

Vergleichende Untersuchung der endokrinen Ophthalmopathie mittels Ultrasonographie, Computertomographie und Fischbioassay

K. Mann¹, W. Schöner¹, K. Maier-Hauff², R. Rothe³, D. Jüngst¹ und H.J. Karl¹

Medizinische Klinik II¹, Neurochirurgische Klinik², Radiologische Klinik³, Klinikum Großhadern, Universität München

Zusammenfassung. Bei 35 Patienten mit endokriner Ophthalmopathie (eO) wurde zu den Parametern der Schilddrüsenfunktion (T_3 , T_4 , TBI, TRH-Test), dem Szintigramm und der Bestimmung der Schilddrüsenantikörper ergänzend die Ultrasonographie (A-scan) und Computertomographie (CT) der Orbita, sowie der Nachweis exophthalmogener Serumaktivität im Fischbioassay durchgeführt. Charakteristische Sonogramme für eine eO fanden sich in 26 Fällen. Die CT ergab bei 24 von 33 Patienten die Verdickung der musculi recti mediales und/oder der musculi recti laterales, sowie bei 17 Patienten eine Verdichtung im Bereich der Orbitaspitze. Im retrobulbären Bindegewebe zeigte sich nach Kontrastmittelgabe keine signifikante Dichtezunahme. Mit beiden Verfahren zusammen waren nur bei 2 Patienten die Kriterien einer eO nicht erfüllt. Die exophthalmogene Serumaktivität wurde in der IgG-Fraktion im Fischbioassay nachgewiesen; die Trefferquote war mit 69% relativ hoch. Zur Diagnostik der eO kann jedoch der Fischbioassay nicht empfohlen werden.

Schlüsselwörter: Endokrine Ophthalmopathie – Ultrasonographie – Computertomographie – Fischbioassay

Comparative Study of Graves' Ophthalmopathy by Ultrasonography, Computed Tomography, and Fish Bioassay

Summary. In 35 patients with Graves' ophthalmopathy (GO) thyroid function was tested by T_3 -RIA, T_4 -RIA, TBI, TRH-test, thyroid scanning, and de-

termination of thyroid autoantibodies. Additional ultrasonography (A-scan), computed tomography (CT) of the orbit, and the determination of an exophthalmogenic serum activity in fish bioassay was performed. Typical alterations for GO were observed in 26 cases with ultrasonography. CT showed an enlargement of medial and/or lateral rectus muscles in 24 of 33 patients, and in 17 cases a region of high density in the apex of the muscle cone. The density of retrobulbar fat after i.v. injection of contrast medium did not differ significantly from that observed in normal men. Characteristic signs of GO were not detected in only 2 cases using both methods together. Exophthalmogenic serum activity was found in the IgG fraction of serum protein. The incidence rate was high (69%), but for diagnostic purpose the fish bioassay cannot be recommended.

Key words: Graves' ophthalmopathy – Ultrasonography – Computed tomography – Fish bioassay

Wenn auch die endokrine Ophthalmopathie meist klinisch diagnostiziert werden kann, so ist z.B. die einseitig vorkommende Protrusio bulbi bei euthyreoten Patienten differentialdiagnostisch häufig schwieriger abzuklären. Raumforderungen tumoröser, vaskulärer oder entzündlicher Genese müssen ausgeschlossen werden [26]. Die Tatsache, daß dafür sehr viele Verfahren angegeben werden [11], kann als Hinweis für die beschränkte Aussagekraft der einzelnen Methoden aufgefaßt werden.

Die Schilddrüsendiagnostik wurde durch drei Verfahren: 1. die Ultrasonographie (A-scan), 2. die Computertomographie (CT) der Orbita und 3. die Bestimmung der exophthalmogenen Aktivität des Serums im Fischbioassay (Fba) ergänzt, um zu klären, welche Maßnahmen bei der eO hilfreich sind, um diese Diagnose zu sichern.

Abkürzungen. CT Computertomographie, eO endokrine Ophthalmopathie, Fba Fischbioassay, ICD Intercornealdistanz, LATS Long acting thyroid stimulator, TSI Thyroid stimulating immunoglobulins, TBI Thyroxinbindungsindex, T_3 Trijodthyronin, T_4 Thyroxin

Sonderdruckanfragen an: Prof. Dr. H.J. Karl (Adresse s. nach Literatur)

Material und Methoden

Unter Berücksichtigung von Anamnese, klinischer und ophthalmologischer Basisuntersuchung (Visus, Perimetrie, Exophthalmometrie) erfolgte die Einteilung des Schweregrades der Augenbefunde nach den Kriterien der American Thyroid Association [31]:

Ophthalmopathiegrad:

- 1 lediglich Oberlidretraktion und Konvergenzschwäche
- 2 dazu Bindegewebsbeteiligung (Rötung, Tränenfluß, Photophobie, Lidschwellung, Chemosis)
- 3 Protrusio bulbi mit oder ohne Bindegewebsbeteiligung
- 4 zusätzlich Augenmuskelparesen (verschommenes Sehen oder Doppelbilder)
- 5 mit Corneaaffektion (Trübungen, Ulcera)
- 6 mit Schädigung des Nervus opticus (partieller oder totaler Visusverlust, Gesichtsfeldausfälle)

Die Hormondiagnostik umfaßt die radioimmunologische Bestimmung von Trijodthyronin (T_3 -RIA der Fa. Amersham-Buchler, Braunschweig, Normbereich 0,7–1,9 ng/ml, VK: 12,8%), Gesamtthyroxin (T_4 -RIA der Fa. Amersham-Buchler, Normbereich 4,7–14,2 µg/100 ml, VK: 7,7%), von Thyreotropem Hormon (TSH-RIA der Fa. Henning, Berlin, Normbereich basal 0,78–4,0 µE/ml, VK: 13,3%) basal und 30 min nach i.v. – Injektion von 200 µg TRH (Relfact der Fa. Hoechst, Frankfurt), und durch die Bestimmung des Thyroxinbindungsindex (TBI-Kit der Fa. Amersham-Buchler, Normbereich 0,92–1,17, VK: 13%).

Die Thyreoglobulinantikörpertiter wurden mit einem Haemagglutinationstest der Fa. Organon, München (positiv bei Titern 1:32) bestimmt. Nach mikrosomalen, antinukleären und anderen Gewebsantikörpern wurde mit Hilfe eines Immunfluoreszenztests gesucht [2]¹.

Die nuklearmedizinische in-vivo-Diagnostik erfolgte durch ein Schilddrüsenszintigramm mit 99 m Technetium-Pertechnat. In einzelnen Fällen wurde ein Radiojodweiphasentest mit Messung der thyreoidalen J31-Jodspeicherung nach 6, 24 und 48 h mit gleichzeitigem Szintigramm durchgeführt².

Die Ultrasonogramme der Orbita wurden im A-scan-Verfahren mit einem Hochfrequenzchographen Typ 7200 MA der Fa. Kretztechnik (Zipf, Österreich) bei einer Betriebsfrequenz von 8 MHz nach Angaben von K. Ossoinig [23, 24] im trans- und parabolbären Strahlengang erstellt.

Die CT der Orbita erfolgte mit einem Gerät der Baureihe Delta 50 der Fa. Ohio-Nuclear. Die Schichtdicke betrug dabei 30 mm, die Scan-Zeit 2,5 min pro Schicht. Das Dichteauflösungsvermögen lag bei 0,5%, das geometrische Auflösungsvermögen bei 0,8 mm. 2 Scans zu je 2 überlappenden Doppelschichten wurden bei jedem Patienten angefertigt. Die Dichte des retrobulbären Bindegewebes wurde vor und nach i.v.-Gabe von je 1 ml/kg Körpergewicht eines jodhaltigen, nierengängigen Kontrastmittels gemessen.

Die exophthalmogene Serumaktivität wurde im Fba unter Verwendung von Karauschen (*carassius carassius* Linn.) bestimmt [3, 5, 14, 22]. Je 6 Fische bildeten eine Versuchsgruppe. Die Tiere wurden zu jedem Meß- oder Injektionsvorgang in einer 0,2%igen Lösung von 1,11-Trichlor-2-Methyl-1,2-Propanol (Fa. Merck, Darmstadt) narkotisiert, um Verletzungen zu vermeiden und die Meßgenauigkeit zu erhöhen. 0,5 ml Serum/10 g Fisch wurden mit einer Einmalkanüle (Größe 20) durch den After in die Coelomhöhle injiziert. 6 h nach Injektion wurde die Veränderung der Intercomnealdistanz (ICD) über ein Auflichtphotomikroskop mit eingebau-

ter Vergleichsskala (Fa. Zeiss, Wetzlar) dokumentiert, und das Negativ in einem Vergrößerungsgerät ausgemessen. Die Meßgenauigkeit betrug 0,12 mm. Zusätzlich wurde die exophthalmogene Aktivität der IgG Fraktion des Serums von 5 Patienten mit endokriner Ophthalmopathie mit nachgewiesener biologischer Serumaktivität und von 5 Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen ohne Ophthalmopathie untersucht. Je 10 ml Serum wurden bei 4° C gegen 0,01 M Natriumphosphatpuffer p_H 8,0 dialysiert und die IgG Fraktion an DEAE-Cellulose Säulen (12 × 12 cm) isoliert [7]. Nach Äquilibration der Säulen wurde nicht absorbiertes Material mit einer Flußrate von 50 ml/h eluiert und über Membranfilter (Fa. Sartorius, Göttingen) auf 1 ml eingengt. Die übrigen Serumproteine wurden mit 0,5 M Natriumphosphatpuffer p_H 4,5 eluiert. Die Eiweißkonzentration (Bestimmung nach Lowry) betrug 15–30 mg/ml. Die Reinheit der IgG Fraktion wurde immunoelektrophoretisch überprüft. 5 mg IgG wurden mit 0,9%iger Kochsalzlösung auf 0,5 ml verdünnt und injiziert.

Ergebnisse

Von den 35 untersuchten Patienten war die Geschlechtsverteilung Männer zu Frauen 1:3,4, die Altersverteilung reichte von 14 bis 79 Jahren (durchschnittlich 47 Jahre). 24 Patienten hatten eine symmetrische, 11 eine einseitige oder vorwiegend einseitige Augensymptomatik (Bindegewebsbeteiligung, Hertelwerte links zu rechts ≥ 2 mm).

Die Schilddrüsenfunktion wurde aufgrund der Hormonwerte T_3 , T_4 , TBI und TRH-Test beurteilt. Bei 9 Patienten bestand eine Hyperthyreose, bei 4 normale T_3 -, T_4 -Werte, bei supprimiertem TRH-Test, bei 3 eine subklinische Hypothyreose (T_3 , T_4 normal, TSH basal normal oder leicht erhöht, TSH nach TRH pathologisch erhöht). 5 Patienten waren primär euthyreot, 11 Patienten sekundär euthyreot nach spezifischer Therapie. Bei der letzten Gruppe blieb TSH teilweise supprimiert (Tabelle 1). Zwischen den Parametern der Schilddrüsenfunktion und dem Schweregrad der Ophthalmopathie bestand kein direkter Zusammenhang.

Die nuklearmedizinische in vivo Diagnostik ergab im Schilddrüsenszintigramm bei 27 von 32 Fällen Strumen, 3 mit kalten, 2 mit warmen Knoten. Radiojodweiphasenteste lagen aufgrund einer strengen Indikationsstellung [1, 17] nur bei 14 Patienten vor. Unter den 12 Patienten mit beschleunigter Raffung und beschleunigtem Umsatz (Speicherungsabfall in 24 h > als 2%), fanden wir 6 Patienten mit einer T_3 - und T_4 -Erhöhung, 3 Patienten mit T_3 -Hyperthyreose, 2 Patienten mit normalen Schilddrüsenhormonwerten und TSH-Suppression im TRH-Test und 1 euthyreoten Patienten. 2 Patienten zeigten einen Normalbefund.

Bei 33 untersuchten Patientenserum waren in 5 Fällen Thyreoglobulin-Antikörper und in 1 Fall mikrosomale Antikörper nachweisbar. Im Immunfluoreszenztest fanden sich bei 1 Patienten Antikörper ge-

¹ Die Bestimmungen wurden von Herrn PD Dr. W. Vogt im Institut für Klinische Chemie des Klinikums Großhadern (Direktor: Prof. Dr. M. Knedel) durchgeführt

² Die Untersuchungen wurden von Herrn Prof. Dr. U. Büll der Abteilung für Nuklearmedizin der Radiologischen Klinik des Klinikums Großhadern (Direktor: Prof. Dr. J. Lissner) durchgeführt

Tabelle 1. Laborchemische Untersuchungen, Ultrasonographie (A-scan), Fischbioassay (Fba) und Computertomographie (CT) bei Patienten mit endokriner Ophthalmopathie (eO). (N=35)

Nr	Patient		Gsch	Hertel		eO Grad	Laborparameter					Fba	Sono	AMV*	CT AV
	Sig	Alter		li	re		T ₄	T ₃	TBI	TSH basal	TSH Delta				
1	SaMa	14	f	20	19	I	22,9	3,5	0,86	<0,78	0,0	+	+	A	A
2	TaCh	38	f	17	17	I	7,8	1,5	Ø	2,8	123,4	+	-	-	-
3	FiCh	23	f	19	18	II	17,5	4,1	0,94	<0,78	0,0	+	-	+	-
4	WeMa	51	f	19	20	II	7,5	1,7	1,05	0,8	8,9	-	-	-	-
5	ScWa	64	f	17	15	II	10,3	1,5	1,04	1,7	6,0	+	-	+	+
6	FiBr	20	f	27	27	III	15,0	>4,74	1,11	<0,78	0,0	+	+	+	-
7	HaEr	23	f	23	24	III	4,0	1,3	1,17	<0,78	0,0	+	Ø	-	+
8	RoAn	29	f	20	19	III	10,2	1,8	1,18	2,7	8,3	+	+	-	+
9	BuRo	39	f	23	17	III	10,9	1,5	1,11	0,8	3,8	+	+	-	-
10	HuMa	45	f	24	24	III	10,4	1,6	1,12	<0,78	>31,2	+	+	A	A
11	AmJu	46	f	23	23	III	11,0	2,9	1,10	<0,78	0,0	+	Ø	+	-
12	BrAn	52	f	24	23	III	9,7	1,7	1,01	4,4	40,5	+	+	+	+
13	RiBr	52	f	26	24	III	14,8	4,0	0,93	<0,78	0,0	-	+	+	+
14	LiLu	58	f	24	23	III	9,9	2,5	1,07	<0,78	0,0	-	+	Ø	Ø
15	StHe	43	m	16	19	III	8,0	1,6	Ø	1,1	4,8	+	+	+	-
16	KiKa	23	f	20	21	IV	8,5	1,7	1,05	2,8	13,4	-	+	+	-
17	TrEl	27	f	21	20	IV	13,7	2,1	1,09	<0,78	0,0	+	+	+	+
18	EnHa	36	f	19	20	IV	6,0	1,2	1,10	1,8	1,4	+	-	+	-
19	DeIr	41	f	23	21	IV	16,4	4,0	0,87	<0,78	0,0	+	+	+	+
20	GaMa	47	f	25	24	IV	21,1	>4,74	1,17	<0,78	0,0	+	+	+	+
21	ScWi	50	f	19	23	IV	10,2	1,0	0,96	<0,78	0,0	-	-	+	-
22	BaAl	55	f	24	24	IV	6,8	2,0	1,10	4,9	9,6	+	+	-	-
23	BrMa	64	f	14	11	IV	13,9	1,6	1,06	<0,78	0,0	+	+	+	+
24	BiHe	75	f	22	22	IV	7,5	1,9	1,12	7,3	28,2	-	+	+	-
25	ScHe	79	f	18	22	IV	11,8	2,6	0,90	<0,78	0,0	+	+	Ø	Ø
26	ScSi	45	m	30	30	IV	7,0	1,5	Ø	1,2	0,0	+	+	+	+
27	DrRo	51	m	24	23	IV	11,6	2,2	1,07	<0,78	0,0	+	+	+	+
28	FeGo	58	m	18	13	IV	8,2	1,6	0,98	<0,78	0,0	+	-	+	+
29	HaKo	58	m	22	22	IV	9,7	4,0	0,97	<0,78	0,0	-	+	+	-
30	FeOt	44	f	19	17	V	26,9	4,4	0,69	<0,78	0,0	-	+	-	-
31	WiEl	57	f	21	22	V	18,6	4,5	0,91	<0,78	0,3	+	+	+	-
32	MrJu	55	f	23	20	VI	8,3	1,7	1,20	6,9	16,3	-	+	+	+
33	ZiHe	41	m	18	19	VI	14,1	1,7	0,86	<0,78	0,0	+	+	+	+
34	KrFl	63	m	21	19	VI	12,0	1,7	0,97	<0,78	0,0	+	+	+	+
35	HaWa	70	m	22	21	VI	17,2	3,1	1,05	<0,78	0,0	+	+	+	+

T₄ in µg/100ml; T₃ in ng/ml; TSH in µU/ml; Gsch = Geschlecht; A = Artefakt; Ø = nicht angefertigt;

*AMV = Augenmuskelverdickung; **AV = Verdichtung im Apex - Bereich; Sig = Signatur; Hertelwerte in mm

gen Parietalzellen, bei 2 Patienten Antikörper gegen glatte Muskelzellen, bei 1 gegen quergestreifte Muskulatur und bei 6 Patienten antinukleäre Antikörper.

In 24 Fällen (69%) konnte im Fischbioassay eine biologische exophthalmogene Serumaktivität gemessen werden, wobei in 3 von 5 isolierten IgG Fraktionen die biologische Aktivität in dieser Serumfraktion nachweisbar war. 30 Kontrollseren sowie 5 IgG Präparationen von Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen ohne endokrine Ophthalmopathie waren negativ. Die biologische Aktivität war semiquantitativ meßbar, jedoch nicht zum Schweregrad der eO des jeweiligen Patienten korreliert.

In 26 Fällen (79%) konnten die nach Ossoinig für die eO typischen Veränderungen im Orbitasonogramm gefunden werden. Kennzeichen dafür sind ein extrem hoher Reflexionsgrad (95–100%), eine übersteuerte Echoamplitude, verbreiterte Echokomplexe, ein typischer konvexbogiger Abfall des Echokomplexes ohne

scharfe Begrenzung (keine Abschlußzacke), eine starke Konsistenzhöhung und eine Verdickung der extraoculären Muskeln. Im Seitenvergleich korrelierten die Echobefunde zwar gut mit den klinischen Befunden einer ein- oder beidseitigen Augenbeteiligung, es bestand aber keine Beziehung zwischen den sonographischen Befunden und dem Schweregrad der Augensymptomatik (Abb. 1, 2).

Bei 19 Patienten ergaben sich übereinstimmend positive Befunde für den Fischbioassay und das Orbitasonogramm, bei 7 fanden sich positive Sonogramme ohne Nachweis biologischer Aktivität, bei 9 war das Verhalten umgekehrt.

Bei 33 Patienten wurde ein Computertomogramm beider Orbitae angefertigt. Die Mm. recti mediales und laterales fanden sich in der 2. oder 3. der 4 überlappenden Schichten (Abb. 3). In 24 Fällen zeigte sich als morphologisches Substrat der Augensymptomatik eine Verdickung dieser Muskeln. In 17 Fällen war

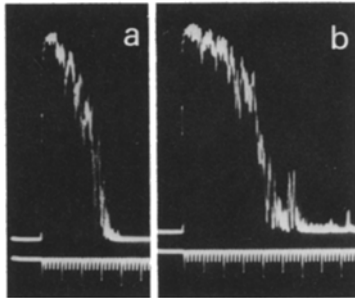


Abb. 1a. Parabolbäres Sonogramm einer normalen Orbita

Abb. 1b. Parabolbäres Sonogramm der Orbita eines Patienten mit endokriner Ophthalmopathie. Merkmale: Extrem hoher Reflexionsgrad, Echokomplex verbreitert, typisch konvexbogiger Abfall des Echokomplexes

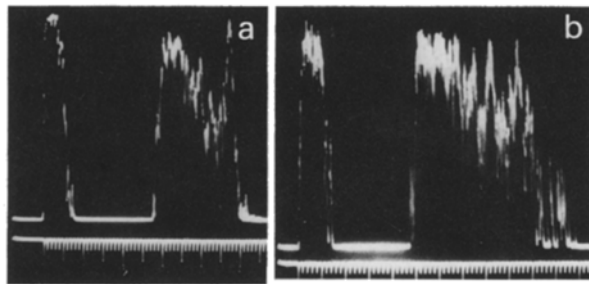


Abb. 2a. Transbulbäres Sonogramm einer normalen Orbita. *J* Impulszacke, *G* Glaskörper, *R* retrobulbäres Bindegewebe, *Z* Knochenzacke

Abb. 2b. Transbulbäres Sonogramm der Orbita eines Patienten mit endokriner Ophthalmopathie. Merkmale: Extrem hoher Reflexionsgrad, Echokomplex verbreitert, typisch konvexbogiger Abfall des Echokomplexes

eine Verdichtung im Bereich des Apex orbitae zu beobachten. Insgesamt fanden sich in 84% der Fälle mindestens eine dieser Veränderungen (Abb. 4). Bei 3 Patienten mit vorwiegend einseitiger Augensymptomatik waren pathologische CT-Veränderungen nur am betroffenen Auge zu sehen (Abb. 5). Bei 5 Patienten

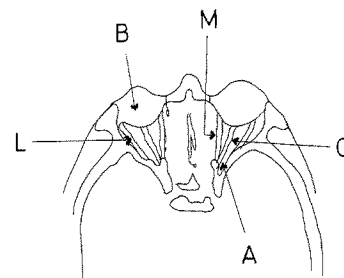


Abb. 3. Computertomogramm normaler Orbitae, *B* Bulbus, *M* m. rectus medialis, *L* m. rectus lateralis, *A* Apex orbitae, *O* n. opticus

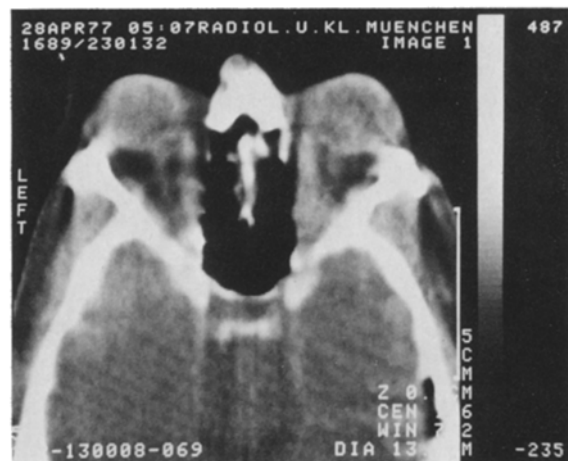


Abb. 4. Computertomogramm mit beidseits pathologischen Befunden bei einem Patienten mit endokriner Ophthalmopathie. Merkmale: Protrusio bulbi, Verdickung der mm. recti mediales und laterales, Verdichtung im Bereich des Apex orbitae

der Ophthalmopathieschweregrade I-V waren keine computertomographischen Veränderungen sichtbar. 2 CT waren wegen technischer Mängel nicht auswertbar. Das Ausmaß der computertomographisch faßbaren Veränderungen korrelierte gut mit dem klinischen Schweregrad, jedoch nicht mit den laborchemischen



Abb. 5. Computertomogramm mit typischen Befunden bei einseitiger endokriner Ophthalmopathie links

Sono CT	+	-	Σ
+	19	5	24
-	3	2	5
Σ	22	7	29

Abb. 6. Vergleich der Trefferquote von Computertomographie (CT) und Ultrasonographie (Sono) bei Patienten mit endokriner Ophthalmopathie

Parametern der Schilddrüsenfunktion, Dichtemessungen im retrobulbären Bindegewebe wurden bei 20 Patienten ausgeführt. Vier waren wegen Störartefakten nicht auswertbar. Die Dichte vor Kontrastmittelgabe lag zwischen -59 und -122 Δ -Zahlen, nach Kontrastmittelgabe zwischen -43 und -100 Δ -Zahlen. Der mittlere Anstieg der Dichte nach Kontrastmittelgabe betrug $14,6$ Δ -Zahlen. Die Dichtewerte vor und nach Kontrastmittelgabe unterschieden sich nicht signifikant gegenüber dem Normalkollektiv, wie dies im Rahmen der verstärkten Vaskularisierung eines entzündlich veränderten Gewebes erwartet werden könnte. Abbildung 6 zeigt im Vergleich die Befunde von CT und Sonographie.

Diskussion

Die Einteilung der Augenbefunde erfolgte vereinfacht nach einem Schema von Werner. Dabei bedingt das bedeutendste Symptom hinsichtlich Therapie oder Prognose die Klassenzugehörigkeit. Eine detailliertere Einteilung [31], bei der eine semiquantitative Beschreibung der Intensität des Befalls versucht wird, stützt sich zu sehr auf das Ergebnis einer Exophthalmome-

trie nach Hertel. So besteht keine eindeutige Beziehung zwischen dem Meßwert in mm und dem tatsächlichen Ausmaß der Protrusio [25], beispielsweise bedingt durch die anatomische Vielfalt des Gesichtsschädels. Verschiedene Hertelwerte können nur bei identischem Basiswert und bei Verwendung von Meßgeräten gleichen Typs verglichen werden. Unter diesen Bedingungen erlaubt der Hertelwert auch nur die Verlaufskontrolle einer Protrusio beim gleichen Patienten, nicht aber die semiquantitative Einteilung einer Protrusio in Klassen.

Mikrosomale- und Thyreoglobulinantikörper wurden in einem geringeren Prozentsatz gefunden, als bei Schilddrüsenerkrankungen in der Literatur angegeben ist [10]. In einem Fall von subklinischer Hypothyreose wiesen die Antikörperbefunde auf eine autoimmune Pathogenese hin (sog. symptomlose Autoimmunthyreoditis) [9]. In den anderen Fällen hatten Antikörperbestimmungen keinen Anteil an einer spezifischen Diagnostik. Immunologische Faktoren werden heute weitgehend für die Pathogenese der eO verantwortlich gemacht. Diskutiert werden sowohl humorale Faktoren als auch zellgebundene Immunprozesse im Retrobulbärgewebe. Als direkte Zeichen einer autoimmunologischen Genese der eO werden Antikörper gegen retrobulbäres Muskelantigen, die in vitro Freisetzung des Makrophagenwanderungshemmfaktors (MIF) durch Lymphozyten in Anwesenheit von Retroorbital- oder Schilddrüsenantigenen oder die Freisetzung von Lymphotoxin (Lt) angesehen [27, 28]. Diese Befunde sind jedoch nicht spezifisch für die eO und die Daten verschiedener Arbeitsgruppen widersprüchlich [21]. Auch besteht keine Korrelation zwischen dem Ergebnis des Migrations-Inhibitionstests und dem Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern oder Schilddrüsen stimulierenden Antikörpern wie LATS (TSI) [19].

Der Radiojodzweiphasentest wurde bis auf wenige Indikationen durch die in vitro Diagnostik der Schilddrüsenfunktion abgelöst. Andernorts wird er bei der Diagnose der eO immer noch verwendet. Ein beschleunigter Umsatz wird jedoch auch bei Euthyreosen mit verkleinertem thyreoidalem Jodpool, bei Jodfehlverwertung und Thyreoiditis gefunden [12, 13]. Bei unseren Patienten hatte der Radiojodtest keine spezifische diagnostische Wertigkeit. Er diente vor allem als Grundlage zur Berechnung einer therapeutischen Radiojoddosis.

Die *Ultrasonographie* (A-scan) zeigte in einem hohen Prozentsatz bei der eO spezifische Veränderungen. Außerdem kann offenbar nach Ossoining [23, 24] mit diesem Verfahren ein weiterer Bereich der Differentialdiagnosen der eO erfaßt werden. Nachteile dieser Methode sind die Schwierigkeit der Beurteilung der Echogramme und die fehlende Korrelation

der sonographischen Befunde zum Schweregrad der Ophthalmopathie. Dies schränkt die Aussagekraft der Sonographie besonders für Verlaufsuntersuchungen ein. Als spezifische diagnostische Maßnahme der 1. Wahl kann die Ultrasonographie dennoch bei Patienten mit einer Protrusio bulbi empfohlen werden.

Die *Computertomographie* als nicht invasives Verfahren liefert objektive und verlässliche Befunde hinsichtlich pathologisch-anatomischer Veränderungen bei der eO. Die CT erscheint wegen des apparativen Aufwandes nur dann angebracht, wenn differentialdiagnostisch andere Methoden nicht zum Ziel geführt haben, z.B. bei manchen Raumforderungen tumoröser oder vaskulärer Genese. Für eO spezifische Veränderungen zeigten sich im CT in Übereinstimmung mit der Literatur [8] in erster Linie am m. rectus medialis. Der Muskel ist wegen seiner günstigen Topographie am besten aufzufinden und seine Beurteilung wird auch nicht, wie beim m. rectus lateralis, von parallel laufenden dichten Knochenstrukturen durch Überstrahlungen und Reflexe erschwert. Die ebenfalls beobachteten Verdichtungen im Apexbereich dürften durch die Verdickung des Ansatzringes aller geraden Augenmuskeln (Conus muscularis) bedingt und für Opticusläsionen wie Visusverlust und Gesichtsfeldeinschränkungen des Schweregrads 6 verantwortlich sein [8]. Identische Befunde ließen sich auch bei einigen Fällen mit einseitiger Protrusio erheben. Bei symmetrischer Protrusio zeigten sich, wie auch bei anderen Autoren [30] nicht immer alle geraden Augenmuskeln gleichmäßig verdickt. Dichtemessungen im Retrobulbärbindegewebe sind nicht erforderlich, da signifikante Veränderungen auch nach Gabe eines Kontrastmittels nicht meßbar waren. Vergleichbare Befunde wurden von Enzmann et al. [8] erhoben, die keinen signifikanten Dichteunterschied am Retrobulbärfettgewebe bei 4 Patienten mit eO und 2 normalen Patienten fanden. Dichtemessungen im Bereich der extraoculären Muskulatur erscheinen uns problematisch, da hier die Schichtdicke größer als die Muskeldicke ist und dadurch nicht selektiv Muskulatur gemessen werden kann. Damit stehen wir im Gegensatz zu Wende et al. [30], die über geringe, statistisch nicht signifikante Dichteunterschiede der extraoculären Muskulatur bei eO im Vergleich zur normalen Muskulatur berichten, sowie zu Wackenheim et al. [29], die einen geringen Dichteanstieg (9 Skalenteile) nach Kontrastmittelgabe beobachteten.

Die Ultrasonographie im B-Scan-Verfahren, mit der bei Werner et al. [32] sogar in allen Fällen Augenmuskeldickungen bei M. Basedow beschrieben wurden, hat auf dem Gebiet der Tumordiagnostik keine Vorteile im Vergleich zur Ct.

Der *Fischbioassay* hat sich wegen methodischer Schwierigkeiten und den berechtigten Zweifeln an der

Vergleichbarkeit der pathogenetischen Vorgänge beim Fisch und beim Mensch, sowie wegen mangelnder Spezifität in der klinischen Diagnostik nicht durchsetzen können. Insbesondere führen wiederholte Injektionen zu einer unspezifischen Protrusio beim Fisch. Auch die Hypothese, daß TSH, TSH Untereinheiten oder Spaltprodukte ursächlich an der eO beteiligt sind, ist unwahrscheinlich. Kohn u. Winand [15] gelang zwar nach Pepsinspaltung von TSH die Isolierung eines Fragments mit hoher exophthalmogener Aktivität im Fischbioassay ohne Schilddrüsen-stimulierende Wirkung, bei Patienten mit eO ist jedoch TSH häufig supprimiert und auch bei euthyreoten Fällen wurde keine pathologisch erhöhte Sekretion freier β - oder α -Ketten gefunden. Vielmehr folgt die Sekretion der β -Kette dem Muster der TSH-Sekretion entsprechend der Schilddrüsenfunktion [20]. Unabhängig von hypophysären Faktoren haben jedoch Immunglobuline von Patienten mit eO im Fisch exophthalmogene Wirkung [6, 33]. Charakteristisch für die biologische Aktivität des IgG ist die rasche Entwicklung des Exophthalmus im Gegensatz zur verzögerten von TSH [15, 33]. Die maximale Veränderung der Interornealdistanz lag auch in unserer Versuchsreihe für Serum und IgG bei 5–6 h, für TSH (1 IE/10 g Fisch) bei 10–12 h. Diese Immunglobuline sind unabhängig von LATS, bzw. TSI. Der Nachweis exophthalmogener Aktivität im F(ab')₂ Fragment legt seine Antikörpurnatur nahe. Smelser u.a. [4, 6] konnten darüber hinaus belegen, daß auch beim Meerschweinchen nicht nur Hypophysenextrakte, sondern auch diese Immunglobuline zu einer Vergrößerung der Harderschen Drüse führen. Somit ergibt sich, trotz aller methodischer und prinzipieller Einwände für den Fischbioassay eine gewisse klinische Relevanz, da er immer noch das einzige Verfahren darstellt, das eine exophthalmogene Aktivität im Serum erkrankter Patienten objektivieren kann. Versuche zur Isolierung der IgG Fraktion sind aber, ähnlich wie bei mehrfachem Einfrieren und Auftauen der Seren, durch einen teilweisen Verlust der biologischen Aktivität begrenzt. Nur in 3 von 5 Seren war die Aktivität nach der Isolierung noch nachweisbar. Nach isoelektrischer Fokussierung des IgG war keine exophthalmogene Aktivität mehr meßbar. Der Gewinn an Spezifität wurde durch einen Verlust an biologischer Aktivität erkaufte. Unter Verwendung von Seren traten in unserem Kontrollkollektiv keine falsch positiven Ergebnisse auf. Trotz der relativ hohen Trefferquote von ca. 70% wird im Gegensatz zur CT und Sonographie der Fischbioassay als spezifisches diagnostisches Verfahren oder zum Ausschluß einer eO nicht allgemein empfohlen.

Auf alle zusätzlichen zur Diagnostik der eO noch angewandten invasiven und nicht invasiven Methoden

[11] z.B. Hirnszintigraphie, Gefäßdarstellungen und Xeroradiographie kann bei rationellem Einsatz von Sonographie und CT in der Regel verzichtet werden.

Literatur

- Adam, W.: Der Radiojodzweiphasentest. *Therapiewoche* **27**, 4650–4652 (1977)
- Beutner, E.H., Wick, G., Sepulveda, M.R., Monin, K.: Standardization of immunofluorescence. Holborow, E.J. (ed.) Oxford: Blackwell 1970
- Blottner, A., Deckart, H., Spitz, S.: Methodische Probleme zur Bestimmung des exophthalmusproduzierenden Faktors (EPF) im biologischen Test. *Radiobiol. Radiother.* **6**, 773–777 (1975)
- Dandona, P., El Kabir, D.J.: The effect of injections of exophthalmogenic sera on the Harderian gland of the guinea pig. *Clin. Sci.* **38**, 2–5 (1970)
- Dedman, M.L., Fawcett, J.S., Morris, C.J.O.R.: The exophthalmogenic activity of bovine thyrotrophic preparations. *J. Endocr.* **39**, 197–205 (1967)
- Doniach, D., Florin-Christensen, A.: Autoimmunity in the pathogenesis of endocrine exophthalmos. *Clin. Endocr. Metab.* **4**, 341–350 (1975)
- Fahey, J.L.: In: *Methods in immunology and immunochemistry*, Williams, C.A., Chase, M.W., (eds.) Vol. 1. p. 321, New York, London: Academic Press 1967
- Enzmann, D., Marshall, W.H., Rosenthal, A.R., Kriss, J.P.: Computed tomography in Graves' ophthalmopathy. *Radiology* **118**, 615–620 (1976)
- Gordin, A., Saarinen, P., Pelkonen, R., Lamberg, B.A.: Serum thyrotrophin and the response to thyrotrophin releasing hormone in symptomless autoimmune thyroiditis and in borderline and overt hypothyroidism. *Acta endocr.* **75**, 274–285 (1974)
- Grob, P.J., Barandun, S., Carman, H.: Klinisch-immunologische Tests. Standortbestimmung 1976. Redaktionelle Beilage zur Schweiz. Med. Wochenschr. **107**, Nr. 11 (1977)
- Grove, A.S.: Evaluation of exophthalmos. *New Engl. J. Med.* **192**, 1005–1013 (1975)
- Heinze, H.G., Beckebans, J., Frey, K.W., Pabst, H.W., Richter, J., Schwarz, K., Scriba, P.J.: Über die Schilddrüsenfunktion der endemischen Struma. *ROEFO* **110**, 717–728 (1969)
- Heinze, H.G., Frey, K.W., Scriba, P.C.: Methoden und Ergebnisse der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik im bayerischen Jodmangelgebiet. *ROEFO* **108**, 596–606 (1968)
- Horster, F.A., Klein, E.: Exophthalmus Produzierender Faktor (EPF) und thyreoidaler Jodumsatz bei der Endokrinen Ophthalmopathie. *Acta endocr.* **46**, 95–102 (1964)
- Kohn, L.D., Winand, R.J.: Experimental exophthalmos. *Israel. J. Med. Sci.* **10**, 1348–1363 (1974)
- Kohn, L.D., Winand, R.J.: Characterization of the thyrotropin receptor and its involvement in exophthalmos. In: *Molecular aspects of membrane phenomena*. Kaback, H.R. et al. (eds.) pp. 149–181, New York: Springer 1975
- König, M.P., Bürgi, H., Kohler, H., Rösler, H., Studer, H.: Wann ist eine Radioisotopendiagnostik bei Schilddrüsenerkrankungen indiziert, wann überflüssig? *Schweiz. Med. Wochenschr.* **105**, 361–367 (1975)
- Lahrtz, H., Schemmel, K.: Über Immunphänomene bei Schilddrüsenerkrankungen. *Therapiewoche* **50**, 4869–4871 (1973)
- Lamki, L., Row, V.V., Volpé, R.: Cell-mediated immunity in Graves' disease and in Hashimoto's thyroiditis as shown by the demonstration of migration inhibition factor (MIF). *J.C.E. & M.* **36**, 358–364 (1973)
- Mann, K., Jansen, W., Jüngst, D., Karl, H.J.: Regulation of the TSH response and of free alpha and beta TSH subunits to TRH in patients with thyroid disorders and Grave's ophthalmopathy. 9th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Berlin, Abstract Nr. 48, 1978
- Matsui, Y., Beall, G.N., Chopra, I.J., Solomon, D.H., Krüger, S., Beall, M.: Assays for antigen-stimulated lymphocyte-derived migration enhancement and inhibition factors from patients with thyroid diseases and their relatives. *Acta endocr. (Kbh.)* **86**, 733–741 (1977)
- McGill, D.A.: Some investigations into endocrine exophthalmos. *Quart. J. Med.* **29**, 115, 423–441 (1960)
- Ossoinig, K.: Zum Problem der akustischen Tumordiagnostik von Auge und Orbita. *Wiss. Z. Humboldt-Univ. Bln.* **14**, 185–191 (1965)
- Ossoinig, K.: Die Ultraschall Diagnostik der Orbita. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **149**, 817–839 (1966)
- Schwarz, F., Kinderen, P.J., Houtstra-Lanz, M.: The correlation between endocrine exophthalmos and exophthalmos producing substance (EPS). *Acta endocr.* **51**, 359–368 (1966)
- Skrzypczak, J.: Zur Pathogenese und Differentialdiagnose des Exophthalmus. *Nervenarzt* **39**, 151–165 (1968)
- Volpé, R., Edmonds, M., Lamki, L., Clarke, P.V., Row, V.V.: The pathogenesis of delayed hypersensitivity? *Mayo Clin. Proc.* **47**, 824–828 (1972)
- Volpe, R.: The role of autoimmunity in hypoendocrine and hyperendocrine function. *Ann. Intern. Med.* **87**, 86–99 (1977)
- Wackenheim, A., van Damme, W., Kosmann, P., Bittighofer, B.: Computed tomography in ophthalmology. *Neuroradiology* **13**, 123–134 (1977)
- Wende, S., Aulich, A., Nover, A., Lanksch, W., Kazner, E., Steinhoff, H., Meese, W., Lange, S., Grumme, T.: Computed tomography of orbital lesions. *Neuroradiology* **13**, 123–134 (1977)
- Werner, S.C.: Classification of the eye changes of Grave's disease. *J. Clin. Endocr.* **29**, 982–984 (1969)
- Werner, S.C., Coleman, D.J., Franzen, L.A.: Ultrasonographic evidence of a consistent orbital involvement in Graves' disease. *New Engl. J. Med.* **290**, 1447–1450 (1974)
- Winand, R.J., Salmon, J., Lambert, P.H.: Characterization of the exophthalmogenic factor isolated from the serum of patients with malignant exophthalmos. In: *Further advances in thyroid research*. Fellingner, K., Höfer, R. (eds.) pp. 583–593. Wien: Vlg. d. Wiener Med. Akademie 1971

Eingegangen am 21. Juli 1978

Angenommen am 2. April 1979

Prof. Dr. H.J. Karl
Klinikum Großhadern d. Univ.
Medizinische Klinik II
Marchioninistr. 15
D-8000 München 70
Bundesrepublik Deutschland