt, wodurch eine Reduzierung der retrobulbären Autoimmunreaktion hervorgerufen werden soll.<sup>56</sup>

Dieser Einfluss der Operation auf die Endokrine Orbitopathie ist bisher jedoch nie systematisch und prospektiv untersucht worden.

## **1.6 Problemstellung und Zielsetzung**

In der vorliegenden Arbeit stellen wir uns die Aufgabe, die Bedeutung der Schilddrüsenoperationen auf den Verlauf der Endokrinen Orbitopathie prospektiv zu untersuchen. Erstmalig prospektiv soll hierbei nicht nur der Einfluss der Operation in bezug auf die Hyperthyreose, sondern auch auf die EO überprüft werden. Des weiteren soll in der vorliegenden Studie die Bedeutung des TSH-Rezeptor-Antikörpertiters im Verlauf ermittelt werden.

## **2. Patienten und Methode**

### **2.1 Allgemeines Studiendesign**

Die Studie wird prospektiv und randomisiert als Vergleichsstudie von drei Resektionsverfahren durchgeführt. Die Randomisierung erfolgt mittels Zufallszuordnung im Losverfahren. Jeweils mindestens 50 Patienten sollen den drei möglichen Therapiegruppen zugeordnet werden (s. Stichprobenkalkulation):

- subtotale Schilddrüsenresektion beidseits,
- Hemithyreoidektomie und Resektion der Gegenseite (Dunhill-Operation) oder
- Thyreoidektomie.

Die Rekrutierungsphase soll maximal 36 Monate betragen. Die postoperative Mindestnachsichtzeit wurde auf 6 Monate festgelegt.

### **2.2 Ziel der Studie**

Ziel der Studie ist die Aufklärung der Bedeutung von Schilddrüsenrestgrößen nach Operationen beim M. Basedow für

- den Verlauf der Endokrinen Orbitopathie,
- die Änderung der Antikörpertiter.

### **2.3 Studiendesign**

Von Januar 1993 bis Mai 1995 wurden 150 Patienten mit einer klinisch und/oder laborchemisch diagnostizierten Hyperthyreose vom Typ M. Basedow operativ versorgt. Präoperativ wurden die Patienten in drei Gruppen mittels Zufallszuordnung im Losverfahren randomisiert, so dass jede Gruppe 50 Patienten umfasste (Tabelle 2). Diese Gruppen wurden nach den o.g. Verfahren operiert. Dabei bestand während der Operation die Möglichkeit eines Abweichens von der zuvor bestimmten Operationsmethode, wenn der Operateur

eine Indikation dazu sah, z.B. bei erschwerender Gewebebeschaffenheit mit knotigen Anteilen, anatomischen Abweichungen der Schilddrüsenlage o.ä.

Operationsmethode	Dunhill-Operation	Subtotale Resektion bds.	Thyreoidektomie
Patientenanzahl	50	50	50

Tabelle 2: Studiendesign

## 2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Patienten, die mit der klinisch gesicherten Diagnose einer Autoimmunthyreopathie M. Basedow zur chirurgischen Therapie stationär aufgenommen wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien durften bei den Patienten nicht vorliegen. Zum Zeitpunkt der Operation sollte, eventuell mit einer thyreostatischen Medikation, die Stoffwechsellage euthyreot sein.

Als Ausschlusskriterien galten:

- Patienten mit bereits erfolgter Schilddrüsenoperation (operativer Zweiteingriff an der Schilddrüse),
- Operationsindikation durch hyperthyreote Krise gegeben.

Drop-out Kriterien waren:

- Nachweis eines Schilddrüsenmalignoms als Zufallsbefund, der die Nachresektion der Schilddrüse notwendig machte,
- Wunsch des Patienten oder der behandelnden Ärzte, nicht weiter an den postoperativen Nachuntersuchungen teilzunehmen,
- Nichterreichbarkeit des Patienten (lost to follow up).

## 2.5 Datenerhebung

Neben der präoperativen Betreuung sowie Aufklärung über eine Teilnahme an dieser Studie erfolgte postoperativ bis August 1998 eine kontinuierliche Datenerhebung. Eine Rekrui-

tierung der Patienten im Rahmen der Studie war für einen Zeitraum von mindestens 36 Monaten vorgesehen. Die Datenerhebung erfolgte über Fragebögen, die sowohl an die Patienten, als auch an Haus- und Augenärzte gerichtet waren. Die Patienten hatten die Möglichkeit, sich postoperativ entweder fortlaufend in der Schilddrüsenambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf vorzustellen, oder zusätzliche Termine unserer Arbeitsgruppe wahrzunehmen, sowie Laborkontrollen und die persönliche Weiterbetreuung auf diese Weise durchführen zu lassen. Zusätzlich dokumentiert wurden im Rahmen der Fragebögen auch postoperative Komplikationen, insbesondere Nachblutungen, Veränderungen des Calciumspiegels und Stimmbandlähmungen, die im Rahmen einer routinemäßigen postoperativen Untersuchung durch Fachärzte der HNO-Heilkunde diagnostiziert und dann weiter beobachtet wurden. Die Mindestnachbeobachtungszeit betrug sechs Monate.

## **2.6 Darstellung der Erhebungsbögen**

Die primäre Datenerfassung erfolgte durch ein Interview der Patienten. Die Verlaufsdatenerfassung wurde schriftlich mittels Fragebogen unter Mithilfe der Patienten, Hausärzte, Endokrinologen und, falls durch diese betreut, der Augenärzte durchgeführt. Auf diese Weise sollte eine umfassende Beurteilung der Symptomatik und der objektiv messbaren Parameter sichergestellt werden. Die Erhebungsbögen lassen sich nach folgenden Adressaten unterteilen:

### 1. Fragebögen an die Patienten:

Diese Bögen fragten vorwiegend Informationen über die subjektiv wahrgenommenen Augensymptome und deren Beginn vor der Operation sowie eine persönliche Einschätzung des postoperativen Verlaufs und evtl. zusätzlich eingesetzter Therapeutika ab. Nicht vollständig ausgefüllte Fragebögen, fehlende Laborwerte oder fehlende Daten wurden durch persönliche Vorstellung mit Blutentnahmen oder unter Mithilfe der betreuenden Ärzte komplettiert.

## Patientenfragebogen

1) Seit wann ist bei Ihnen eine Schilddrüsenfunktion bzw. der Morbus Basedow bekannt?

---

2) Welche Medikamente (Schilddrüsen-Medikamente,  $\beta$ -Blocker, Kalzium) haben Sie vor und nach der Operation eingenommen?

a) vor der Operation:

Zeitraum	Medikament

b) nach der Operation

Zeitraum	Medikament

3) Hatten Sie vor der Operation Augenbeschwerden (Lidschwellungen, Tränen, hervortretende Augen, Doppelbilder)?

Nein  Ja  : wenn ja, bitte auch Fragen 3a bis 3f beantworten.

3a) Wann haben die Augenbeschwerden begonnen? \_\_\_\_\_

3b) Welche Augenbeschwerden hatten Sie kurz vor der Operation?

Beschwerden	leicht	mittel	schwer	keine
Fremdkörpergefühl				
Augentränen				
verstärkte Lichtempfindlichkeit				
zurückgezogenes Lid				
Bindehautschwellung				
Bindehautentzündung				
Schwellung ums Auge				
Hervortreten der Augen				
Augenmuskellähmungen, Doppelbilder				
Hornhautschäden				
Sehschwäche, Sehverlust				



5) Wie bewerten Sie insgesamt den Verlauf Ihrer Erkrankung nach der Operation?

Bitte kreuzen Sie den entsprechenden Punktwert an!

absolut verbessert, keine Beschwerden mehr												maximal verschlechtert
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

2. Fragebögen an die Augenärzte:

Diese dienen der Objektivierung des erhobenen Augenbefundes und der aufgetretenen Symptome. Zusätzlich wurden die jeweiligen Therapien und Zeitverläufe erfragt:

**Fragebogen für den behandelnden Augenarzt**

Welche Augenbeschwerden hatte die Patientin/der Patient kurz vor der Operation?

Beschwerden	leicht	mittel	schwer	nicht vor- handen
Fremdkörpergefühl				
Augentränen				
verstärkte Lichtempfindlichkeit				
Lidretraktion				
Konvergenzschwäche				
Chemosis				
Konjunktivitis				
periorbitale Schwellung				
Exophtalmus				
Motilitätsstörungen, Doppelbilder				
Lagophtalmus, Hornhautulcus				
Visusveränderungen				

**Welche Beschwerden hatte die Patientin/der Patient im Zeitraum zwischen der Operation und heute?**  
**(bitte mit Datum angeben)**

Beschwerden	leicht	mittel	schwer	nicht vorhanden
Fremdkörpergefühl				
Augentränen				
verstärkte Lichtempfindlichkeit				
Lidretraktion				
Konvergenzschwäche				
Chemosis				
Konjunktivitis				
periorbitale Schwellung				
Exophtalmus				
Motilitätsstörungen, Doppelbilder				
Lagophtalmus, Hornhautulcus				
Visusveränderungen				

**Welche Beschwerden hat die Patientin/der Patient jetzt noch?**

Beschwerden	leicht	mittel	schwer	nicht vorhanden
Fremdkörpergefühl				
Augentränen				
verstärkte Lichtempfindlichkeit				
Lidretraktion				
Konvergenzschwäche				
Chemosis				
Konjunktivitis				
periorbitale Schwellung				
Exophtalmus				
Motilitätsstörungen, Doppelbilder				
Lagophtalmus, Hornhautulcus				
Visusveränderungen				

**Wurden die Augenbeschwerden vor oder nach der Operation behandelt?**

Datum	Cortison	Bestrahlung	Operation

### 3. Fragebögen an die Hausärzte:

In allen Fällen, in denen kein Augenarzt konsultiert werden konnte, wurden die Einschätzung der Augensymptome durch die weiterbehandelnden Ärzte erfragt. Zusätzlich wurde die Bestimmung der postoperativen TRAK-Werte sowie eine zeitliche Abfolge bei postoperativ erhöhten Werten erbeten.

#### **Fragebogen für den behandelnden Arzt**

1) Funktion des Schilddrüsenrestes:

	Datum	Stoffwechsel	Referenzbereich	unter Medikation
T3				
T4				
TSH				

2) Zeigte der/die Patient(in) präoperativ Zeichen einer Endokrinen Orbitopathie?

Ja        Nein   

3) Welche Augenbeschwerden hatte die Patientin/der Patient kurz vor der Operation?

Beschwerden	leicht	mittel	schwer	nicht vorhanden
Fremdkörpergefühl				
Augentränen				
verstärkte Lichtempfindlichkeit				
Lidretraktion				
Konvergenzschwäche				
Chemosis				
Konjunktivitis				
periorbitale Schwellung				
Exophtalmus				
Motilitätsstörungen, Doppelbilder				
Lagophtalmus, Hornhautulcus				
Visusveränderungen				

4) Welche Beschwerden hat die Patientin/der Patient jetzt noch?

Beschwerden	leicht	mittel	schwer	nicht vorhanden
Fremdkörpergefühl				
Augentränen				
verstärkte Lichtempfindlichkeit				
Lidretraktion				
Konvergenzschwäche				
Chemosis				
Konjunktivitis				
periorbitale Schwellung				
Exophtalmus				
Motilitätsstörungen, Doppelbilder				
Lagophtalmus, Hornhautulcus				
Visusveränderungen				

5) Wurden die Augenbeschwerden vor oder nach der Operation behandelt?

Datum	Cortison	Bestrahlung	Operation

6) Wie waren die Antikörper-Werte **prä-** und **ca. ½ Jahr postoperativ**?

	Datum	TRAK	MAK (TPO-AK)	TAK	unter der Medikation von:	hyperthyreot/ euthyreot/ hypothyreot
präop.						
postop.						
Normwert						

7) Welche Medikamente (Thyreostatika,  $\beta$ -Blocker, Cortison) hat der/die Patient(in) **postoperativ** erhalten?

von	bis	Medikament	hyperthyreot	euthyreot	hypothyreot

## **2.7 Beobachtungsparameter**

### **2.7.1 Endokrine Orbitopathie modifiziert nach Grußendorf**

Die Beurteilung der EO erfolgte vor und in einem Abstand von mindestens sechs Monaten nach erfolgter Schilddrüsenoperation. Zur Anwendung kam die Klassifikation nach Werner in der Modifikation von Grußendorf, die die Berechnung eines Scores aus der Kombination der Punktsommen für die Ausprägung der einzelnen Augensymptome ermöglicht (Tabelle 3).

I. Anamnese (Fremdkörpergefühl, Tränen, Lichtempfindlichkeit)	
a) angedeutet	1
b) deutlich	2
c) schwer	3
II. Bindegewebsbeteiligung und Lidreaktion (Retraktion, Chemosis, Konjunktivitis, periorbitale Schwellung)	
a) angedeutet	1
b) deutlich	3
c) schwer	5
III. Protrusio	
a) leicht	2
b) mittel	4
c) schwer	6
IV. Augenmuskelbeteiligung	
a) nur Funktionseinschränkung, keine Doppelbilder	2
b) Doppelbilder	5
c) fixierter Bulbus	8
V. Hornhautaffektion	
a) leicht (Stippung)	3
b) mittel (Ulceration)	(6)
c) schwer (Trübung, Nekrose)	(12)
VI. Visusverlust	
a) leicht (Visus 0,7-0,3)	3
b) mittel (Visus 0,3-0,1)	(8)
c) schwer (Visus <0,1)	(20)

Tabelle 3: Klassifikation nach Werner in der Modifikation von Grußendorf (Score-System)

Neben der Beurteilung der Symptome und ihrer Ausprägung durch einen objektiven Untersucher erfolgte die Beurteilung in gleicher Form auch durch den Patienten selbst (subjektive Beurteilung).

### 2.7.2 Verlauf der Endokrinen Orbitopathie mittels visueller Analogskala

Des Weiteren wurden zur Einschätzung des Verlaufs der EO nach der Operation zwei unterschiedliche Visuelle Analog-Skalen benutzt:

**Analog-Skala I:** Persönliche Einschätzung anhand einer Skala von 1 bis 10 zwischen den polarisierten Endpunkten "Keine Beschwerden mehr, absolut verbessert" und "Beschwerden maximal verschlechtert" vorgenommen werden (s. Erhebungsbogen).

**Analog-Skala II** (zur internen Validitätskontrolle): Persönliche Zuordnung in die Kategorien:

- 1) "Keine oder nur geringfügige Beschwerden"
- 2) "deutliche Verbesserung"
- 3) "leichte Verbesserung"
- 4) "keine oder nur geringfügige Verbesserung"
- 5) "Verschlechterung"

Die Auswertung erfolgte nach den Kategorien:

- A) subjektive Verbesserung (1+2+3)
- B) fehlende Veränderung (4)
- C) Verschlechterung der Symptome (5)

Zur Beurteilung des Verlaufs der Endokrinen Orbitopathie wurden sowohl ärztliche (objektive), als auch patienteneigene (subjektive) Einschätzungen ausgewertet und verglichen. Bei Differenzen zwischen ärztlicher und patienteneigener Einschätzung waren die Angaben des Patienten ausschlaggebend (klinische Nähe des subjektiven Empfindens des Patienten).

### 2.7.3 TSH-Rezeptor-Antikörper

Die Bestimmung des TSH-Rezeptor-Antikörpers erfolgte, falls präoperativ nicht verfügbar, in den Universtätskliniken Düsseldorf im Rahmen der Routinediagnostik aus dem Serum der Probanden mittels TRAK Human-Test der Firma Brahms. Hierbei handelt es sich um einen Radioligandenassay, der den TSH-Rezeptor als Antigen aufweist und eine höhere Sensitivität und Spezifität hat als der bisher auf Schweineschilddrüsenmembranen beruhende Radioligandenassay.<sup>57</sup> Ansonsten wurde der präoperativ vorhandene Wert, der durch die behandelnden niedergelassenen oder Klinikärzte ermittelt worden war, akzeptiert. Postoperativ erfolgte die Bestimmung des TSH-Rezeptor-Antikörpers mit Hilfe der weiterbetreuenden Hausärzte, der endokrinologischen Fachärzte oder im eigenen Routinelabor. Aufgrund der unterschiedlichen Assay-Bestimmungen wurden die jeweiligen Referenzbereiche der TRAK-Werte angegeben. Als "pathologisch erhöht" galt in dieser Studie ein Wert, der 50% des oberen Normwertes überschritt.

## 2.8 Deskriptive Statistik und Auswertung

Ausgewertet wurden die teils dichotomisierten qualitativen Merkmale Geschlecht, Alter ( $\leq 50$  Jahre /  $> 50$  Jahre), prä- und postoperatives Bestehen von EO-Symptomen, EO-Schweregrad ( $\leq 6$  Punkte /  $> 6$  Punkte) und TRAK-Wert (erhöht / nicht erhöht oder  $\leq 100$  U/l /  $> 100$  U/l). Daneben wurden Alter, EO-Schweregrad, Schilddrüsengröße in Milliliter und TRAK-Wert auch als quantitative Merkmale analysiert.

Qualitative Daten wurden als Häufigkeit und relative Häufigkeit präsentiert. Quantitative Daten wurden als Median mit Spannweite (Range) angegeben.

Zur Auswertung der Parameter wurden jeweils sowohl die aufgrund der geplanten Behandlung (intended treatment) festgelegten Patientengruppen, als auch die nach der tatsächlich durchgeführten Behandlung (actual treatment) festgestellten Gruppen herangezogen.

Die statistische Datenauswertung von quantitativen Ergebnissen erfolgte durch Vergleiche zwischen den Patientengruppen mittels Chi-Quadrat-Test oder Fisher-Test. Der Chi-

Quadrat-Test ist ein Vergleich zweier unabhängiger binomialer Anteilswerte bei großer Stichprobe und prüft, ob die Abweichung der Merkmalsausprägung von einer Poisson-Verteilung so groß ist, dass sie die Größenordnung einer rein zufälligen Abweichung überschreitet. Waren die Voraussetzungen für die Approximation der Prüfverteilung durch eine Chiquadratverteilung (Helmut-Pearson-Verteilung) nicht erfüllt, wurde der Fisher-Test herangezogen. Der Fisher-Test vergleicht zwei unabhängige binomiale Anteilswerte bei kleiner Stichprobe. Die Signifikanz wurde als  $p < 0,05$  festgelegt.<sup>58</sup>

Zur Auswertung von qualitativen Daten wurde der Mann-Whitney-Test in bezug auf zwei, der Kruskal-Wallis-Test in bezug auf drei Gruppen herangezogen. Der McNemar-Test kam aufgrund der binomialen Verteilung beim Vergleich von Angaben mittels der visuellen Analog-Skalen und der Verlaufskategorien zur Anwendung. Er vergleicht zwei abhängig binominale Anteilswerte bei großer Stichprobe.<sup>59</sup>

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientendaten

Insgesamt erfüllten 125 Frauen und 25 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 32,2 Jahren (Range 12-73 Jahre) die Einschlusskriterien der Studie. Von den 150 Patienten waren präoperativ 136 (90,7%) medikamentös vorbehandelt worden. Die mediane Behandlungsdauer betrug präoperativ 34,2 Monate (Range 2-300 Monate). Hierbei wurden Thyreostatika,  $\beta$ -Blocker oder eine Kombinationstherapie teils mit Schilddrüsenhormonsubstitution eingesetzt. Nur vier Patienten erhielten präoperativ keine medikamentöse Behandlung (Tabelle 4).

medikamentöse Behandlung	Anzahl der Patienten
Thyreostatika (auch in Kombination mit Schilddrüsenhormon	87
Thyreostatika <u>und</u> $\beta$ -Blocker (auch in Komb. mit SD-Hormon)	58
ausschließlich $\beta$ -Blocker	1
keine Medikation	4

Tabelle 4: Präoperative medikamentöse Therapie bei 150 Patienten mit M. Basedow

Die Indikationen zur Schilddrüsenoperation sind in Tabelle 5 dargestellt:

Indikation	Anzahl der Patienten
Hyperthyreoserezidive (nach medikamentöser Therapie)	56 (37,4%)
Größe der Schilddrüse / Gefühl der mechanischen Obstruktion	38 (25,3%)
Endokrine Orbitopathie	29 (19,3%)
Symptome der Hyperthyreose trotz medikamentöser Therapie	27 (18,0%)

Tabelle 5: Indikationen zur operativen Therapie

Insgesamt betrug das mediane, präoperativ gemessene Volumen der Schilddrüse 80,5ml (Range 17-367ml). Das mediane Volumen innerhalb der Gruppen, ist in Tabelle 6 dargestellt.

Durch intraoperative Abweichungen des Operationsausmaßes („actual treatment“) von der durch die Randomisierung vorgesehenen Methode („intended treatment“) traten Veränderungen in der Größe der Patientengruppen auf. Tatsächlich wurde bei 49 Patienten eine beidseits subtotale Resektion durchgeführt, bei 54 Patienten eine Dunhill-Operation und bei 47 Patienten eine Thyreoidektomie. Statistisch ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem „actual treatment“ und dem „intended treatment“ (Tabelle 6).

Im Vergleich der drei chirurgischen Therapiegruppen besteht kein systematischer Unterschied bezüglich des Alters, des Geschlechts, des präoperativen Schilddrüsenvolumens, der präoperativen medikamentösen Therapie und der Bestehensdauer der Endokrinen Orbitopathie. Somit sind die Therapiegruppen statistisch vergleichbar (Tabelle 6).

	geplante Operation			durchgeführte Operation		
	D (n = 50)	S (n = 50)	T (n = 50)	D (n = 54)	S (n = 49)	T (n = 47)
<b>Alter (Jahre)</b>						
Median	41	35,5	38	41	36	38
Range	17-66	12-73	19-68	12-66	16-73	21-68
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	9 (18%)	7 (14%)	9 (18%)	10 (18,5%)	6 (12,2%)	9 (20,5%)
Weiblich	41 (82%)	43 (86%)	41 (82%)	47 (81,5%)	43 (87,8%)	35 (79,5%)
<b>Schilddrüsengröße (ml)</b>						
Median	85	72,5	84	83	73	84
Range	17-376	28-294	27-203	17-376	28-294	27-203
<b>Präoperative medikamentöse Therapie (Monate)</b>						
Median	30,5	44,5	27,5	30,5	46	26
Range	2-170	3-229	2-300	2-170	3-229	3-300
<b>Dauer der präoperativen EO (Monate)</b>						
Median	7	5	8	4	7	9
Range	1-203	4-185	3-261	1-203	4-185	3-261

Tabelle 6: Aufstellung verschiedener Parameter in den randomisierten Patientengruppen; Vergleich von geplanter und durchgeführter Operation  
(D: Dunhill-Operation; S: Subtotale Schilddrüsenresektion beidseits; T: Thyreoidektomie)

## 3.2 Endokrine Orbitopathie im Verlauf der Erkrankung

### 3.2.1 Auswertungen präoperativer Daten

#### 3.2.1.1 Bewertung der präoperativen Ausprägung der Endokrinen Orbitopathie

33 von 54 Patienten (61,1%) mit Dunhill-OP wiesen eine Endokrine Orbitopathie auf. Davon konnte bei 22 Patienten (67%) eine präoperative Einschätzung des Augenarztes und bei 23 Patienten (70%) eine Patienteneinschätzung ermittelt werden. Bei den Patienten mit beidseits subtotaler Resektion zeigten 32 Patienten eine EO (65,3%). Bei allen Patienten (100%) wurde eine präoperative Bewertung durch den Arzt erhoben; nur 16 Patienten (50%) gaben eine eigene Einschätzung ab. In der Gruppe der Thyreoidektomierten hatten 33 von 47 Patienten eine EO (70,3%). Davon gaben bei 29 Patienten (88%) die Ärzte eine Einschätzung ab, bei 22 Patienten ist eine eigene Einschätzung bekannt.

Tabelle 7 zeigt die Mediane der Punktwerte nach der Grußendorf-Skala, die Ärzte und Patienten präoperativ angegeben haben. Zwischen der Bewertung der präoperativen Ausprägung der EO durch Arzt und Patient besteht kein statistisch signifikanter Unterschied im Chi-Quadrat-Test in allen Therapiegruppen. Somit sind in bezug auf die präoperative Ausprägung der EO-Symptome die Patientengruppen statistisch vergleichbar.

	Median der Arztbewertung	Range der Arztbewertung	Median der Patientenbewertung	Range der Patientenbewertung
Dunhill-OP	7	1-29	10	0-30
Subtot. Res.	5	0-16	5	0-21
Thyreoidekt.	5	0-42	8	0-45

Tabelle 7: Schwere der präoperativen Augensymptomatik ( $p > 0,05 \Rightarrow$  nicht signifikant)

### 3.2.1.2 Zeitpunkt des Auftretens der Augensymptome präoperativ

Von insgesamt 131 Patienten, bei denen präoperativ eine Endokrine Orbitopathie bekannt war, konnte eine Zeitangabe darüber gemacht werden, wie lange die Augensymptome vor der Operation aufgetreten waren.

Tabelle 8 zeigt die präoperative Dauer der EO-Symptomatik im Median und als Range für die drei Therapiegruppen. Der statistische Vergleich der Therapiegruppen bezüglich der präoperativen Dauer der Augensymptome als Median ergibt im Chi-Quadrat-Test keinen signifikanten Unterschied. Somit sind auch in Bezug auf diesen Parameter die Patientengruppen statistisch vergleichbar.

	EO präop. bekannt	Median (Monate)	Range (Monate)
Dunhill-OP	34	4	1-203
Subtot. Res.	33	7	4-185
Thyreoidekt.	35	9	3-261

Tabelle 8: Präoperative Dauer der Augensymptomatik (EO)

### 3.2.2 Bewertung der postoperativen Ausprägung der Endokrinen Orbitopathie

Bei 20 von 28 Patienten mit einer postoperativ bestehenden Endokrinen Orbitopathie-Symptomatik nach Dunhill-OP wurde eine postoperative Einschätzung des Augenarztes bzw. des behandelnden Arztes ermittelt. 27 der 28 Patienten gaben ihre eigene Bewertung ab. Der Punktwert beträgt 4,5 bzw. 4 im Median bei einer Range von 0-20 bzw. 0-14.

Von 49 Patienten mit einer beidseits subtotalen Resektion zeigte sich postoperativ noch bei 30 Patienten eine EO-Symptomatik. Zur Auswertung kamen 22 Patienten mit einer postoperativen ärztlichen Bewertung sowie 24 mit der eigenen Patienteneinschätzung. Die Daten bezüglich Median und Range sind Tabelle 9 zu entnehmen.

Nach der Thyreoidektomie hatten noch 29 Patienten EO-Beschwerden. 20 Patienten wurden von Ärzten mit einem medianen Punktwert von 3 bei einer Range von 0-18 Punkten beurteilt. 28 Patienten (97%) gaben eine Eigeneinschätzung ab. Dabei beträgt der mediane Punktwert 6 bei einer Range von 0-13 Punkten.

Im Chi-Quadrat-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Medianen der Punktwerte ermittelt werden (Tabelle 9). Somit sind in bezug auf den Parameter der postoperativen Augensymptomatik die Patientengruppen statistisch vergleichbar.

	Median (U/I) der Arztbewertung	Range (U/I) der Arztbewertung	Median (U/I) der Patientenbewertung	Range (U/I) der Patientenbewertung
Dunhill-OP	4,5	0-20	4	0-14
Subtot. Res.	2	0-11	2,5	0-15
Thyreoidekt.	3	0-18	6	0-13

Tabelle 9: Schwere der postoperativen Augensymptomatik

### 3.2.3 Gesamtverlauf der Endokrinen Orbitopathie innerhalb der Patientengruppen

Prä- und postoperative Bewertungen der Endokrinen Orbitopathie konnten in der Patientengruppe nach Dunhill-OP bei 27 von 33 Patienten ermittelt werden. Die Symptomatik hatte sich bei 20 Patienten (74,1%) verbessert, bei 6 Patienten (22,2%) zeigte sich keine Änderung, bei einem Patienten (3,7%) kam es zu einer Verschlechterung (Abbildung 2a).

29 von 32 Patienten nach beidseits subtotaler Resektion konnten prä- und postoperativ im Verlauf der EO-Symptome beurteilt werden. Bei 21 Patienten (72,4%) besserte sich die Symptomatik, bei 5 Patienten (17,2%) zeigte sich keine Änderung, und bei 3 Patienten (10,3%) kam es zu einer Verschlechterung (Abbildung 2b).

Bei 31 von 33 Patienten nach Thyreoidektomie erfolgte eine Beurteilung der EO. Bei 22 Patienten (71%) hatte sich die Symptomatik verbessert; sie war bei 7 Patienten (22,6%) gleich geblieben und hatte sich bei 2 Patienten (6,5%) verschlechtert (Abbildung 2c).

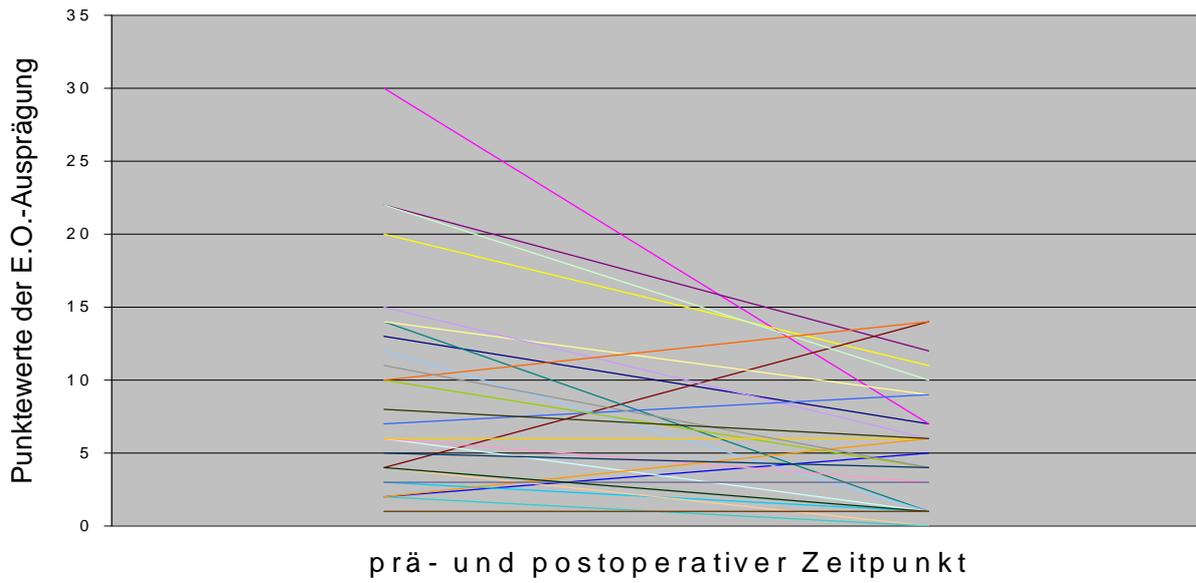


Abbildung 2a: graphische Darstellung des Verlaufs der Endokrinen Orbitopathie prä- und postoperativ nach Dunhill-OP (n=27 Patienten)

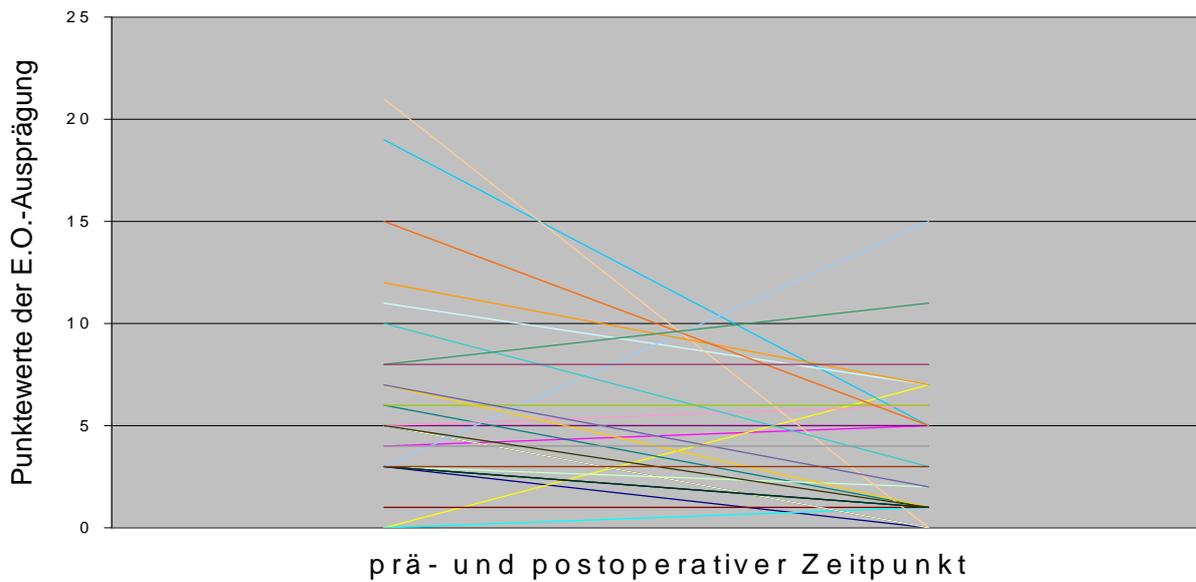


Abbildung 2b: graphische Darstellung des Verlaufs der Endokrinen Orbitopathie prä- und postoperativ nach subtotaler Resektion (n=29 Patienten)

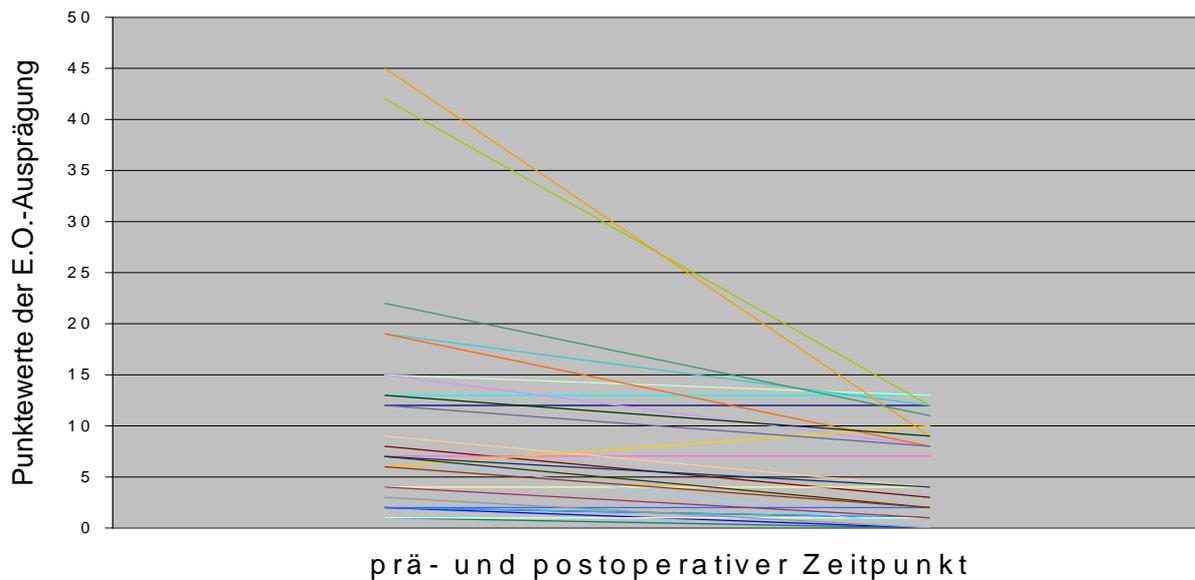


Abbildung 2c: graphische Darstellung des Verlaufs der Endokrinen Orbitopathie prä- und postoperativ nach Thyreoidektomie (n=31 Patienten)

Vergleicht man die Patientengruppen der verschiedenen Operationsmethoden bezüglich des Verlaufs der Endokrinen Orbitopathie statistisch miteinander, so zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied (Tabelle 10). Der Vergleich der Einschätzung anhand der visuellen Analogskalen und den o.g. Kategorien als interne Validitätskontrolle ergab eine Übereinstimmung der Bewertung innerhalb aller Patientengruppen.

	geplante Behandlung (intended treatment)			durchgeführte Behandlung (actual treatment)		
	D (n = 50)	S (n = 50)	T (n = 50)	D (n = 54)	S (n = 49)	T (n = 47)
<b>Verlauf der Endokrinen Orbitopathie</b>						
verbessert	20 (74,1%)	21 (72,4%)	22 (71,0%)	20 (74,1%)	21 (72,4%)	22 (71,0%)
unverändert	6 (22,2%)	5 (17,2%)	7 (22,6%)	6 (22,2%)	5 (17,2%)	7 (22,6%)
verschlechtert	1 (3,7%)	3 (10,3%)	2 (6,5%)	1 (3,7%)	3 (10,3%)	2 (6,5%)
<b>Vergleich der Differenz (prä- und postoperativ) der Punktwerte (Bewertung durch Patienten)</b>						
Median	5	0	1	0	5	1
Range	-10 bis 23	-12 bis 21	-4 bis 36	-10 bis 23	-12 bis 21	-4 bis 36
<b>Vergleich der Differenz (prä- und postoperativ) der Punktwerte (Bewertung durch Augenarzt)</b>						
Median	2	2,5	2	2	2,5	2
Range	-4 bis 15	-3 bis 15	-9 bis 30	-4 bis 15	-3 bis 15	-9 bis 30

Tabelle 10: postoperativer klinischer Verlauf der Endokrinen Orbitopathie sowie Differenz der Punktwerte prä- und postoperativ  
D: Dunhill-Operation; S: Subtotale Schilddrüsenresektion beidseits; T: Thyreoidektomie

Ein statistischer Vergleich des prä- und postoperativen Verlaufs der EO innerhalb der drei operativen Gruppen zeigte sowohl in bezug auf die geplante als auch auf die durchgeführte Operation keinen signifikanten Unterschied ( $p > 0,05$  im Chi-Quadrat-Test). Auch der Vergleich der objektiven und subjektiven Einschätzungen ergab als Zeichen einer validen Befunderhebung überwiegend Übereinstimmungen der Arzt- und Patientenbewertung.

### 3.2.4 Einfluss von Alter, präoperativer Ausprägung der Augensymptomatik und präoperativen TRAK-Werten auf den Verlauf der Endokrinen Orbitopathie

Tabelle 11 zeigt den Verlauf der Endokrinen Orbitopathie in Abhängigkeit von den präoperativen Parametern wie Alter, Ausprägung der Augensymptomatik (> oder <6 Punkte) und TRAK-Wert. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen ist eine gesicherte statistische Auswertung nicht möglich. Auch durch eine Gruppenbildung von Patienten mit Dunhill-OP und beidseits subtotaler Resektion gegenüber der Gruppe der Thyreoidektomierten lässt sich eine statistische Auswertung nicht durchführen. Die Fallzahlen mit einer Verschlechterung der Augensymptomatik bleiben zu klein.

		<b>D</b> (n = 50)	<b>S</b> (n = 50)	<b>T</b> (n = 50)	<b>D + S</b> (n = 103)	<b>T</b> (n = 47)
<b>Altersabhängigkeit des EO-Verlaufs</b>						
<b>EO-Verl. ≤50 J.</b>	1	16	16	15	32	15
	2	4	4	6	8	6
	3	0	3	1	3	1
<b>EO-Verl. &gt;50 J.</b>	1	4	5	7	9	7
	2	2	1	1	3	1
	3	1	0	1	1	1
<b>Abhängigkeit des EO-Verlaufs vom präoperativen EO-Schweregrad</b>						
<b>EO-Verl. bei ≤6P.</b>	1	7	11	10	18	10
	2	6	4	6	10	6
	3	0	2	2	2	2
<b>EO-Verl. bei &gt;6P.</b>	1	11	10	12	21	12
	2	0	1	0	1	0
	3	1	1	0	2	0
<b>Abhängigkeit des EO-Verlaufs vom präoperativen TRAK-Wert</b>						
<b>EO-Verl. bei TRAK präop. ≤100 U/I</b>	1	14	8	15	22	15
	2	3	2	5	5	5
	3	0	2	1	2	1
<b>EO-Verl. bei TRAK präop. &gt;100 U/I</b>	1	4	9	3	13	3
	2	2	2	0	4	0
	3	1	1	1	2	1

Tabelle 11: erweiterte Zielvariablen Alter, Ausprägung der Augensymptomatik und TRAK-Wert

D: Dunhill-Operation; S: Subtotale Schilddrüsenresektion beidseits; T: Thyreoidektomie  
1: verbessert; 2: gleich geblieben; 3: verschlechtert

- EO-Verl. ≤50 J.: Verlauf der EO bei Operationsalter von höchstens 50 Jahren.
- EO-Verl. ≤6P.: Verlauf der EO bei initialer EO-Ausprägung von höchstens 6 Punkten.
- EO-Verl. bei TRAK präop. ≤100 U/I: Verlauf der EO bei präoperativem TRAK-Wert von höchstens 100U/I

### 3.3 TSH-Rezeptor-Antikörper im Verlauf der Erkrankung

#### 3.3.1 Präoperative Auswertungen

##### 3.3.1.1 Darstellung der präoperativen TSH-Rezeptor-Antikörper-Werte (TRAK-Werte)

Präoperative TRAK-Werte waren in den Gruppen "Dunhill-OP" bei 48 Patienten (89%), "beidseits subtotale Resektion" bei 43 Patienten (88%) und "Thyreoidektomie" bei 37 Patienten (79%) verfügbar. Pathologisch erhöhte Werte fanden sich in der Gruppe der "Dunhill-OP" bei 37 Patienten (77% der auswertbaren Patienten), bei 30 Patienten (70%) in der Gruppe der "beidseits subtotalen Resektion" und bei 33 Patienten (89%) mit „Thyreoidektomie“ (Tabelle 12). Tabelle 12 zeigt auch den Median- und Rangewert des präoperativen TRAK-Wertes in allen Therapiegruppen.

##### 3.3.1.2 Zeitpunkte der präoperativen Bestimmung der TRAK-Werte

Betrachtet man die Zeitpunkte, zu denen die Messung der präoperativen TRAK-Werte durchgeführt wurden, so zeigt sich in den meisten Fällen eine Bestimmung innerhalb weniger Monate vor der Operation. Bei der Gruppe der "Dunhill-OP" ergibt sich dabei ein Median von 2,5 Monaten bei einer Range von 1-40 Monaten, der mediane Wert in der Gruppe der "beidseits subtotalen Resektion" beträgt 2 Monate bei einer Range von 1--36 Monaten, der Median der "Thyreoidektomie" 3 Monate bei einer Range von 1-18 Monaten.

##### 3.3.1.3 Vergleichbarkeit der Patientengruppen bezüglich der präoperativen TSH-Rezeptor-Antikörper-Werte und ihrer Bestimmungszeitpunkte

Überprüft wird die Vergleichbarkeit der drei Patientengruppen bezüglich der Parameter „Unterschied des Bestimmungszeitpunktes“ und „Höhe des präoperativen TRAK-Wertes“. Dabei wurden sowohl die Mediane der TRAK-Werte mittels Chi-Quadrat-Tests (Pearson Chi-Square und Likelihood Ratio), als auch die jeweilige Anzahl der Patienten mit erhöhten Werten statistisch miteinander verglichen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Gruppen, d.h. es besteht eine Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich der statistischen Auswertung. Auch bezüglich der Mediane der Bestimmungzeitpunkte zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen (Tabelle 12).

	TRAK präop. bekannt	Median der Bestimmungzeitpunkte präop. (Monate)	Range der Bestimmungzeitpunkte präop. (Monate)	TRAK präop. erhöht	Median (U/l) Norm: <15	Range (U/l)
Dunhill-OP	48	2,5	1-40	37 (77,1%)	34	0-330
Subtot. Res.	43	2	1-36	30 (69,8%)	55,5	0-520
Thyreoidekt.	37	3	1-18	33 (89,2%)	41	3-366

Tabelle 12: präoperative TSH-Rezeptor-Antikörper-Werte und Bestimmungzeitpunkt  
Chi-Quadrat-Test:  $p > 0,05$ , nicht signifikant

### 3.3.2 Postoperative Auswertungen

#### 3.3.2.1 Darstellung der postoperativen TSH-Rezeptor-Antikörper-Werte

In der Gruppe der "Dunhill-OP" bestand noch bei 8 von 38 Patienten (21%) ein pathologisch erhöhter TRAK-Wert, in der Gruppe der „beidseits Subtotalen Resektion“ waren es 8 von 31 Patienten (26%) und in der Gruppe der „Thyreoidektomie“ 5 von 31 (16%) Patienten. Tabelle 13 sind die postoperativen TRAK-Werte als Angabe des Median und der Range zu entnehmen.

#### 3.3.2.2 Vergleichbarkeit der Patientengruppen bezüglich der postoperativen TSH-Rezeptor-Antikörper-Werte

Analog zu 3.3.1.3 wurde hier die Vergleichbarkeit der drei Patientengruppen untersucht. Dabei wurden sowohl die Mediane, als auch die Anzahl der Patienten jeder Beobachtungsgruppe mit erhöhten TRAK-Werten mittels Chi-Quadrat-Tests (Pearson Chi-Square und Likelihood Ratio) statistisch verglichen. Es zeigt sich auch hier kein statistisch signifi-

kanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 13), so dass eine Vergleichbarkeit besteht.

	TRAK postop. bekannt	TRAK postop. erhöht	Median (U/l) Norm <15	Range (U/l)
Dunhill-OP	38	8 (21%)	6	0-269
Subtot. Res.	31	8 (26%)	6	0-316
Thyreoidekt.	31	5 (16%)	8	2,5-493

Tabelle 13: postoperative TSH-Rezeptor-Antikörper-Werte  
Chi-Quadrat-Test:  $p > 0,05$ , nicht signifikant

### 3.3.3 Vergleich der präoperativen mit den postoperativen TSH-Rezeptor-Antikörper-Werten

#### 3.3.3.1 Veränderungen der prä- und postoperativen TRAK-Werte in den Patientengruppen

Insgesamt lag bei 96 Patienten eine prä- und postoperative Messung der TSH-Rezeptor-Antikörper vor. Der individuelle Vergleich der prä- und postoperativen TRAK-Werte zeigt bei 75 dieser Patienten (78%) aller Gruppen einen postoperativ normalen TRAK-Wert, während bei 21 Patienten (22%) postoperativ ein erhöhter Wert bestand. Bei diesen konnten selten mehrere TRAK-Werte im Verlauf bestimmt werden, sodass eine eventuelle Normalisierung nicht dokumentiert werden konnte. Ein Abfall des Wertes ohne Normalisierung trat bei 15 Patienten, ein Anstieg auf postoperativ erhöhte Werte bei 4 Patienten auf. Die Abbildungen 3a, 3b und 3c zeigen den Verlauf der TRAK-Werte bezogen auf die drei Patientengruppen.

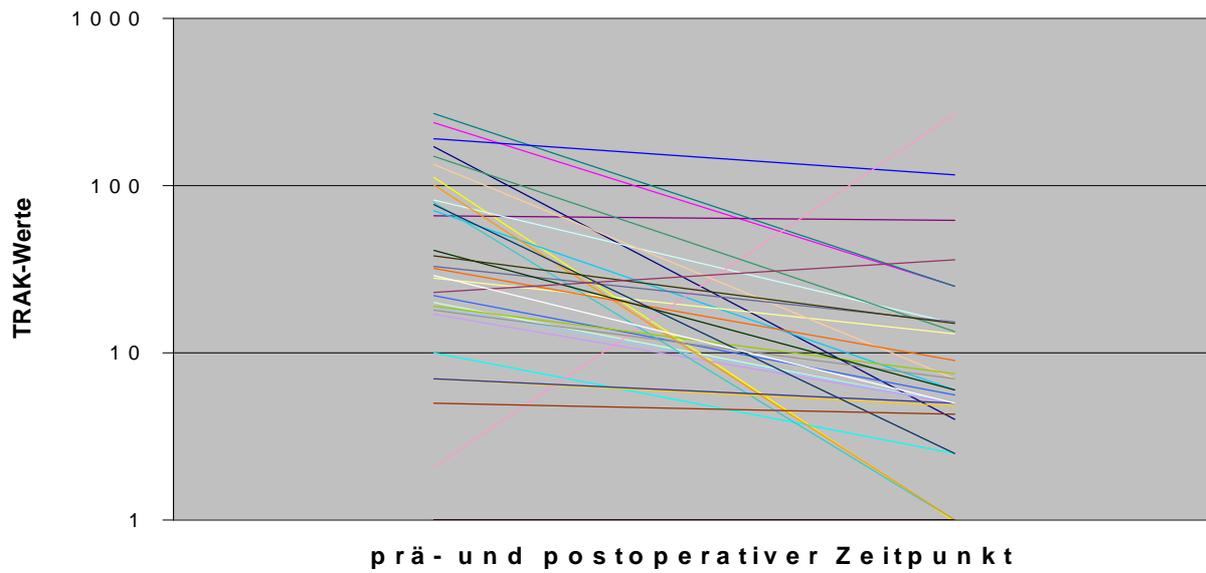


Abbildung 3a: Verlauf der prä- und postoperativ gemessenen TRAK-Werte bei „Dunhill-OP“

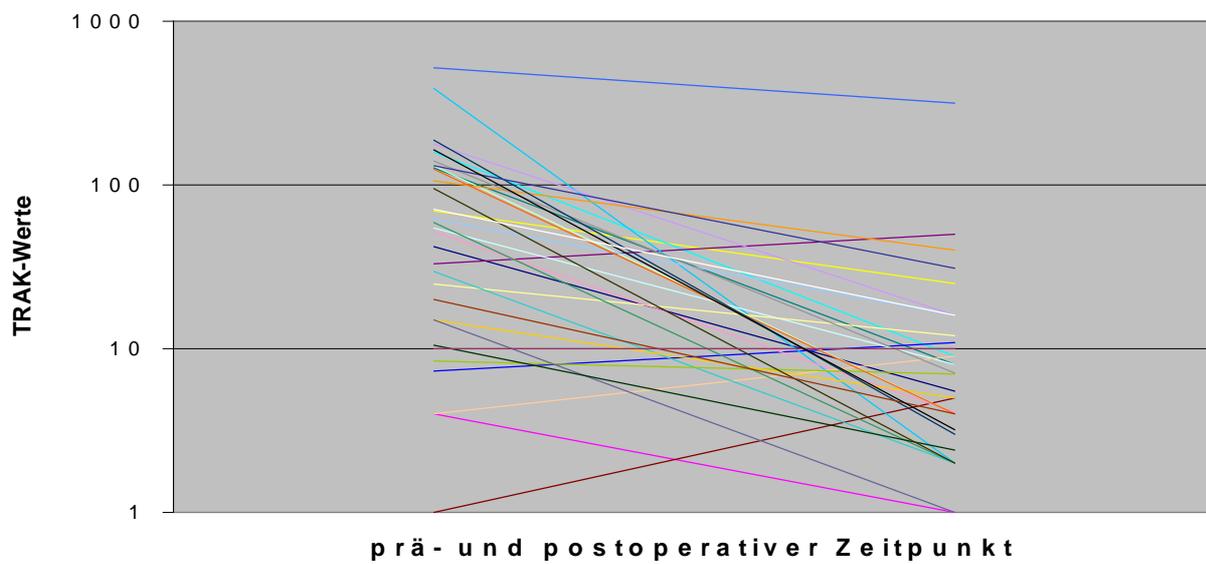


Abbildung 3b: Verlauf der prä- und postoperativ gemessenen TRAK-Werte bei „beidseits subtotaler Resektion“

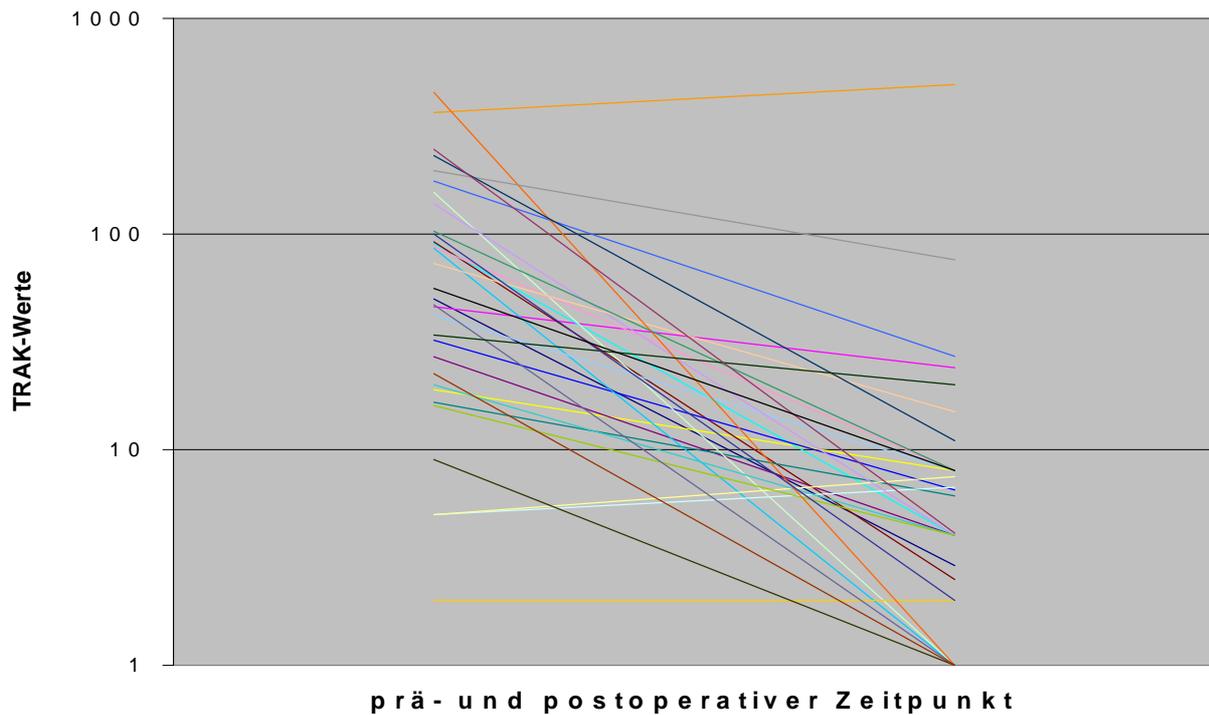


Abbildung 3c: Verlauf der prä- und postoperativ gemessenen TRAK-Werte bei „Thyreoidektomie“

Bei Betrachtung der insgesamt 78 Patienten mit bekanntem Verlauf und präoperativ erhöhtem TRAK-Wert zeigten 22 von 29 Patienten (76%) in der Gruppe der „Dunhill-Operierten“ postoperativ einen normalisierten Antikörper-Wert. In der Gruppe der „beid-seits subtotalen Resektion“ waren es 15 von 23 Patienten (65%), und in der Gruppe der „Thyreoidektomierten“ 21 von 26 Patienten (81%) (Tabelle 14).

Von insgesamt 28 Patienten mit einem präoperativ normalen TRAK-Wert ist bei 18 Patienten der postoperative Verlauf bekannt. Bei einem dieser 18 Patienten wurde in den Verlaufskontrollen postoperativ ein erhöhter TRAK-Wert nachgewiesen (Tabelle 14); in diesem Fall bestand klinisch auch ein Hyperthyreoserezidiv.

Betrachtet man die individuellen TRAK-Werte in den 3 Patientengruppen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein Abfall der Werte ist in vergleichbarer Ausprägung in allen Gruppen nachzuweisen.

Operation	Anzahl der Patienten	TRAK-Werte postoperativ		
		erhöht	normal	unbekannt
<b>präop. erhöhte TRAK-Werte</b>				
Dunhill-OP	37	7	22	8
Subtot. R.	30	8	15	7
Thyreoid.	33	5	21	7
<b>präop. normale TRAK-Werte</b>				
Dunhill-OP	11	1	4	6
Subtot. R.	13	0	9	4
Thyreoid.	4	0	4	0

Tabelle 14: Verlauf der TRAK-Werte prä- und postoperativ

### 3.3.3.2 Einzelfallbetrachtungen mit klinischem Verlauf

Unabhängig vom präoperativen Ausgangswert zeigten insgesamt 9 Patienten einen Anstieg des TRAK-Wertes: In der Gruppe der „Dunhill-Operation“ waren es 2 Patienten, nach beidseits subtotaler Resektion 4 Patienten und nach der totalen Thyreoidektomie 3 Patienten. Bei 5 Patienten blieb der TRAK-Wert trotz Anstiegs im Normbereich und es bestand eine euthyreote Stoffwechsellage. Die weiteren 4 Patienten mit ansteigenden und erhöht gemessenen TRAK-Werten zeigten je zur Hälfte eine euthyreote bzw. eine hyperthyreote Stoffwechsellage. Ein Zusammenhang zwischen Endokriner Orbitopathie und TRAK-Wert-Verlauf lässt sich jedoch nicht erkennen (Tabelle 15).

OP	Geschlecht	Alter (Jahre)	TRAK (U/l)		Zeitpunkt des TRAK postop. (Monate)	EO			Punktwertung der EO		postop. Stoffwechsellage
			prä-op.	post-op.		prä-op.	post-op.	Verlauf	prä-op.	post-op.	
<b>Normale postoperative TRAK-Werte</b>											
S	f	35	1	5	21	ja	ja	unverändert	1	1	euthyreot mit L-T <sub>4</sub>
S	f	45	7	11	5	nein	nein	--	--	--	euthyreot mit L-T <sub>4</sub>
S	m	31	5	9	52	nein	nein	--	--	--	euthyreot mit L-T <sub>4</sub>
T	m	23	5	8	29	nein	nein	--	--	--	euthyreot mit L-T <sub>4</sub>
T	f	37	5	7	20	ja	ja	unverändert	4	4	euthyreot mit L-T <sub>4</sub>
<b>pathologisch erhöhte postoperative TRAK-Werte</b>											
D	f	51	23	36	24	ja	ja	verschlechtert	10	14	euthyreot mit L-T <sub>4</sub>
D	f	40	2	268	39	ja	ja	verbessert	12	9	hyperthyreot
S	f	46	33	50	1	nein	nein	--	--	--	hyperthyreot
T	f	46	366	493	16	ja	ja	verbessert	17	4	euthyreot mit L-T <sub>4</sub>

Tabelle 15: Darstellung der neun Patienten mit im Verlauf ansteigenden TRAK-Werten  
D: Dunhill-OP; S: Subtotale Resektion beidseits; T: Thyreoidektomie  
OP: Operationsmethode; L-T<sub>4</sub>: L-Thyroxin; f: weiblich; m: männlich

Eine statistische Auswertung der 9 Patienten mit postoperativ ansteigendem Wert des TRAK-Titers in bezug auf die EO mittels des Chi-Quadrat-Tests ist wegen der geringen Ausprägung und Fallzahl nicht möglich.

## **4. Diskussion**

Das zentrale Problem beim Morbus Basedow ist die definitive Behandlung der Hyperthyreose und die Vermeidung eines Hyperthyreoserezidivs. Mögliche Therapieoptionen sind die Radiojodtherapie sowie die operative Therapie. Mehrere klinische Studien zeigen, dass ab einer Restgröße von <4ml Gesamtvolumen die Rate der Hyperthyreoserezidive akzeptabel gering<sup>60, 61</sup> und die Morbidität der subtotalen Resektionsverfahren gegenüber der Thyreoidektomie deutlich geringer ist.<sup>62</sup> Zu den postoperativen Komplikationen zählen Nervenschädigungen des N. laryngeus in 0-1%, die Hypocalcämien mit 0-8%, sowie Nachblutungen (1-2%).<sup>63, 64</sup>

In mehreren retrospektiven Studien wird ebenfalls der Einfluss verschiedener Therapieoptionen auf die Augensymptomatik beim M. Basedow untersucht. Aufgrund der weiterhin kontrovers geführten Diskussion und der unzureichenden Datenlage soll erstmals in der vorliegenden prospektiv randomisierten Studie geklärt werden, ob die operativen Verfahren der Dunhill-Operation, der beidseits subtotalen Resektion und der Thyreoidektomie beim M. Basedow einen Einfluss auf die verschiedenen Symptome der Endokrinen Orbitopathie haben, in welcher Form und Weise sich die TRAK-Werte nach den einzelnen Operationsverfahren verändern und welche Auswirkungen dies auf die Endokrine Orbitopathie hat.

Insgesamt wurden 150 Patienten mittels Zufallsverteilung den drei Operationsgruppen zugeordnet. Durch die letztlich intraoperative Entscheidungsfreiheit des Operateurs wurden bei 54 Patienten eine Dunhill-Operation, bei 49 Patienten eine beidseits subtotale Resektion mit Schilddrüsenresten von etwa 2ml auf jeder Seite und bei 47 Patienten eine Thyreoidektomie durchgeführt.

### **4.1 Einfluss der Operation auf die Endokrine Orbitopathie**

Beim Morbus Basedow sind es neben der Hyperthyreose nicht selten die Symptome einer endokrinen Orbitopathie, die das Allgemeinbefinden der Patienten wesentlich beeinträchtigen.<sup>65, 66</sup> Die Symptomatik umfasst eine Vielzahl von Beschwerden, die von einer diskreten, kaum empfundenen Symptomausprägung bis zu einer deutlichen Einschränkung des

Sehvermögens reichen.<sup>67, 68, 69</sup> Daher ist neben der dauerhaften Behandlung der Hyperthyreose mit Vermeidung eines Rezidivs die Verbesserung der Augensymptomatik, auch falls nur subjektiv empfunden, von außerordentlicher klinischer Bedeutung.

In den vergangenen Jahren wurden retrospektiv insbesondere die medikamentöse thyreostatische Therapie, die Radioiodtherapie sowie die operativen Therapiekonzepte einander gegenübergestellt. Dabei zeigt die operative Behandlung im Vergleich zur Radioiodtherapie eine positive Beeinflussung der Endokrinen Orbitopathie im Sinne einer Verbesserung der Ausprägung einzelner Symptome.<sup>70, 71, 72, 73</sup> Bei der Radioiodtherapie ohne Cortison kam es sogar bei 5% der Patienten zu bleibenden Verschlechterungen. Erst unter gleichzeitiger Gabe von Cortison zeigten sich auch nach Radioiodtherapie Verbesserungen der Augensymptome bei 67% der Patienten.<sup>74</sup>

Zur operativen Behandlung der Hyperthyreose hatte sich als Standard beim M. Basedow die beidseits subtotale Schilddrüsenresektion etabliert. Reste von beidseits weniger als 2ml führten lediglich bei <2% der Patienten zu einem Hyperthyreoserezidiv. Ebenso konnte in einer retrospektiven Studie für die subtotale Resektion eine Verbesserung der Augensymptomatik bei 69% bei einer Verschlechterung von 8% der Patienten bei einem Beobachtungszeitraum von 6 bis 36 Monaten nachgewiesen werden.<sup>75</sup> Im Gegensatz dazu stehen Ergebnisse von Catz et al. und Werner et al., die über eine Verschlechterung der Augensymptomatik nach subtotaler Resektion beidseits und Thyreoidektomie berichteten.<sup>76, 77</sup>

In einer prospektiven Studie war es daher dringend notwendig, ein radikaleres Resektionsverfahren (Thyreoidektomie) gegenüber den subtotalen Resektionsverfahren (beidseits subtotal oder Dunhill-Operation) in bezug auf den Verlauf der Endokrinen Orbitopathie zu vergleichen. Die Daten der vorliegenden prospektiven Studie zeigen, dass insgesamt 63 Patienten (72,4%) eine Verbesserung der Augensymptomatik nach einer Beobachtungszeit von mindestens 38 Monaten aufweisen. In der Gruppe der beidseits subtotalen Resektion trat bei 72,4% der Patienten eine Verbesserung auf, bei 17,2% eine gleichbleibende Augensymptomatik und bei 10,3% eine Verschlechterung. Abe et al. beobachteten nach subtotaler Schilddrüsenresektion bei jedoch nur 18 operierten Patienten und einem größeren Schilddrüsenrest von 4-6g lediglich bei 16,7% der Patienten eine Verbesserung, bei 77,8% einen unveränderten Verlauf und bei 5,6% einen Krankheitspro-

gress.<sup>78</sup> Dies weist darauf hin, dass zur günstigen Beeinflussung der Endokrinen Orbitopathie ein Schilddrüsenrest von >4g nicht zu empfehlen ist. Auf der anderen Seite bleibt zu überprüfen, ob durch ein ausgedehnteres Resektionsverfahren in Form der Thyreoidektomie eine weitere Verbesserung der Symptome der EO postoperativ gegenüber der subtotalen Resektionsverfahren zu erzielen ist. Die eigenen Ergebnisse zeigen, dass der Verlauf der Endokrinen Orbitopathie nach radikaler Thyreoidektomie versus subtotalen Schilddrüsenresektionsverfahren (Dunhill-OP, beidseits subtotale Resektion) keinen signifikanten Unterschied erkennen lässt. Trotz einer Verbesserung bei 72,5% der Patienten klagten 10,3% der Patienten nach subtotaler Resektion über eine Verschlechterung der EO-Symptomatik. Im Vergleich dazu berichteten 71% der Patienten über eine Verbesserung und 6,5% über eine Verschlechterung nach Thyreoidektomie. Ein statistischer Vergleich der Operationsmethoden im Hinblick auf den Verlauf der Endokrinen Orbitopathie in Abhängigkeit von der Ausprägung der präoperativen Augensymptomatik war aufgrund der zu geringen Fallzahlen nicht möglich. Teils sind diese Ergebnisse übereinstimmend mit Winsa et al.<sup>79</sup>, die in ihrer retrospektiven Untersuchung eine postoperative Verbesserung der Augensymptomatik bei einem großen Anteil der Patienten unabhängig von der Wahl des Operationsverfahrens beschrieben. Jedoch trat im Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen eine Verschlechterung der Augensymptomatik signifikant häufiger nach einer beidseits subtotalen Resektion (16%) als nach einer Thyreoidektomie (6%) auf. Hierzu bleibt kritisch anzumerken, dass die Rate der Hyperthyreoserezidive für die subtotale Resektion mit 20% möglicherweise so hoch ausfällt, da die Reste der verbleibenden Schilddrüse >4g betragen. Für die Thyreoidektomie wurde die Rate mit 1% angegeben. Ein Hyperthyreoserezidiv wurde dabei nicht klinisch, sondern laborchemisch durch erhöhte Hormonwerte definiert. Ebenso ist die Fallzahl für die Gruppe der Thyreoidektomierten sehr klein (n=19), um eine statistische Aussage treffen zu können.

Hinsichtlich der Dauer des präoperativen Bestehens der Augensymptome, lässt sich aufgrund der geringen Fallzahlen eine statistische Auswertung nicht durchführen. Jedoch zeigt die klinische Beobachtung tendenziell, dass bei kürzerem Bestehen der Augensymptome präoperativ häufiger und deutlicher eine postoperative Verbesserung der EO beobachtet wird. Andererseits: Je länger die Symptome vor dem Operationstermin bestanden hatten, desto seltener oder weniger ausgeprägt kam es zu einer subjektiven und objektiven Verbesserung. Dennoch ergeben sich in der vorliegenden Studie Verläufe, die zeigen, dass sich die Augensymptomatik von Patienten, bei denen eine EO seit mehreren

Jahren besteht, durch eine Operation durchaus verbessern kann. Dennoch scheint generell der Benefit kleiner zu sein als bei Patienten, bei denen die Symptome einer Endokrinen Orbitopathie erst relativ kurz vor dem operativen Eingriff aufgetreten waren. Wir leiteten aus dieser Beobachtung ab, dass bei Patienten mit einem M. Basedow und sich entwickelnden Augenbeschwerden eine frühzeitig durchgeführte Operation der Schilddrüse indiziert ist, um irreversible Manifestationen der EO zu minimieren.

In bezug auf die postoperativen Veränderungen der EO bei präoperativ milder und schwerer Symptomausprägung zeigen die Ergebnisse der Studie, dass bei präoperativ geringerer Ausprägung (Score von 6 Punkten oder weniger) bei 28 Patienten (58,3%) eine Verbesserung, bei 16 (33%) keine Veränderung und bei 4 (8,3%) eine Verschlechterung festzustellen ist. Im Gegensatz dazu verbesserte sich die Symptomatik bei ausgeprägter präoperativer Endokriner Orbitopathie (Score von mehr als 6 Punkten) bei insgesamt 91,7%. Auch wenn die Ergebnisse eine statistische Auswertung nicht zulassen, besteht klinisch doch der Eindruck, dass Patienten mit stärkerer Augensymptomatik von einer Operation zumindest subjektiv mehr profitieren, als bei geringerer Ausprägung der E.O.

Diese Beurteilung wird durch die Ergebnisse von Marcocci et al. unterstützt. Sie zeigten, dass Patienten mit lediglich geringer Orbitopathie von einer Operation, die als subtotale Thyreoidektomie erfolgte, nicht signifikant profitieren.<sup>80</sup> Der günstige Einfluss der Operation auf die EO und hier vor allem auf die schwereren Ausprägungsgrade wurde ebenfalls in einer retrospektiven Studie beschrieben.<sup>81</sup> Auch Kahaly et al. berichteten über ähnliche Ergebnisse in ihren retrospektiven Beobachtungen.<sup>82</sup> Somit schließen wir aus den Ergebnissen der Literatur und der vorliegenden Studie, dass - obwohl statistisch nicht nachweisbar - Patienten mit einer sich rasch entwickelnden schweren Augensymptomatik von einer frühen Operation bei M. Basedow am meisten profitieren.

#### **4.2 Einfluss der Operation auf die immunologische Situation**

Ein Zusammenhang zwischen dem TSH-Rezeptor-Antikörper-Titer und dem Verlauf des Morbus Basedow ist in der Literatur vielfach beschrieben worden.<sup>83, 84, 85, 86</sup> Die Bedeutung des TRAK-Wertes als möglicher prädiktiver Parameter für den Verlauf der Hyperthyreose und der Endokrinen Orbitopathie ist jedoch bisher nicht systematisch untersucht worden.

In der hier vorliegenden Studie zeigten sich präoperativ bei den von uns rekrutierten Patienten pathologisch erhöhte TRAK-Werte nur bei 100 Patienten (67%), während Winsa et al. bei 161 von 173 Patienten (93%) eine präoperative Erhöhung feststellten. Sie beschrieben eine postoperative Normalisierung des TRAK-Wertes bei 67 dieser 173 Patienten (39%).<sup>87</sup> Nach unseren Ergebnissen normalisierte sich der TRAK-Wert bei 58 von 100 Patienten (58%). Hierbei muss berücksichtigt werden, dass in Einzelfällen zunächst noch erhöhte postoperative Werte bestimmt wurden, während im Verlauf letztlich eine Normalisierung nachgewiesen werden konnte. Möglicherweise wurde trotz einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 36 Monaten die Normalisierung bei einigen Patienten nicht festgestellt, weil eine Verlaufskontrolle nicht mehr erfolgte.

Im Gegensatz zu der retrospektiven Untersuchung von Winsa et al. konnte in der vorliegenden Studie postoperativ bezüglich der Verbesserung der Ausprägung der Endokrinen Orbitopathie und dem Abfall der TRAK-Werte kein signifikanter Unterschied zwischen Thyreoidektomie und den subtotalen Schilddrüsenresektionsverfahren festgestellt werden. Kritisch bleibt hierzu anzumerken, dass Winsa et al. zwar scheinbar einen signifikant häufigeren Abfall der TRAK-Werte nach einer totalen Thyreoidektomie im Vergleich zur subtotalen Resektion nachwies, allerdings mit lediglich 19 Patienten, die in die Untersuchungen eingingen, eine zu geringe Fallzahl vorliegt, um hieraus statistisch signifikante Ergebnisse abzuleiten.

Wir beobachteten Besonderheiten bei 9 Patienten mit initial erhöhten (3 Patienten) oder normalen (6 Patienten) TRAK-Werten in Form eines postoperativen Anstieges. Dieser ist statistisch unabhängig von der angewandten Operationsmethode. Als Besonderheit ist hervorzuheben, dass von diesen Patienten zwei ein Hyperthyreoserezidiv erlitten. Weitere Rezidive traten innerhalb der Beobachtungszeit nicht auf. Obwohl mit den hier vorliegenden Ergebnissen nicht nachweisbar, wurden von anderen Autoren, die den Effekt einer konservativen Therapie auf die Hyperthyreose beim M. Basedow und die Veränderungen der TSH-Rezeptor-Antikörper-Werte untersucht hatten, ein Zusammenhang zwischen den ansteigenden Antikörper-Titern und einem erhöhten Risiko eines Hyperthyreoserezidivs hergestellt.<sup>88, 89, 90</sup>

Somit ist zusammenzufassen, dass in der vorliegenden Studie sowohl nach Thyreoidektomie als auch nach den subtotalen Resektionsverfahren kein statistischer Unterschied bezüglich des Abfallens der TRAK-Werte nachzuweisen ist. Bei den Patienten, deren Antikörper-Werte postoperativ ansteigen, besteht jedoch wahrscheinlich ein höheres Risiko, an einem - in unserer Studie insgesamt sehr selten auftretenden - Hyperthyreoserezidiv zu erkranken. Der TRAK-Wert ist somit weiterhin als Parameter für die noch verbliebene Autoimmunaktivität zu diskutieren.

Im Hinblick auf die Endokrine Orbitopathie zeigten sich unter den 9 Patienten mit ansteigenden TRAK-Werten bei insgesamt 5 Patienten eine EO-Symptomatik. Zweimal ergab sich postoperativ eine Verbesserung, zweimal ein unveränderter Zustand und einmal eine Verschlechterung der Augensymptomatik. Ein statistischer Zusammenhang zwischen TRAK-Wert-Verlauf und postoperativer Augensymptomatik konnte nicht nachgewiesen werden. Allerdings können aufgrund der geringen Fallzahlen die Ergebnisse dieser Fragestellung nur eingeschränkt bewertet werden. Festzuhalten bleibt, dass die Patienten, bei denen postoperativ normale TRAK-Werte gemessen wurden, nach den verschiedenen Operationsmethoden überwiegend eine Verbesserung der Augensymptome aufwiesen oder beschwerdefrei waren.

Trotz der Ergebnisse der vorliegenden Studie muss der Zusammenhang zwischen TSH-Rezeptor-Antikörper-Aktivität, Ausmaß der Endokrinen Orbitopathie und postoperativem Hyperthyreoserezidivrisiko weiterhin diskutiert werden. Obwohl klinisch eindeutig die Aktivität des Autoimmunprozesses durch die ausgedehnte Entfernung des Schilddrüsengewebes, unabhängig vom Operationsverfahren, reduziert werden kann, gelingt ein statistisch gesicherter Nachweis nicht. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen beschrieben Catz et al. eine enge Korrelation der TRAK-Titer mit der EO. Sie fanden bei Patienten mit postoperativer Besserung der EO regelmäßig negative Antikörper-Titer; bei den Patienten mit unveränderter oder progredienter Augensymptomatik dagegen erhöhte Werte.<sup>91</sup> Auch Feldt-Rasmussen et al. beobachteten ein Absinken der schilddrüsenbezogenen Antikörper nach ablativer Therapie der Hyperthyreose.<sup>92</sup> Kein Zusammenhang der TRAK-Werte mit dem Auftreten oder der Verschlechterung der EO konnten dagegen von Tallstedt et al. nachgewiesen werden.<sup>93</sup>

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein statistisch gesicherter Nachweis einer Korrelation von Endokriner Orbitopathie und TSH-Rezeptor-Antikörper-Aktivität in der hier vorliegenden Studie aufgrund nicht ausreichend hoher Fallzahlen nicht möglich war. Die klinische und prädiktive Aussagekraft des TRAK-Wertes hinsichtlich der Auswirkung auf die Endokrine Orbitopathie sollte daher weiter kritisch diskutiert und durch prospektive, multizentrische Studien mit größeren Fallzahlen untersucht werden.

## **5. Zusammenfassung**

In mehreren retrospektiven Studien wurden die Einflüsse von medikamentöser Therapie, Radioiodtherapie und operativen Therapiekonzepten beim Morbus Basedow verglichen. Ob und in welcher Ausprägung ein Effekt der chirurgischen Therapie bei Patienten mit Morbus Basedow hinsichtlich der Augensymptomatik und der Immunsituation besteht, wird in heutiger Zeit noch immer kontrovers diskutiert. Widersprüchliche Ergebnisse zwischen dem Ausmaß der Operation und der Beeinflussung des Verlaufs der Endokrinen Orbitopathie wurden publiziert. Nachdem retrospektiv eine Verbesserung der Augensymptomatik nach subtotaler Resektion bei etwa 70% der Patienten aufgezeigt werden konnte, sollte erstmalig eine prospektive Studie die Fragestellung klären, in welchem Ausmaß eine Beeinflussung der Endokrinen Orbitopathie durch ein unterschiedliches Resektionsausmaß erreicht werden kann und ob ein Unterschied zwischen den routinemäßigen Operationsverfahren Thyreoidektomie, beidseits subtotaler oder einseitig totaler und gegenseitig subtotaler Resektion (Dunhill-OP) besteht.

Von Januar 1993 bis Mai 1995 wurden im Rahmen einer prospektiv geplanten, randomisierten Studie 150 Patienten (125 Frauen, 25 Männer), die an einem M. Basedow erkrankt waren, mittels Zufallsverteilung drei operativen Therapiegruppen zugeordnet. Durch die Möglichkeit der intraoperativen Entscheidungsfreiheit des Operateurs (actual treatment) wurde letztlich bei 54 Patienten eine Hemithyreoidektomie mit subtotaler Resektion (Rest <4ml) durchgeführt (Dunhill-OP). 49 Patienten erhielten eine beidseits subtotale Resektion mit Schilddrüsenresten von etwa 2ml auf jeder Seite und bei 47 Patienten erfolgte eine Thyreoidektomie. Die Nachbeobachtungszeit betrug mindestens 6 Monate postoperativ. Die Patientengruppen wurden postoperativ in bezug auf den Verlauf der Endokrinen Orbitopathie anhand einer visuellen Analogskala, sowie der TRAK-Werte nachuntersucht. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Chi-Quadrat- und Fisher-Test für quantitative Ergebnisse und Mann-Whitney- und Kruskal-Wallis-Test für qualitative Daten bezüglich des Verlaufs der Endokrinen Orbitopathie (EO) und der Werte des TSH-Rezeptor-Antikörpers (TRAK).

In der Literatur ist eine postoperative Verbesserung der Augensymptomatik bei einem großen Anteil der Patienten bei allen drei genannten Operationsverfahren beschrieben worden.<sup>94, 95</sup> Anlass der Überprüfung gaben Berichte über eine Verschlechterung der Au-

gensymptomatik nach beidseits subtotaler Resektion, die signifikant häufiger aufgetreten sein sollte als nach Thyreoidektomie.<sup>96, 97</sup> Im Gegensatz dazu konnte in unseren Untersuchungen postoperativ bei 71% der nach Dunhill operierten Patienten, bei 72% der Patienten nach beidseits subtotaler Resektion und bei 74% der Patienten nach Thyreoidektomie eine Verbesserung der Endokrinen Orbitopathie beobachtet und nachgewiesen werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen subtotalen und totalen Resektionsverfahren ergab sich nicht. Ein Benefit der operativen Behandlung des M. Basedow bei adäquatem Ausmaß der Operation (<4ml) konnte im Hinblick auf die Augensymptomatik in der vorliegenden Studie klinisch eindeutig belegt werden.

Bei präoperativ stark ausgeprägten Augensymptomen trat häufiger eine Verbesserung postoperativ auf als bei nur leichten präoperativen EO-Symptomen. Aufgrund einer zu geringen Patientenzahl erreichte die Auswertung jedoch keine statistische Signifikanz. Ebenso kam es postoperativ häufiger zu einer subjektiven und objektiven Verbesserung, je kürzer die Augensymptome vor dem Operationstermin aufgetreten waren. Die Anzahl der zur Verfügung stehenden Patienten reichte jedoch für eine statistische Beurteilung nicht aus.

In der vorliegenden Studie zeigten präoperativ 100 Patienten (67%) im Gegensatz zu Winsa et al. (93%) pathologisch erhöhte TRAK-Werte. Postoperativ normalisierte sich der TRAK-Wert bei 58% unserer Studienpatienten. Im Gegensatz zu der retrospektiven Untersuchung am kleinen Patientenkollektiv von Winsa<sup>98</sup>, der einen signifikant häufigeren Abfall der TRAK-Werte nach einer totalen Thyreoidektomie im Vergleich zur subtotalen Resektion nachwies, konnte in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Thyreoidektomie und subtotalen Resektionsverfahren festgestellt werden. Alle drei angewandten Operationsverfahren mit einem Restgewebe von <4ml müssen demzufolge als gleichwertig angesehen werden.

Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Verlauf der TSH-Rezeptor-Antikörper-Werte (TRAK) und der Endokrinen Orbitopathie konnte ebenfalls nicht belegt werden. So zeigte sich in der Studie eine prozentual geringere Verbesserung der Augensymptomatik bei Anstieg der TSH-Rezeptor-Antikörper-Werte im Vergleich zu den postoperativen EO-Beschwerden bei abfallenden TRAK-Werten. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen mit

ansteigendem postoperativen TRAK-Wert war eine statistisch signifikante Auswertung jedoch nicht möglich.

Zusammenfassend konnten wir in einer prospektiv randomisierten Studie den günstigen Einfluss der Operation auf die Endokrine Orbitopathie nachweisen. Dabei zeigte sich keines der routinemäßig durchgeführten Verfahren den anderen in bezug auf die Verbesserung der Symptome der Endokrinen Orbitopathie und in bezug auf den Abfall der TSH-Rezeptor-Antikörper-Werte überlegen. Zumindest ergab sich klinisch der Eindruck, dass insbesondere Patienten mit ausgeprägter EO-Symptomatik von einer frühen Operation bezüglich ihrer Augensymptomatik am meisten profitieren.

## 6. Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> **Graves RJ:** Newly observed affection of the thyroid gland in females. Medical and Surgical J. (1835) 7: 516.
- <sup>2</sup> **Graefe A v.:** Über Basedow'sche Krankheit. Dtsch klin. Wochenschr. (1864) 16: 158.
- <sup>3</sup> **Kahaly G, Förster G, Otto E, Hansen C, Schulz G:** Diabetes mellitus Typ I als Teil des polyglandulären Autoimmunsyndroms. Diab. Stoffw. (1997) 6: 19-27.
- <sup>4</sup> **Haufelder E, Hofbauer C, Hörmann R:** Morbus Basedow: Neuester Stand zur Pathogese, Diagnostik und Therapie. Deutsches Ärzteblatt (93) 42: A-2690, B-2293, C-2156.
- <sup>5</sup> **Basedow CA v.:** Die Glotzaugen. Wochenzeitschrift für die ges. Heilkunde (1848) 669-677.
- <sup>6</sup> **Basedow CA v.:** Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. Wochenzeitschrift für die ges. Heilkunde (1840) 197-228.
- <sup>7</sup> **Jacobson DH, Gorman CA:** Endocrine Ophthalmopathy: Current ideas concerning Etiology, Pathogenesis and Treatment. Endocrine Rev. (1984) 5: 200-215.
- <sup>8</sup> **Schumm-Draeger P-M:** Aktuelle Aspekte der Pathogese, Diagnostik und Therapie: Schilddrüse: Hessisches Ärzteblatt 2002 (3): 135-143.
- <sup>9</sup> **Mann K, Hörmann R:** Antithyreodiale und TSH-suppressive Behandlung bei Morbus Basedow? Der Internist (39) 6: 600-612.
- <sup>10</sup> **Waldherr C, Otte A, Haldemann A, Müller-Brand J:** Das Marine-Lenhart-Syndrom: Eine Fallbeobachtung über 18 Jahre. Nuklearmedizin (1999) 38: 345-8.
- <sup>11</sup> **Kiljanski JI, Nebes V, Wall JR:** The ocular muscle cell is a target of the immune system in endocrine ophthalmopathy. Int Arch Allergy Immunol (1995) 106: 204-212.
- <sup>12</sup> **Boergen KP, Pickardt CR:** Neueinteilung der Symptome der endokrinen Orbitopathie. Die medizinische Welt 1991; Schattauer Verlag, S. 77-81.
- <sup>13</sup> **Feldon SE, Muramtsu S, Weiner JM:** Clinical Classification of Graves' ophthalmopathy: Identification of risk factors for optic neuropathy. Arch. Ophthalmol. (1984) 102: 1469-1472.
- <sup>14</sup> **Pfannenstiel P, Utech C, Wulle KG:** Diagnose der Endokrinen Ophthalmopathie. Deutsche Med. Wochenzeitschr. (1986) 35: 1329-1331.
- <sup>15</sup> **Werner SC:** Classification of the eye-changes of Graves' disease. J. Clin. Endocrinol. Metabol. (1969) 29: 982-984.
- <sup>16</sup> **Werner SC:** Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. Am. J. Ophthalmol. (1977) 83: 725-727.

- 
- <sup>17</sup> **Grussendorf M, Novoczyn V, Horster FA, Krüskemper L:** Standardisierung und Auswertung von klinischen Befunden bei Patienten mit Endokriner Ophthalmopathie. *Akt. Endokrinol. Stoffw.* (1988) 9: 35-36.
- <sup>18</sup> **Kim WB, Chung HK, Park YJ, Park DJ, Lee HK, Cho BY:** Clinical significance of classification of Graves' disease according to the characteristics of TSH receptor antibodies. *Korean J Intern Med* (2001) 16: 187-200.
- <sup>19</sup> **Gerding MN, Meer JWC van der, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF:** Association of thyrotropin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clinical Endocrinology* (2000) 52: 267-271.
- <sup>20</sup> **Maugendre D, Massart C:** Clinical value of a new TSH binding inhibitory activity assay using human TSH receptors in the follow-up of antithyroid drug treated Graves' disease. Comparison with thyroid stimulating antibody bioassay. *Clin Endocrinol* (2001) 54: 89-96.
- <sup>21</sup> **Khoo DH, Eng PH, Ho SC, Tai ES, Morgenthaler NG, Seah LL, Fong KS, Chee SP, Choo CT Aw SE:** Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: Prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. *Thyroid* (2000) 10: 1093-1099.
- <sup>22</sup> **Bahn RS:** Understanding the immunology of Graves' ophthalmopathy. Is it an autoimmune disease? *Endocrinol Metab Clin North Am* (2000) 29: 287-296.
- <sup>23</sup> **Bahn RS, Dutton CM, Natt N, Joba W, Spitzweg C, Heufelder AE:** Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* (1998) 83: 998-1002.
- <sup>24</sup> **Kilianski JI, Peele K, Stachura I, Pickeral J, Stolarski C, Kennerdell JS, Wall JR:** Antibodies against striated muscle, connective tissue and nuclear antigens in patients with thyroid-associated ophthalmopathy: should Graves' disease be considered a collagen disorder? *J Endocrinol Invest* (1997) 20: 585-591.
- <sup>25</sup> **Jyonouchi SC, Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM, Bahn RS:** Interleukin-6 stimulates thyrotropin receptor expression in human orbital preadipocyte fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* (2001) 11: 929-934.
- <sup>26</sup> **Spelsberg F, Nergerle T, Ritter M.** Die Schilddrüse in Klinik und Praxis. Johann Ambrosius Barth Verlag 2000.
- <sup>27</sup> **Pfannenstiel P, Hotze L.** Schilddrüsenkrankheiten – Diagnose und Therapie. Berliner Med. Verl. Anst. 1999.
- <sup>28</sup> **Badenhoop K, Siegmund T, Mosseler S, Wenske I, Donner H, Usadel KH.** Genetic risk markers in Graves' disease, *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 1999; 93: 11-15.
- <sup>29</sup> **Quadbeck B, Hörmann R, Janssen OE, Mann K:** Medikamentöse Behandlung der Immunhyperthyreose (Typ Morbus Basedow): Patientenselektion, Langzeitverlauf und Rezidivprophylaxe: *Der Internist* (44) 4: 440-448.
- <sup>30</sup> **Schumm-Draeger P-M, Müller O-A:** Therapie der Hyperthyreose. *Dtsch med Wochenschr* (2003): 500-502.

- 
- <sup>31</sup> **Crivellaro C, Oberhofer R, Leimgruber K, Amor H:** Morbus Basedow: Klinik und Behandlungsergebnisse. *Acta Medica Austriaca* (2001) 28: 47-51.
- <sup>32</sup> **Sawin CT, Becker DV.** Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid* 1997; 7: 163-176.
- <sup>33</sup> **Köbberling J, Hintze G:** Differentialindikation zur Schilddrüsenoperation. *Der Chirurg* (70) 9: 971-979.
- <sup>34</sup> **Kocher T:** Chirurgische Operationslehre. Fischer Verlag, Jena (1907) 679-680.
- <sup>35</sup> **Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Mazzi B, Rocchi R, Barbesino G, Pinchera A:** Graves' ophthalmopathy and 131I therapy. *Q J Nucl Med* (1999) 43: 307-312.
- <sup>36</sup> **Sugino K, Mimura T, Ozyki O, Kure Y.** Early recurrence of hyperthyroidism in patients with graves disease treated by subtotal thyroidectomy. *Wld J Surg* 1995; 19: 648-652.
- <sup>37</sup> **Frilling A:** Schilddrüsenchirurgie. Gutartige Erkrankungen der Schilddrüse. *Chirurg* (2001) 72: 1378-1391.
- <sup>38</sup> **Steinmüller T, Ulrich F, Rayes N, Lang M, Seehofer D, Tullius SG, Jonas S, Neuhaus P:** Operationsverfahren und Risikofaktoren in der Therapie der benignen Struma multinodosa. Ein statistischer Vergleich der Komplikationshäufigkeit. *Chirurg* (2001) 72: 1453-1457.
- <sup>39</sup> **Tallstedt L, Lundell G, Tarring O, Wallin G, Ljunggreen JG, Blomgren H, Taube A:** Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *New Engl. J. Med.* (1992) 326: 1733-1738.
- <sup>40</sup> **Kahaly G, Böckmann H, Cordes U, Beyer J:** Langzeitbeobachtung der Endokrinen Orbitopathie und retrospektive Beurteilung therapeutischer Maßnahmen. *Med. Klinik* (1989) 3: 121-127.
- <sup>41</sup> Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.
- <sup>42</sup> **Prummel MF, Maarten PM, Berghout A, Krenning E, Gaag R van der, Koornneef L, Wiersinga WM:** Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *New Engl. J. Med.* (1989) 321: 1353-1359.
- <sup>43</sup> **Pfannenstiel P, Salter B:** Schilddrüsenkrankheiten, Diagnose und Therapie. Hennig Berlin (Hrsg.) 1991: 149-168.
- <sup>44</sup> **Kahaly G, Schrenzenmeier J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Müller W, Beyer J:** Cyclosporine and prednisone vs. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Europ. J. Clin. Invest.* (1986) 16: 415-422.
- <sup>45</sup> **Pickardt CR:** Cyclosporin A - Behandlung bei Endokriner Orbitopathie. *Der Internist* (1985) 26: 580-583.

- 
- <sup>46</sup> **Prummel MF, Maarten PM, Berghout A, Krenning E, Gaag R van der, Koornneef L, Wiersinga WM:** Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *New Engl. J. Med.* (1989) 321: 1353-1359.
- <sup>47</sup> **Prummel MF, Wiersinga WM:** Medical management of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* (1995) 5: 231-234.
- <sup>48</sup> **Mourits MP:** Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* (2000) 355: 1505-1509.
- <sup>49</sup> **Clauser L, Galie M, Sarti E, Dallera V:** Rationale of treatment in Graves' ophthalmopathy. *Plast Reconstr Surg* (2001) 108: 1880-1894.
- <sup>50</sup> **Frilling A, Goretzki PE, Grussendorf M, Erbslöh M, Röher HD:** The influence of surgery on endocrine ophthalmopathy. *World J. Surg.* (1990) 14: 442-446.
- <sup>51</sup> **Wiersinga WM, Prummel MF:** An evidence-based approach to the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* (2000) 29: 297-319.
- <sup>52</sup> **Mysiwiac J, Grygorczuk S, Kinalska I:** Graves-Basedow's disease: effect of treatment methods for hyperthyroidism on the course of ophthalmopathy. *Pol Arch Med Wewn* (2000) 104: 413-418.
- <sup>53</sup> **Hartley F:** Thyroidectomy for exophthalmic goitre. *Ann. Surg.* (1905) 42: 33-48.
- <sup>54</sup> **Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, Tanda ML, Miccoli P, Iacconi P, Bartolomei MP, Nardi M, Pinchera A, Bartalena L:** The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *Clinical Endocrinology* (1999) 51: 503-508.
- <sup>55</sup> **Grussendorf M, Horster FA, Inanc Y, Goretzki PE, Röher HD, Krüskemper HL:** Subtotale Thyreoidektomie als überlegenes Therapieprinzip bei der Behandlung der endokrinen Orbitopathie: Ein Vergleich mit Retrobulbärbestrahlung bzw. alleiniger thyreostatischer Therapie. *Wiener Klin. Wochenschr.* (1988) 11: 355-357.
- <sup>56</sup> **Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Mazzi B, Rocchi R, Barbesino G, Pinchera A:** Graves' ophthalmopathy and <sup>131</sup>I therapy. *Q J Nucl Med* (1999) 43: 307-312.
- <sup>57</sup> **Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhoop K, Struck J, Freitag D, Poertl S, Weglohner W, Hollidt JM, Quadbeck B, Dumont JE, Schumm-Draeger PM, Bergmann A, Mann K, Vassart G, Usadel KH:** Second generation essay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* (1999) 84: 90-97.
- <sup>58</sup> **Schmid C:** Wahrscheinlichkeitstheorie und Statistik.
- <sup>59</sup> Kollegium Biomathematik NW: Lehrbuch Biomathematik für Mediziner, Springer-Verlag.
- <sup>60</sup> **Sugino K, Mimura T, Ozyki O, Kure Y:** Early recurrence of hyperthyroidism in patients with graves disease treated by subtotal thyroidectomy. *Wld J Surg* 1995; 19: 648-652.

- 
- <sup>61</sup> **Bradley EL, DiGirolamo M:** Remnant function after subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *South. Med. J.* 68: 1245,1975.
- <sup>62</sup> **Winsa B:** Retrospective evaluation of subtotal and total thyroidectomy in Graves' disease with and without endocrine ophthalmopathy. *Eur. J. Endocrinol.* (1995) 132: 406.
- <sup>63</sup> **Okamoto T, Iihara M, Obara T:** Management of hyperthyroidism due to Graves' and nodular diseases. *World J. Surg.* (2000) 24: 957-961.
- <sup>64</sup> **Zambudio AR, Rodriguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P:** Prospective Study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Annals of Surgery.* 240 (1): 18-25, July 2004.
- <sup>65</sup> **Sanchez JRF, Pradas JR, Martinez OC, Vela ET, Jimenez FE, Fuentes IG, Thorbeck RV:** Graves' ophthalmopathy after subtotal thyroidectomy and radioiodine therapy. *Br. J. Surg.* (1993) 80: 1134.
- <sup>66</sup> **Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koorneef L, Prummel MF, Wiersinga WM:** Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcomes study instrument. *Thyroid* 1997 Dec; 7(6): 885-9.
- <sup>67</sup> **Grussendorf M, Horster FA, Inanc Y, Goretzki PE, Röher HD, Krüskemper HL:** Subtotale Thyreoidektomie als überlegenes Therapieprinzip bei der Behandlung der endokrinen Orbitopathie: Ein Vergleich mit Retrobulbärbestrahlung bzw. alleiniger thyreostatischer Therapie. *Wiener Klin. Wochenschr.* (1988) 11: 355-357.
- <sup>68</sup> **Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Pinchera A:** Relationship between Graves' ophthalmopathy and type of treatment of Graves' hyperthyroidism. *Thyroid* (1992) 2: 171.
- <sup>69</sup> **Tallstedt L, Lundell G, Topping O, Wallin G, Ljunggreen JG, Blomgren H, Taube A:** Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *New Engl. J. Med.* (1992) 326: 1733-1738.
- <sup>70</sup> **Böttger T:** M. Basedow: Thyreoidektomie oder subtotale Resektion? *Zentralbl. Chir.* (1997) 122: 231.
- <sup>71</sup> **Franklin JA, Daykin J, Droic M, Farmer M, Sheppard MC:** Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* (1991) 34: 71.
- <sup>72</sup> **Levitt MD, Edis AJ, Agnello R, McCormick CC:** The effect of subtotal thyroidectomy on Graves' ophthalmopathy. *World J. Surg.* (1988) 12: 593.
- <sup>73</sup> **Möbius E, Niermann B, Zielke A, Rothmund M:** Postoperative Komplikationen und Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie der Immunthyreopathie vom Typ Basedow. *Dtsch. Med. Wochenschr.* (1998) 123: 1297.
- <sup>74</sup> **Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al.:** Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* (1998) 338: 73-78.
- <sup>75</sup> **Frilling A, Goretzki PE, Grussendorf M, Erbslöh M, Röher HD:** The influence of surgery on endocrine ophthalmopathy. *World J. Surg.* (1990) 14: 442-446.

- 
- <sup>76</sup> **Catz B, Perzik SL:** Total Thyroidectomy in the management of thyrotoxic and euthyroid Graves' disease. *Am. J. Surg.* (1969) 18: 434-439.
- <sup>77</sup> **Werner SC, Feind CR, Aida M:** Graves' disease and total thyroidectomy: Progression of severe eye changes and decrease in serum long-acting-thyroid stimulator after operation. *New. Engl. J. Med.* (1967) 276: 132-138.
- <sup>78</sup> **Abe Y, Sato H, Noguchi M, Mimura T, Sugino K, Ozaki O, Yoshimura H, Ito K:** Effect of subtotal thyroidectomy on natural history of ophthalmopathy in Graves' disease. *World J. Surg.* (1998) 22: 714-717.
- <sup>79</sup> **Winsa B:** Retrospective evaluation of subtotal and total thyroidectomy in Graves' disease with and without endocrine ophthalmopathy. *Eur. J. Endocrinol.* (1995) 132: 406.
- <sup>80</sup> **Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, Tanda ML, Miccoli P, Iacconi P, Bartolomei MP, Nardi M, Pinchera A, Bartalena L:** The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *Clinical Endocrinology* (1999) 51: 503-508.
- <sup>81</sup> **Frilling A, Goretzki PE, Grussendorf M, Erbslöh M, Röher HD:** The influence of surgery on endocrine ophthalmopathy. *World J. Surg.* (1990) 14: 442-446.
- <sup>82</sup> **Kahaly G, Böckmann H, Cordes U, Beyer J:** Langzeitbeobachtung der endokrinen Orbitopathie und retrospective Beurteilung therapeutischer Maßnahmen. *Med. Klinik* (1989) 3: 415-422.
- <sup>83</sup> **Kim WB, Chung HK, Park YJ, Park DJ, Lee HK, Cho BY:** Clinical significance of classification of Graves' disease according to the characteristics of TSH receptor antibodies. *Korean J Intern Med* (2001) 16: 187-200.
- <sup>84</sup> **Gerding MN, Meer JWC van der, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF:** Association of thyrotropin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clinical Endocrinology* (2000) 52: 267-271.
- <sup>85</sup> **Maugendre D, Massart C:** Clinical value of a new TSH binding inhibitory activity assay using human TSH receptors in the follow-up of antithyroid drug treated Graves' disease. Comparison with thyroid stimulating antibody bioassay. *Clin Endocrinol* (2001) 54: 89-96.
- <sup>86</sup> **Khoo DH, Eng PH, Ho SC, Tai ES, Morgenthaler NG, Seah LL, Fong KS, Chee SP, Choo CT Aw SE:** Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: Prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. *Thyroid* (2000) 10: 1093-1099.
- <sup>87</sup> **Winsa B:** Retrospective evaluation of subtotal and total thyroidectomy in Graves' disease with and without endocrine ophthalmopathy. *Eur. J. Endocrinol.* (1995) 132: 406.
- <sup>88</sup> **Kasuga Y, Kobayashi S, Fujimori M, Shingu K, Asanuma K, Hama Y, Ito K, Maruyama M, Amano J:** Changes in thyroid function and immunological parameters long after subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *Eur. J. Surg.* (1998) 164: 173.

- 
- <sup>89</sup> **Mori Y, Matoba N, Miura S, Sakai N, Taira Y:** Clinical course and thyroid stimulating hormone (TSH) receptor antibodies during surgical treatment of Graves' disease. *World J. Surg.* (1992) 16: 647.
- <sup>90</sup> **Okamoto T, Fujimoto Y, Obara T:** Retrospective analysis of prognostic factors affecting the thyroid functional status after subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *World J. Surg.* (1992) 16: 690.
- <sup>91</sup> **Catz B, Perzik SL:** Total Thyroidectomy in the management of thyrotoxic and euthyroid Graves' disease. *Am. J. Surg.* (1969) 18: 434-439.
- <sup>92</sup> **Feldt-Rasmussen U, Bliddal H, Date J, Blichert-Toft M:** The acute changes of thyroid stimulating immunoglobulines, thyroglobulin and thyroglobulin antibodies following subtotal thyroidectomy. *Clin. Endocrinol.* (1982) 16: 235-242.
- <sup>93</sup> **Tallstedt L, Lundell G, Torring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A:** Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *New Engl. J. Med.* (1992) 326: 1733-1738.
- <sup>94</sup> **Böttger T. M. Basedow:** Thyreoidektomie oder subtotale Resektion? *Zentralbl. Chir.* (1997) 122: 231.
- <sup>95</sup> **Möbius E, Niermann B, Zielke A, Rothmund M:** Postoperative Komplikationen und Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie der Immunthyreopathie vom Typ Basedow: *Dtsch. Med. Wochenschr.* (1998) 123: 1297.
- <sup>96</sup> **Catz B, Perzik SL:** Total Thyroidectomy in the management of thyrotoxic and euthyroid Graves' disease. *Am. J. Surg.* (1969) 18: 434-439.
- <sup>97</sup> **Werner SC, Feind CR, Aida M:** Graves' disease and total thyroidectomy: Progression of severe eye changes and decrease in serum long-acting-thyroid stimulator after operation. *New. Engl. J. Med.* (1967) 276: 132-138.
- <sup>98</sup> **Winsa B:** Retrospective evaluation of subtotal and total thyroidectomy in Graves' disease with and without endocrine ophthalmopathy. *Eur. J. Endocrinol.* (1995) 132: 406.

## **7. Danksagung**

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Röher für die Überlassung des Themas.

Für die Betreuung bei der Durchführung und Auswertung dieser Arbeit, kritische Anregungen und die Möglichkeit, selbständiges wissenschaftliches Denken und Arbeiten zu erlernen, möchte ich besonders Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Witte danken.

Herrn Prof. Dr. med. Ohmann und Herrn Yang, Abteilung für Biomedizinische Statistik, danke ich für ihre Beratung in mathematisch-statistischen Fragen.

Bei der Durchführung der Laboruntersuchungen und der Erhebung der anamnestischen Daten haben mich die Schilddrüsenambulanz und das Labor der MNR-Klinik der Universität Düsseldorf unterstützt. Auch ihnen gebührt mein Dank.

Meinem Mann danke ich für das kritische Korrekturlesen.

## **8. Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Mareike Dürholt, diese Dissertation selbstständig und ohne weitere Hilfsmittel außer den angegebenen angefertigt zu haben. Alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht und im Literaturverzeichnis aufgeführt.

Die hier vorgelegte Dissertation wurde nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Mareike Dürholt, geb. Neubauer  
Adresse: Kirchefeldstr. 13, 40882 Ratingen  
Geburtsdatum, -ort: 31.03.1973 in Düsseldorf  
Konfession: evangelisch-lutherisch  
Nationalität: deutsch

### Ausbildung:

1979-1983 Christian-Morgenstern-Grundschule in Ratingen-Homberg  
1983-1992 Geschwister-Scholl-Schule in Ratingen, Abschluss Abitur  
10/1992 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
08/1994 Ärztliche Vorprüfung in Düsseldorf  
08/1995 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
08/1997 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
10/1998 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
seit 11/2004 Fachärztin für Innere Medizin

### Arbeitsstellen:

11/1998-04/2000 Ärztin im Praktikum im St. Johannes-Hospital  
Duisburg-Hamborn, Medizinische Klinik,  
Chefarzt Prof. Dr. M. Westerhausen / Prof. Dr. C. Aul  
seit 05/2000 Assistenzärztin im Evangelischen Krankenhaus  
Essen-Werden, Zentrum für Innere Medizin,  
Chefarzt Prof. Dr. W. Heit

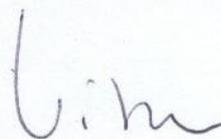
Ratingen, 05.12.2005

## Zusammenfassung (Abstract)

Das Therapieziel beim Morbus Basedow ist die sichere Beseitigung der Hyperthyreose und die Vermeidung eines Hyperthyreoserezidivs. Retrospektiv konnte bereits eine Verbesserung der Augensymptomatik nach subtotaler Resektion (mit einem Restschilddrüsengewebe von insgesamt <4ml) durch die Beseitigung der Hyperthyreose aufgezeigt werden. Nun sollte erstmalig eine prospektive Studie die Fragestellung klären, in welchem Ausmaß eine Beeinflussung der Endokrinen Orbitopathie durch ein unterschiedliches Resektionsausmaß erreicht werden kann. Des weiteren sollte die Beeinflussung und Bedeutung des TSH-Rezeptor-Antikörpertiters im Verlauf beobachtet werden. In einer prospektiv randomisierten Studie wurden 150 Patienten mittels Zufallsverteilung drei operativen Therapiegruppen zugeordnet und bezüglich dieser Fragestellungen untersucht.

Zusammenfassend konnten wir den günstigen Einfluss der Operation auf die Endokrine Orbitopathie nachweisen. In unseren Untersuchungen zeigte sich postoperativ bei 71% der nach Dunhill operierten Patienten (Hemithyreoidektomie mit kontralateraler subtotaler Lappenresektion und unilateralem Rest), bei 72% der Patienten nach beidseits subtotaler Resektion und bei 74% der Patienten nach Thyreoidektomie eine Verbesserung der Endokrinen Orbitopathie. Ein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen subtotalen und totalen Resektionsverfahren ergab sich nicht.

Auch in bezug auf den Abfall des TSH-Rezeptor-Antikörpers (TRAK) zeigte sich keines der routinemäßig durchgeführten Verfahren den anderen überlegen. In allen Therapiegruppen zusammen bestand bei 78% der Patienten postoperativ ein normaler TRAK-Titer. Betrachtet man die Patienten mit präoperativ erhöhtem TRAK-Wert, so konnte bei 76% der nach Dunhill operierten Patienten, 65% der Patienten nach beidseits subtotaler Resektion und 81% der thyreoidektomierten Patienten eine postoperative Normalisierung des Antikörper-Wertes beobachtet werden.



Unterschrift des Referenten:.....