

Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung der Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen daraus als Einzelkopien hergestellt werden.

Jeder Autor, der Deutscher ist oder ständig in der Bundesrepublik Deutschland lebt oder Bürger Österreichs, der Schweiz oder eines Staates der Europäischen Gemeinschaft ist, kann unter bestimmten Voraussetzungen an der Ausschüttung der Bibliotheks- und Fotokopiertantiemen teilnehmen. Nähere Einzelheiten können direkt von der Verwertungsgesellschaft WORT, Abteilung Wissenschaft, Goethestraße 49, D-80336 München, eingeholt werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag *keine Gewähr* übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Gesamtherstellung: Universitätsdruckerei H. Stürtz AG, D-97017 Würzburg
Printed in Germany.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1994.
Springer-Verlag GmbH & Co. KG,
D-14197 Berlin

Der Internist

Organ des Berufsverbandes Deutscher Internisten e.V.

Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Begründet von

G. Budelmann · H. von Kress · H. Reinwein

W. Ruge · H. Schwiegk · F. Valentin

Unter Mitwirkung von

H. Weinholz · W. Wildmeister · Hd. Ullmann

(Für den Vorstand des Berufsverbandes Deutscher Internisten e.V.)

R. Aschenbrenner · H.E. Bock · M. Broglie

F. Krück · F. Scheler · R. Schindlbeck

E. Schüller · K. Werdan · E. Wetzels

Herausgegeben von

M. Classen, München · V. Diehl, Köln

J. van de Loo, Münster · M.P. Manns, Hannover

H.-P. Schuster, Hildesheim · P.C. Scriba, München

W. Siegenthaler, Zürich · B.E. Strauer, Düsseldorf

P. von Wichert, Marburg

4 Med. 679

35
1994

1-750



Jahrgang 35 1994

Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest

Leitthemen der Hefte

Heft 1: Internistische Schmerztherapie. 1
 Heft 2: Die Bedeutung der Molekularbiologie
 in der Medizin 115
 Heft 3: Der chronisch kranke Adoleszent 211
 Heft 4: Kontroversen in der Therapie
 innerer Erkrankungen 312
 Heft 5: Bildgebende Verfahren in der Angiologie (I) 427
 Heft 6: Bildgebende Verfahren in der Angiologie (II) 515
 Heft 7: Rationale Labordiagnostik
 in der Inneren Medizin 599
 Heft 8: Bronchialkarzinom 691
 Heft 9: Innere Medizin und Psychiatrie 805
 Heft 10: AIDS 891
 Heft 11: Bildgebende Verfahren in der Kardiologie 979
 Heft 12: Was ist gesichert in der Therapie 1085

Themen der Weiterbildung

Röntgenbefunde bei Herzerkrankungen. 95
 Röntgenbefunde bei Lungenerkrankungen 195
 Lymphknotenvergrößerungen 301
 Unklares Fieber 415
 Hepatosplenomegalie 501
 Das Differentialblutbild 585
 Schock 673
 Moderne Beatmungsformen. 785
 Prostatauntersuchung 883
 Arzneimitteltherapie im Alter 955
 Pruritus bei inneren Erkrankungen 1077
 Paraneoplastische Syndrome 1175



Im nachfolgenden Verzeichnis sind die Beiträge zu den Thementeilern mit * bezeichnet. Zahlen in Klammern = Heftnummer

Aiddemann W → Koboth U
 Altmann C, Staubach P, Sack R: 71jähriger Patient mit kardialer Dekompensation und Kardiomegalie (6) 564
 Arnold R → Spätz-Schwalbe E
 Auberger K → Rommel F
 Aul C → Südhoff T
 Barnett J → Praßler R
 Bauer R → Jaspers Ch
 Behr J → Müller-Werdan U
 Belohradsky BH → Müller-Werdan U
 Beqiri S → Branscheid D
 Bertele-Harms RM → Harms HK
 Beuckelmann D, Erdmann E: Digitalistherapie 1994 (9) 872
 Beuckelmann DJ, Erdmann E: Bildgebende Verfahren zur Diagnostik der Aortendissektion* (11) 999
 Beyer K, Engel JM: Schmerztherapie bei akuten und chronischen Wirbelsäulenleiden* (1) 49
 Biedermann T → Vogelmeier C
 Bingisser R → Widmer U
 Blum HE, Siegenthaler W: Einführung zum Thema* (2) 115
 Blum HE, Siegenthaler W: Kontroversen in der Therapie der portalen Hypertension und Ösophagusvarizenblutung* (4) 355
 Blum HE: Prinzip der Gentechnologie und der molekularen Diagnostik* (2) 116
 Böhm M, Wanklerl M, Erdmann E: Molekularbiologie in der Kardiologie* (2) 147
 Bollinger A, Franzeck UK, Hoffmann U: Bildgebende Darstellung der kutanen Blut- und Lymphkapillaren durch Videomikroskopie mit und ohne Fluoreszenzfarbstoffe* (6) 557

Borasio GD, Gasser Th, Brandt Th: Molekularbiologie in der Neurologie* (2) 163
 Bottermann P: Moderne Behandlung der primären Osteoporose* (12) 1105
 Brandt Th → Borasio GD
 Branscheid D, Beqiri S, Vogt-Moykopf J: Chirurgische Behandlung des Bronchialkarzinoms* (8) 751
 Braunstein S → Wilhelm K
 Buchwald AB, Kreuzer H: Thrombolytische Behandlung des akuten Myokardinfarkts (10) 939
 Bühlmeier K, Stern H, Vogel M: Bildgebende Verfahren in der Diagnostik angeborener Herzfehler* (11) 981
 Burchard GD → Diederich C
 Büttner J: Klinische Chemie. Entwicklung, gegenwärtiger Stand und zukünftige Aufgaben* (7) 601
 Caspary L → Creutzig A
 Christophers E → Schnabel A
 Classen M: Einführung zum Thema* (4) 312
 Classen M: Einführung zum Thema* (12) 1085
 Creutzfeldt W: Sind Protonenpumpeninhibitoren sicher?* (12) 1137
 Creutzig A, Caspary L: Mikrozirkulationsstörungen der Haut* (6) 546
 Daffertshofer M, Schwartz A, Hennerici M: Bildgebende Verfahren in der Angiologie bei zerebrovaskulären Erkrankungen* (6) 524
 Daniel WG → Weise M
 Deister A: Häufige Fragestellungen im Rahmen des psychiatrischen Konsiliardienstes* (9) 807

Diederich C, Keuchel M, Burchard GD, Gilbert P, Dietrich M: 27jährige Patientin mit Knoten in Brust, Zunge, Subkutis und Gehirn (12) 1160
 Diehl V → Salzberger B
 Diehl V, Engert A: Kontroversen der Therapie maligner Lymphome* (4) 313
 Diehm C: Bedeutung der Prostaglandine bei arteriellen Durchblutungsstörungen (8) 764
 Dienemann H → Schwaiblmaier M
 Diener HC, May A: Schmerztherapie bei chronischen Kopfschmerz und Migräne* (1) 26
 Dietrich M → Diederich C
 Dilling H → Frayberger HJ
 Döhner H → Fischer K
 Drozd J → Erbel R
 Drüke P → Jabs HU
 Dürk H → Saal JG
 Ehlers M, Zwaan M, Müller E: Thorakle Schmerzen und rezidivierender Husten bei rechtsparakardialer Lungenverschattung (3) 280
 Eichstädt H (1) 95
 Endres W: Die Phenylketonurie und ihre Behandlung über die Adoleszenz hinaus* (3) 250
 Engel JM → Beyer K
 Engel JM: Schmerztherapie der Arthrosen* (1) 41
 Engert A → Diehl V
 Erbel R, Drozd J, Ge J, Gorge G, Meyer J, Wittlich N, Thelen M: Bildgebende Verfahren in der Kardiologie. Akute und chronische pulmonale Hypertonie* (11) 1039
 Erdmann E → Beuckelmann D

- Strohmeyer G → Niederau C
 Strubelt O: Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A-(HMG-CoA-)Reduktasehemmer (3) 288
 Strubelt O: Pharmakologie, Toxikologie und Verschreibung von Opioiden (2) 185
 Südhoff T, Aul C, Kretschmar S, Söhnngen D, Runde V: Schwere transfusionspflichtige Anämie im Frühstadium eines niedrig-malignen-Non-Hodgkin-Lymphoms (5) 476
- Teupe C → Klepzig H
 Theile A → Müller KM
 Thelen M → Erbel R
 Tolksdorf W: Schmerztherapeutische Einrichtungen. Schmerzlinik – Schmerzambulanz – Schmerzpraxis* (1) 55
- Uhrmeister P, Ferstl FJ: Röntgenbefunde bei Lungenerkrankungen (2) 195
- Verwiebe R → Scheler F
 Vester EG → Perings Ch
 Vogel M → Bühlmeier K
 Vogelmeier C → Schwaiblmaier M
 Vogelmeier C, Biedermann T, Gerth A, Witthaut R, Samtleben W, Heuck A, Steinbeck G: 45jähriger Patient mit Hepatosplenomegalie, Polyneuropathie und M-Gradient (12) 1156
 Vogt-Moykopf J → Branscheid D
- Wagner F → Schwaiblmaier M
 Wain-Hobson S: Die Dynamik der HIV-Variation* (10) 893
 Walter E, Lüthy R: Molekularbiologie in der Hepatogastroenterologie und Infektiologie* (2) 155
- Wankerl M → Böhm M
 Weber H → Praßler R
 Weber M → Folwaczny C
 Weiler N, Heinrichs W: Moderne Beatmungsformen (8) 785
 Wein A, Riedel Ch, Lukoschek M: 40jährige, türkische Patientin mit epiduralem Wirbelsäulentumor und Sakroileitis (11) 1069
 Weise M, Weise R, Daniel WG: Bildgebende Verfahren bei erworbenen Herzklappenfehlern* (11) 990
 Weise R → Weise M
 Weizsäcker von F: Prinzip der Gentherapie* (2) 123
 Wichert P v → Feddersen CO
 Wichert P v: Einführung zum Thema* (8) 691
 Wichert P von, Feddersen CO: Kontroversen in der Therapie des Asthma bronchiale* (4) 376
 Widmer U, Bingisser R, Fontana A: Molekularbiologie in der klinischen Immunologie* (2) 139
 Wienbeck M → Praßler R
 Wilhelm K, Schweden F, Braunstein S, Müller-Quernheim J, Lorenz J: 39jährige Patientin mit progredienten pulmonalen Infiltraten (7) 656
 Wilhelm M: Das Differentialblutbild (6) 585
 Windeler J → Köbberling J
 Witkowski M, Sökeland J: Prostatauntersuchung (9) 883
 Witthaut R → Vogelmeier C
 Wittlich N → Erbel R
 Wolf M, Havemann K: Chemotherapie und kombinierte Chemoradiotherapieverfahren beim Bronchialkarzinom* (8) 740
- Wolfram G: Ist der Wert der antioxidativen Vitamine etabliert?* (12) 1117
 Wuppermann Th: Doppler- und Duplexsonographie der Venen* (6) 539
- Zachoval R, Günther C, Scheurlen C, Klüppelberg UG, Zilker Th, Pape GR: Ein 27jähriger Patient mit wäßrigen Durchfällen, Übelkeit und Erbrechen 10 Stunden nach Genuß eines Pilzgerichtes (4) 385
 Zeitler E: Angiographische Diagnostik und digitale Subtraktionsangiographie bei peripheren Gefäßprozessen* (5) 457
 Ziegler R → Scriba PC
 Zilker Th → Zachoval R
 Zimmermann M: Epidemiologie des Schmerzes* (1) 2
 Zwaan M → Ehlers M
- DGIM** 87, M167, M197, M222, M242
Medizin aktuell 80, 296, 401, 490, 572, 660, 773, 877, 946, 1073
Leser fragen – Experten antworten 90, 192, 299, 413, 496, 579, 670, 782, 880, 952, 1075, 1171
Leserbriefe 91, 193, 499, 581, 672, 784, 954, 1084, 1173
Fachnachrichten 94, 210, 274, 394, 475, 571, 659, 804, 1159
Erratum 94, 279, 1116
Medizinstudium 664
Medizinrecht 777

Buchbesprechungen

- Adler, G.: Morbus Crohn – Colitis ulcerosa. (L. Demling) 514
- Alkylphosphocholines: New Drug in Cancer Therapy. (R. Wildhack) 274
- Ärztliche Gesprächsführung. Hrsg.: Chr. Reimer. (B. König) 723
- Beyer, A., Eis, D. (Hrsg.): Praktische Umweltmedizin. (C. Schöttes) M178
- Bock, K.D.: Wissenschaftliche und alternative Medizin. (E. Buchborn) 690
- Bockemühl, J., Zeitz, M., Lux, G., Ottenjann, R.: Ökosystem Darm IV. Immunologie, Mikrobiologie, Funktionsstörungen, Klinische Manifestation. (M. Göke, M. Manns) M136
- Chaussy (Hrsg.): Urologie pur – die Karteikarten. (J. Sökeland) 514
- Dick, W., Eberle, B., Gervais, H., Heinrich, W., Klein, A. (Hrsg.): Totale intravenöse Anästhesie (TIVA). (J. Radke) 425
- Dressler, S., Wienold, M.: AIDS. Taschenwörterbuch. (H. Brandis) 114
- Escande, D., Standen, N.: K⁺ Channels in Cardiovascular Medicine. (P. Honerjäger) 268
- Fischer, W.: Psychologie in der Sprechstunde. (M. Schmidt-Degenhard) 763
- Franz, H.E., Risler, T.: Klinische Nephrologie. (F. Scheler) 268
- Freyschmidt, J.: Skeletterkrankungen. Klinisch-radiologische Diagnose und Differentialdiagnose. (W. Dihlmann) 146
- Gözl, J., Mayr, C., Bauer, G.: HIV und AIDS. (W. Vanscheidt) 514
- Gröbner, W., Walter-Sack, I.: Gichttherapie (N. Zöllner) 426
- Grosser, K.-D., Hombach, V., Sieberth, H.-G.: Der internistische Notfall. (E. Buchborn) M178
- Hagemann, P.: Qualität im Arztlabor. Optimierung der Präanalytik. (C. Maurer) 1018
- Haring, C.: Lehrbuch des autogenen Trainings. (G. Lauer) 933
- Härle, F.: Atlas der Hauttumoren im Gesicht. (P. Fritsch) 945
- Harth, V.: Praxis der Naturheilverfahren. Tabellarische Übersichten zur Stufentherapie. (U. Schendel) 171
- Hermann, F., Müller, P.: Endokrinologie für die Praxis. 2., überarb. und erw. Aufl. (K. Straub) 426
- Herz-Kreislauf Lexikon. (U.K. Lindner) 655
- Hess, T. (Hrsg.): Hadorn – Lehrbuch der Therapie. (H.-D. Klimm) M198
- Hunger, H., Dürwald, W., Tröger, H.D. (Hrsg.): Lexikon der Rechtsmedizin. (H.-D. Hiersche) M136
- Jork, K.: Alternativen in der Medizin. (E. Buchborn) 1164
- Kauffmann, G.W., Richter, G.M. (Hrsg.): Gefäßintervention. (E. Zeitler) M198
- Koeppen-Hagemann (Hrsg.): Nierensonographie. (M. Hermes) 514
- Konietzko, N., Teschler, H.: Asbest und Lunge. (G. Fruhmann) 94
- Loeweneck, H., Feifel, G.: Bauch (Praktische Anatomie. Hrsg. J. Lang, W. Wachsmuth, Bd. 2, Teil 6). (T.H. Schiebler) 171
- Lüderitz, B.: Therapie der Herzrhythmusstörungen. (P. Honerjäger) 911
- Mader, F.H., Weißgerber, H.: Allgemeinmedizin und Praxis. (H. Jarmatz) 1065
- Mallach, H.-J., Schlenker, G., Weiser, A.: Ärztliche Kunstfehler. (H.-D. Hiersche) 584
- Marshall, M.: Praktische Duplexsonographie. (W. Vanscheidt) 1155
- Maurer, K., Ihl, R., Fröhlich, L.: Alzheimer. (M. Schmidt-Degenhard) M96
- Mertz, D.P.: Hyperurikämie und Gicht. (N. Zöllner) 426
- Nakhosteen, J.A., Inderbitzi, R. (Hrsg.): Atlas und Lehrbuch der thorakalen Endoskopie, Bronchoskopie, Thorakoskopie. (C.O. Feddersen) 954
- Oxford Handbuch der Klinischen Medizin. Hrsg.: R.A. Hope, J.A.B. Collier, J.M. Longmore, T.J. Hodgetts, P.S. Ramrakha, J.H. Harvey, M. Krams, P.M. Wehmeier. (U.K. Lindner) 1123
- Reinhardt, D. (Hrsg.): Therapie der Krankheiten des Kindesalters. (H. Bartels) 867
- Rycroft, R.J.G., Menné, T., Frosch, P.J., Ben Ezra, C. (eds.): Textbook of Contact Dermatitis. (T.L. Diepgen) 310
- Schettler, G.: Erlebtes und Erdachtes. (M. Classen) 424
- Schmitt, H.-J., Solbach, W., Eichenwald, H.-F.: Antibiotika und Infektionskrankheiten in der Pädiatrie. (D. Adam) 763
- Seeber, S., Schütte, J.: Therapiekonzepte Onkologie. (M.E. Heim) 310
- Siebolds, M., Weise, D.: Typ-II-Diabetikerschulung. (G. Müller, E. Standl) 784
- Siegenthaler, W.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. (H. Lydtin) 584
- Siglow, V., Schofer, J., Mathey, D.: Transösophageale Echokardiographie. (E. von der Lohe) 62
- Spiessl, B., Beahrs, O.H., Hermanek, P., Hutter, R.V.P., Scheibe, O., Sobin, L.H., Wagner, G. (Hrsg.): TNM-Atlas. (D.K. Hossfeld) 1072
- Stemmermann, W. (Hrsg.): Der Arzt und sein Team. Erfolgreiche Mitarbeiterführung in der Praxis. (B. König) 911
- Uroonkologie. Hrsg.: H. Rübben. (J. Sökeland) 857
- Wagner, G. (Hrsg.): Tumorlokalisationsschlüssel. International Classification of Diseases. (M.E. Heim) 690
- Wallner, B. (Hrsg.): MR-Angiographie. (H. Eichstädt) 1174
- Wehrs, H.: Der Computer-Führer für Ärzte. (U.K. Lindner) M136

Das Sachregister befindet sich auf den Seiten 1181–1183 am Schluß des Jahrganges

Das Bandinhaltsverzeichnis der Mitteilungen des Berufsverbandes Deutscher Internisten befindet sich auf den Seiten M243–M244

Zum Thema

Die vor kurzem von der Sektion Schilddrüse der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie erarbeiteten Empfehlungen zur Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen dienen dem Ziel, das diagnostische Vorgehen bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen entsprechend dem aktuellen Kenntnisstand zu standardisieren und auf hohem Niveau sicherzustellen. Von der praktischen Umsetzung dieser Empfehlungen ist nicht nur eine präzisere und kostengünstigere Diagnostik, sondern auch eine exaktere Diagnose- und Therapiezuordnung zu erwarten. Aus den Fortschritten in der Differentialdiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen ergibt sich zunehmend die Notwendigkeit, das komplexe Spektrum klinisch relevanter Schilddrüsenerkrankungen differenziert und unter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten zu behandeln. Neben der Vielzahl gesicherter Erkenntnisse in der Therapie von Schilddrüsenerkrankungen, über die auch international ein Konsensus existiert, besteht über eine Reihe therapierelevanter Fragestellungen noch keine Übereinstimmung. Zu den wichtigsten Kontroversen gehören die Behandlung und Prophylaxe der Struma, die Therapierelevanz subklinischer Schilddrüsenfunktionsstörungen, die Behandlungsformen der Basedow-Immунhyperthyreose sowie die Entscheidungsfindung bei der Therapie der endokrinen Orbitopathie. Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, die bestehenden kontroversen Standpunkte kritisch abzuwägen und zwischen ihnen aus persönlicher Sicht zu vermitteln, um so zu praxisrelevanten Therapieempfehlungen zu kommen.

Schlüsselwörter

Schilddrüsenerkrankungen – Bename Therapie – Struma – Hypothyreose – Immunhyperthyreose

Kontroversen in der Behandlung benigner Schilddrüsenerkrankungen

P.C. Scriba, R. Gärtner und A.E. Heufelder
Medizinische Klinik, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München

Therapie der Struma

Eine Vergrößerung der Schilddrüse infolge des in Deutschland immer noch bestehenden Jodmangels (endemische Struma) stellt eine der häufigsten endokrinen Erkrankungen dar [1]. In der Regel besteht während der ersten Jahre einer Schilddrüsenvergrößerung keine Funktionsstörung, diese entwickelt sich aber im Laufe der Zeit. Knotenbildungen, disseminierte oder multifokale Autonomien sind typische Folgen der lange unbehandelten endemischen Struma [2]. Bei jeder Schilddrüsenvergrößerung sollte daher eine diagnostische Abklärung nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie [3] erfolgen und danach eine Therapieempfehlung ausgesprochen werden.

In den älteren Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie galt als Therapieempfehlung nach Ausschluß von Funktionsstörungen die TSH-Suppression mit Schilddrüsenhormon für die Dauer eines Jahres, gefolgt von einer Jodidsubstitution mit 100 µg Jodid zur Prophylaxe. Diese Empfehlung galt gleichermaßen für diffuse Strumen und Strumen mit kalten Knoten. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die Behandlung nur mit 100 µg Jodid pro Tag erfolgen [4]. In der Praxis hat sich jedoch leider gezeigt, daß die meisten Patienten über Jahre bis Jahrzehnte mit Schilddrüsenhormon in einer TSH-suppres-

siven Dosierung behandelt wurden. Der Grund hierfür war die Erfahrung, daß nach Absetzen von Schilddrüsenhormon die Struma innerhalb weniger Wochen bis Monate wieder nahezu das Ausgangsvolumen erreichte.

Die Einführung der TSH-suppressiven Therapie beruhte primär nicht auf ausreichend gesicherten Studien, sondern wurde von Greer u. Astwood [5] unter der Vorstellung eingeführt, daß TSH allein für das Strumawachstum verantwortlich sei. Neuere Untersuchungen haben hingegen eindeutig belegt, daß TSH primär eine Hypertrophie der Schilddrüse erzeugt, d.h. die Zellen der Schilddrüse vergrößern sich, ohne aber zunächst zu proliferieren [6]. Der Effekt der TSH-Suppression besteht also nur in einem Rückgang dieser Hypertrophie, woraus eine Volumenreduktion um bis zu 30–40% resultieren kann. Im Gegensatz zu den Nebennieren atrophiert die Schilddrüse offensichtlich nicht, auch wenn TSH über längere Zeit supprimiert wird. Vielmehr spielen lokale Wachstumsfaktoren und bislang noch nicht eindeutig identifizierte Jodverbindungen eine wesentliche Rolle in der Wachstumsregulation der Schilddrüse [7, 8].

Diese neueren Erkenntnisse auf dem Gebiet der Pathophysiologie des Strumawachstums wurden in den letzten Jahren erstmals in doppelblinden, randomisierten Studien überprüft [9–11]. Hierbei zeigte sich, daß hohe Jodiddosen (400 µg/die) genau-

so effektiv sind wie die TSH-suppressive Behandlung mit L-Thyroxin. Der Vorteil der Jodidtherapie liegt jedoch darin, daß die Schilddrüse nach Absetzen der Substitutionsbehandlung nur geringfügig wieder an Volumen zunimmt, während bei Patienten, die Schilddrüsenhormon erhielten, bereits nach 4 Monaten das Ausgangsvolumen wieder erreicht war. Die Kombination von Schilddrüsenhormon und Jodid (100 µg L-Thyroxin plus 100 µg Jodid) zeigte dabei einen vergleichbaren Effekt im Sinne einer Volumenreduktion, doch war auch hier nach Absetzen der Behandlung wieder eine Zunahme der Strumagröße zu beobachten, die allerdings geringer ausfiel als bei Patienten, die mit L-Thyroxin allein behandelt worden waren.

Zur Behandlung der endemischen Struma stehen heute also mehrere Konzepte zur Diskussion [4, 9, 12–16]:

- TSH-Suppression mit L-Thyroxin für ein Jahr (ca 1,5–2,5 µg/kg Körpergewicht/Tag) oder in Kombination mit Trijodthyronin 10–20 µg/Tag, danach Umsetzen auf eine Jodidprophylaxe mit 100 µg–200 µg Jodid/Tag;
- alleinige Jodidtherapie (200 µg–500 µg Jodid/Tag) für ca. 6 Monate, danach Prophylaxe mit 200 µg Jodid/Tag;
- nur Jodid (200 µg/Tag) für mehrere Jahre;
- Kombination von L-Thyroxin (100 µg/Tag) und Jodid (100 µg/Tag)

Den wenigen bislang durchgeführten, validen Studien zufolge sind alle 3 Therapiekonzepte bezüglich der Volumenreduktion der Struma in etwa gleichwertig. Berücksichtigt man bei der Therapiewahl jedoch die pathophysiologischen Erkenntnisse, so erscheint eine alleinige Jodidsubstitution in ausreichender Dosis am sinnvollsten. In den Ländern, in denen eine suffiziente Jodidsubstitution durch Jodierung des Speisesalzes gewährleistet ist, hat die Strumaprävalenz auch bei älteren Menschen signifikant abgenommen, was für die Effizienz dieser Therapieform unterstreicht [1]. Darüber hinaus ist diese Therapie auch kostengünstiger, da Labortests

Tabelle 1
Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der Jodmangelstruma

Kindliche Jodmangelstruma	Jodid 100 µg/Tag
Juvenile Jodmangelstruma:	Jodid 200 µg/Tag
Struma des Erwachsenen (< 40 Jahre):	Jodid 200 µg/Tag
Struma des Erwachsenen (> 40 Jahre):	Jodid 200 µg/Tag ^a sonst Radiojodtherapie oder Operation
Struma in der Schwangerschaft	Jodid 300 µg/Tag
Postoperative Strumarezidivprophylaxe	
Ausreichendes Schilddrüsenrestgewebe:	Jodid 200 µg/Tag
Ungenügendes Schilddrüsenrestgewebe:	L-Thyroxin z.B. 100 µg/Tag plus Jodid 200 µg/Tag
Struma nodosa	Jodid 200 µg/Tag ^a TSH-suppressive Behandlung mit Levo-Thyroxin nicht sinnvoll
Mit kalten Knoten	Zytologische Abklärung durch Feinnadelpunktion bei benignem Befund: Jodid 200 µg/Tag ^a

^a Nur nach Ausschluß einer Autonomie

zur Überprüfung der TSH-Suppression wegfallen.

Zu beantworten bleibt die Frage, welche Strumen medikamentös behandelt werden sollen (Tabelle 1). Bei Kindern und Jugendlichen besteht Konsens: Ist die Schilddrüse bei Personen dieser Altersgruppen (sonographisch dokumentiert) vergrößert, sollte mit Jodid (100 bzw. 200 µg pro Tag) behandelt werden. Auch bei Erwachsenen erscheint die medikamentöse Behandlung von Strumen bis etwa zum 40. Lebensjahr noch sinnvoll [17]. Jenseits dieses Alters aber ist dies trotz des Fehlens ausreichend valider Studien aufgrund der klinischen Erfahrung allenfalls in Einzelfällen sinnvoll. Bei länger bestehenden Strumen liegen in einem hohen Prozentsatz bereits degenerative Veränderungen und heterogene Gewebeareale mit autonomen Bezirken vor, die eine Behandlung mit Schilddrüsenhormon und/oder Jodid nicht als sinnvoll erscheinen lassen. Bei großen Strumen mit mechanischen Komplikationen (Trachealkompression, obere Einflußstauung) sollte anstatt einer medikamentösen Behandlung eine definitive Sanierung mittels Radiojodtherapie bzw. Operation angestrebt werden [18, 19].

Früher wurde angenommen, daß sich auch nodöse Strumen mit kalten

Knoten durch eine TSH-suppressive Behandlung mit Schilddrüsenhormon sinnvoll behandeln ließen. Neuere Studien mit sonographischer Verlaufskontrolle des Schilddrüsenvolumens haben eindeutig gezeigt, daß kalte Knoten unter einer Thyroxintherapie keine Volumenreduktion erkennen lassen [20–22]. Nach den diagnostischen Richtlinien der DGE sind kalte Knoten mittels Feinnadelpunktion zytologisch abzuklären [3]. Nach Ausschluß eines Malignoms sollte dann eine Jodidprophylaxe zur Verhinderung eines weiteren Wachstums sowie weiterer Knotenbildungen erfolgen, sofern nicht operiert werden muß.

Auch im Hinblick auf die langjährige, nahezu dogmatische Empfehlung, zur Rezidivprophylaxe nach einer Strumaresektion eine lebenslange Behandlung mit Schilddrüsenhormon durchzuführen [23], hat sich ein Wandel vollzogen [24]. Schilddrüsenhormon sollten nur noch Patienten erhalten, deren Schilddrüsenrestgewebe zur klein ist, um bei ausreichender Jodzufuhr genügend Schilddrüsenhormone zu produzieren. Alle anderen Patienten sollten lediglich 200 µg Jodid als Prophylaxe erhalten. Kontrollierte Langzeitstudien, die diese Empfehlung oder die Effizienz einer Behandlung mit Thyroxin bele-

gen, fehlen bislang gleichermaßen. Die pathophysiologischen Konzepte und die verfügbaren epidemiologischen Daten favorisieren jedoch die Empfehlung der alleinigen Jodidprophylaxe.

Strumatherapie und Osteoporose

Kontrovers wird auch die Frage diskutiert, ob und in welchem Ausmaß eine TSH-suppressive Therapie mit Levothyroxin zu einer Demineralisierung des Skelettsystems bzw. zu einem erhöhten Osteoporoserisiko beitragen kann [25–31]. Eine abschließende Bewertung dieser Frage ist derzeit noch nicht möglich. Bei prämenopausalen Frauen scheint eine chronische Behandlung mit Levothyroxin in adäquaten Dosen zu keiner klinisch relevanten Demineralisierung im Bereich der Wirbelsäule zu führen [32, 33], wengleich ein Knochenstoffverlust im Bereich des peripheren Skelettsystems dokumentiert werden konnte [34]. Eine TSH-suppressive Therapie mit Levothyroxin in der Postmenopause könnte den gesteigerten Mineralsalzverlust im peripheren Skelettsystem akzelerieren [28], doch kann dieser Effekt aufgrund widersprüchlicher Befunde derzeit nicht als gesichert gelten [27, 35], zumal ein dadurch gesteigertes Frakturrisiko bisher nicht zu belegen war [36]. Da ältere Frauen jedoch häufiger substituionspflichtige Hypothyreosen sowie ein erhöhtes Osteoporoserisiko aufweisen, sollte die Substitutionstherapie dieser Patienten mit Levothyroxin besonders sorgfältig überwacht werden, um eine Applikation suprathyreologischer Levothyroxindosen zu vermeiden.

Therapie subklinischer Schilddrüsenfunktionsstörungen

Die Behandlungsbedürftigkeit subklinischer Schilddrüsenfunktionsstörungen wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Patienten mit subklinischer *Hypothyreose* (normales fT_4 , erhöhtes $bTSH$) sind in der Regel asymptomatisch, auch wenn bei genügend eingehender Anamneseerhebung gelegentlich hypothyreoseverdächtige Symptome eruierbar

sind. Der Nachweis eines grenzwertig oder diskret erhöhten basalen TSH -Spiegels impliziert keineswegs immer einen Substitutionsbedarf mit Schilddrüsenhormon. Eine milde Erhöhung des $bTSH$ -Spiegels auf Werte zwischen 5 und 10 $\mu U/ml$ findet sich bei über 60jährigen häufig, doch kommt es bei über 30% dieser Patienten binnen 4 Jahren zu einer spontanen Normalisierung. Erhöhte $bTSH$ -Spiegel, die keiner Behandlung mit Schilddrüsenhormon bedürfen, finden sich darüber hinaus u.a. bei unbehandeltem Morbus Addison, in der Erholungsphase nach einem Sick-euthyroid-Syndrom, unter Lithiumtherapie sowie bei Assayfehlbestimmungen. Transient erhöhte $bTSH$ -Spiegel bedürfen keiner Substitutionsbehandlung. Da die subklinische Hypothyreose häufig das Frühstadium einer sich später manifestierenden, symptomatischen Hypothyreose darstellt, sind Kontrolluntersuchungen in regelmäßigen Abständen erforderlich. Gegen eine Behandlung der subklinischen Hypothyreose spricht, daß eine Substitutionsbehandlung mit Levothyroxin für den Patienten keinen nachgewiesenen Vorteil gegenüber Placebo bietet, daß eine subklinische Hypothyreose keinen erwiesenen Risikofaktor z.B. für eine koronare Herzkrankheit darstellt und daß bei sofortiger Substitutionstherapie nach einem leicht erhöht gemessenen $bTSH$ -Spiegel häufig Laborwerte behandelt werden, die sich im Laufe der Zeit von selbst normalisiert hätten. Für eine Substitutionsbehandlung mit Levothyroxin bei permanenter oder progredienter subklinischer Hypothyreose spricht die Kostengünstigkeit und Nebenwirkungsarmut dieser Therapie, die Möglichkeit, latente Symptome einer beginnenden Hypothyreose zu verbessern, der Entwicklung einer manifesten Hypothyreose vorzubeugen und potentielle Risikofaktoren (z.B. Cholesteroll) frühzeitig zu kontrollieren. In 2 zu dieser Fragestellung durchgeführten placebokontrollierten, randomisierten klinischen Studien führte die Levothyroxingabe an Patienten mit subklinischer Hypothyreose nur bei einer Minderheit der Patienten zu einer subjektiven Besserung, die zudem

der Placebogabe nur geringfügig überlegen war [37, 38]. Trotz Reduktion des $bTSH$ -Spiegels und Anstieg der Serumthyroxinkonzentration war keine Veränderung der Serumcholesterolverte zu erkennen. Angesichts dieser marginalen Befunde und der Diskussion um die möglichen ungünstigen Effekte der Levothyroxingabe in der Postmenopause befürworten wir eine Substitutionstherapie der subklinischen Hypothyreose nur dann, wenn eine transiente oder anderweitig erklärbare Erhöhung des $bTSH$ -Spiegels ausgeschlossen werden kann und zumindest milde, unspezifische Symptome (Müdigkeit, Kraftlosigkeit, trockene Haut, Obstipation usw.) vorliegen, die an eine Hypothyreose denken lassen.

Subklinische *Hyperthyreosen* finden sich insbesondere im höheren Lebensalter häufig. Das Spektrum der möglichen Gründe für einen erniedrigten oder supprimierten $bTSH$ -Spiegel bei *normalen* freien Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Serum ist mannigfaltig (exogene Jodzufuhr, suprathyreologische Substitutionstherapie mit Schilddrüsenpräparaten, kompensierte autonome Adenome, multifokale Autonomen, Morbus Basedow, Thyreoiditiden, Medikamenteninteraktionen, Meßfelder). Bei vielen dieser definitionsgemäß asymptomatischen Patienten lassen sich jedoch zusätzliche Befunde erheben, die auf eine exzessive Gewebeverfügbarkeit von Schilddrüsenhormon hinweisen (verkürzte systolische Zeitintervalle, Erhöhung von Transaminasen, Sexhormonbindungsglobulin, Osteokalzinserumspiegel, Hydroxyprolinausscheidung im Urin, reduzierte Knochendichte). Ob eine subklinische Hyperthyreose tatsächlich Ursache von Veränderungen im Bereich von Skelett, Myokard, Muskulatur und anderen Organsystemen ist und dort behandlungswürdige Symptome hervorruft, ist bislang nicht im Rahmen kontrollierter Studien untersucht. Unser Vorgehen besteht darin, zunächst die Ursache einer subklinischen Hyperthyreose exakt zu definieren. Eine Behandlungsindikation sehen wir, wenn hierfür nach Ausschluß einer nur transienten $bTSH$ -Erniedrigung (Thyreoiditis,

exogene Jodbelastung) gute Gründe wie z.B. eine Osteoporose, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Synkopen vorliegen und dies in Abhängigkeit von der Lebenserwartung und dem internistischen Allgemeinbefund mit vertretbarem Aufwand und Risiko möglich ist. Bei Patienten unter Behandlung mit Schilddrüsenhormon sollte zunächst eine Dosisreduktion erfolgen. Zur Behandlung uni- oder multifokaler Autonomien, wie sie im Jodmangelgebiet bei Strumen im höheren Lebensalter häufig auftreten, bietet sich trotz der häufig erforderlichen relativ hohen Dosen (normaler Radiojoduptake) die Radiojodtherapie als zuverlässige und nebenwirkungsarme Therapieform an. Dies gilt insbesondere für ältere, multimorbide Patienten, die ein erhöhtes Operationsrisiko aufweisen. Eine Operationsindikation sehen wir nur bei Kontraindikationen für andere Therapiemodalitäten sowie bei großen Strumen (>60 ml) mit lokalen mechanischen Komplikationen. Die medikamentöse Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen, die langfristig durchzuführen wäre, nicht kausal wirksam ist, das Risiko von Nebenwirkungen, Hypothyreose und Complianceproblemen birgt und regelmäßige Kontrolluntersuchungen erfordert, bietet nach unseren Erfahrungen hier keine generelle Alternative. In Einzelfällen, z.B. bei Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung und ausgeprägter Multimorbidität, kann eine niedrig dosierte antithyreoidale Behandlung jedoch auch auf längere Zeit die praktikabelste Therapiewahl bei subklinischer Hyperthyreose darstellen.

Therapie der Basedow-Immhyperthyreose

Die Behandlung von Hyperthyreosen ist durch eine bessere Differenzierung der Hyperthyreoseursachen eine kritischere Abwägung der differentialtherapeutischen Möglichkeiten (antithyreoidale Medikamente, Radiojodbehandlung, Operation) in den letzten Jahren insgesamt zuverlässiger und sicherer geworden. Mangels kontrollierter Studien besteht jedoch nach wie vor erstaunliche Unsicher-

heit über eine Reihe zentraler Fragen in der Therapie der Basedow-Immhyperthyreose („womit, wie hoch dosiert und wie lange?“), sodaß eher nach individuellen klinischen Erfahrungen als nach gesicherten Erkenntnissen verfahren wird.

Eine primär operative Therapie ist bei der Immhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow in den im folgenden genannten Einzelfällen erforderlich. Hierzu zählen u.a. die schwere Immhyperthyreose mit diffuser Struma, das Auftreten lokaler mechanischer Komplikationen, die Manifestation eines Morbus Basedow in einer voluminösen multinodösen Struma sowie ein malignitätsverdächtiger Befund. Eine sekundäre Operationsindikation kann bei Therapieresistenz einer schweren Hyperthyreose unter medikamentöser Behandlung, bei Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen unter Thyreostatikagabe, bei schlechter Therapiecompliance, beim Auftreten eines Frührezidiv nach einem Thyreostatikauslaßversuch sowie gelegentlich bei schwerer endokriner Orbitopathie gegeben sein.

Durch die fortbestehende gesetzgeberische Reglementierung der Radiojodtherapie in Deutschland sind für diese erfolversprechende und risikoarme Behandlungsmodalität Kapazitätsengpässe entstanden, die einen Einsatz der Radiojodbehandlung als kurzfristig verfügbare Primärtherapie der Basedow-Hyperthyreose praktisch ausschließen. Diese unbefriedigende Situation hat dazu geführt, daß Patienten mit Morbus Basedow eine kostengünstige, im Ausland ambulant durchführbare Behandlungsalternative vorenthalten bleibt, die (abgesehen von einer möglichen Hypothyreose) kaum Nebenwirkungen oder Risiken birgt, eine hohe primäre und definitive Erfolgsquote aufweist und nur bei Schwangeren kontraindiziert ist. Die möglichen Nebenwirkungen und Complianceprobleme unter langfristiger antithyreoidaler Therapie, das beträchtliche Rezidivrisiko unter medikamentöser Therapie, die entstehenden Folgekosten durch notwendige Therapiekontrollen sowie durch die stationäre Behandlung zur definiti-

Tabelle 2
Therapieempfehlungen bei Immhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow

<i>Medikamentöse Therapie</i>	
Leichte Erkrankungsstadien, starker Jodmangel:	Methimazol 10–20 mg/Tag
	alternativ Carbimazol 15–30 mg/Tag (je nach Hyperthyreosegrad)
Hohe klinische Aktivität, höhere Jodzufuhr:	Methimazol 20–30 mg/Tag
	Therapiedauer: 12 Monate, dann Auslaßversuch
Bei Rezidiv:	definitive Therapie (Radiojodtherapie oder Operation), ggf. erneute thyreostatische Therapie über 12 Monate, dann erneuter Auslaßversuch
Bei 2. Rezidiv:	Radiojodtherapie oder Operation
<i>Nichtmedikamentöse Therapie</i>	
Primäre Alternative zur medikamentösen Therapie:	Radiojodtherapie
Multimorbide Patienten:	Radiojodtherapie
Mangelnde Therapiecompliance:	Radiojodtherapie oder Operation
Große Strumen (>60 ml) mit oder ohne mechanische Behinderung:	Operation
Zytologischer Malignomverdacht:	Operation
Therapieresistente Hyperthyreose:	Operation
Schwere Nebenwirkungen unter Thyreostatika:	Radiojodtherapie oder Operation

ven Therapie (Radiojodtherapie oder Operation) lassen eine gesetzgeberische Korrektur dieses Anachronismus als vordringlich erscheinen [39].

Aufgrund dieser Gegebenheiten erfolgt die Behandlung der Immhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow in Deutschland traditionell medikamentös mittels antithyreoidaler Substanzen (Tabelle 2). Im Gegensatz zur früheren Empfehlung einer hochdosierten Gabe antithyreoidaler Medikamente [40] wird heute verstärkt ein Niedrigdosiskonzept propagiert, dessen Vorzüge in einer günstigeren Nutzen-Risiko-Bilanz ohne Einbuße an Effektivität bestehen [41]. Die Therapie der immunogenen Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow kann unter den in Deutschland gegebenen Jodmangelbedingungen

bereits mit geringeren Dosen als bislang üblich erfolgen [42]. Abgesehen von Sonderfällen (schwere immunogene Hyperthyreose, Jodkontamination, kein Jodmangel), in denen eine höhere Dosierung oder ein operatives Vorgehen erforderlich werden können, sind auch in der Initialtherapie im allgemeinen 10–20 mg Thiamazol (15–30 mg Carbimazol) eventuell in Kombination mit einer Betarezeptorenblockade ausreichend. Um das Nebenwirkungsrisiko (4–14%) nach erreichter Euthyreose möglichst gering zu halten, geht der Trend auch in der langfristigen Erhaltungstherapie zur niedrigsten noch effektiven Dosis (z.B. 5–10 mg Thiamazol oder Carbimazol), mit der sich eine euthyreote Stoffwechsellage aufrecht erhalten läßt. Eine andauernde Remission nach Absetzen der längerfristigen antithyreoidalen Therapie ist jedoch nur bei etwa der Hälfte der so behandelten Erwachsenen zu erwarten. Bei jugendlichen Patienten mit Basedow-Immunhyperthyreose liegen die Erfolgsquoten deutlich niedriger. Dies bedeutet, daß die antithyreoidale Therapie bei etwa der Hälfte der Patienten mit Immunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow ohne dauerhaften Erfolg bleibt und erneut eine längerfristige antithyreoidale Behandlung oder alternativ eine definitive Sanierung (Radiojodtherapie oder Operation) erforderlich macht.

Die Frage nach der Dauer der antithyreoidalen Langzeittherapie sowie dem therapeutischen Prozedere beim Eintreten eines Hyperthyreoserezidivs nach einem Auslaßversuch nach längerfristiger thyreostatischer Therapie läßt sich nicht auf der Basis kontrollierter Studien beantworten [43]. Nach antithyreoidaler Kurzzeittherapie (6 Monate und weniger) werden im allgemeinen hohe Rezidivraten (bis 80%) beobachtet. Eine antithyreoidale Dauertherapie über mehrere Jahre scheint zwar das hohe Rezidivrisiko zu begrenzen, birgt jedoch ein langfristiges Nebenwirkungsrisiko und erhebliche Complianceprobleme [44]. Aufgrund unserer klinischen Erfahrungen bevorzugen wir nach initialer Kontrolle der Hyperthyreose zur Langzeittherapie

des Morbus Basedow die Gabe antithyreoidaler Medikamente über ein Jahr in der niedrigsten suffizienten Dosis. Kommt es beim Auslaßversuch nach einjähriger Therapie zu einem Hyperthyreoserezidiv, favorisieren wir in erster Linie eine definitive Behandlung (Radiojodtherapie oder Operation). Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder begründbarer Indikation für eine Behandlungsalternative kann ein erneuter medikamentöser Therapieversuch mit antithyreoidalen Substanzen für ein weiteres Jahr erfolgen. Spätestens nach dem zweiten Hyperthyreoserezidiv sollte jedoch endgültig eine definitive Sanierung der Schilddrüsenproblematik erfolgen.

Umstritten bleibt auch die Frage, ob eine Monotherapie mit antithyreoidalen Substanzen oder deren Kombination mit Levothyroxin zu günstigeren Spätergebnissen führt und ob die Rezidivwahrscheinlichkeit nach Absetzen der antithyreoidalen Medikation dadurch herabgesetzt wird. Eine Kombinationstherapie mit Levothyroxin erlaubt größere Intervalle bei der Therapiekontrolle (klinischer Befund, fT₄, basales TSH, Leukozyten), reduziert das Risiko einer behandlungsinduzierten Hypothyreose und kann das Schilddrüsenwachstum zumindestens teilweise begrenzen. Japanische Autoren konnten bei Patienten mit Immunhyperthyreose vom Typ Morbus Basedow, die längerfristig mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden und nach Absetzen der antithyreoidalen Medikation weiter L-Thyroxin einnahmen, eine drastische Abnahme der Hyperthyreoserezidive nach einem Auslaßversuch der antithyreoidalen Medikation registrieren [45]. Ob die kombinierte Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen und Levothyroxin sowie die Weiterführung der Thyreostatika auch unter den Bedingungen eines alimentären Jodmangels vor einem Rezidiv zu schützen vermag, muß derzeit offen bleiben. Entsprechende kontrollierte Studien zur Klärung dieser wichtigen Frage unter den Bedingungen des alimentären Jodmangels sind dringend erforderlich.

Therapie der endokrinen Orbitopathie

Die Behandlung der endokrinen Orbitopathie gehört zu den schwierigsten Aufgaben bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen [46, 47]. Abgesehen vom Fehlen spezifisch und zuverlässig wirksamer, nebenwirkungsarmer Therapieverfahren hat das Fehlen einer einheitlichen, befriedigenden Schweregradklassifikation den Vergleich von Therapiestudien erschwert. Mittlerweile konnten international akzeptierte Richtlinien für die Stadieneinteilung und Therapiekontrolle erarbeitet werden, an denen sich künftige Studien zu orientieren haben werden [48]. Ein weiteres Problem besteht darin, daß bislang nur wenige Therapiestudien zur endokrinen Orbitopathie suffizient kontrolliert waren, ausreichend große Fallzahlen aufwiesen und vom Studiendesign her eine Unterscheidung zwischen Therapieeffekt und Sponstanverlauf der Erkrankung zuließen.

Allgemein akzeptiert ist die Forderung, Patienten mit endokriner Orbitopathie durch ein multidisziplinäres Team (Hausarzt, Endokrinologe, Augenarzt, Strahlentherapeut) zu betreuen. Die kontinuierliche Sicherstellung einer euthyreoten Stoffwechsellage wirkt sich nachweislich positiv auf den Orbitabefund aus und bildet die Grundlage aller weiterreichenden Therapiemaßnahmen [49, 50]. Hierbei gilt es, sowohl eine unzureichende Therapie der Hyperthyreose als auch die Entstehung einer Hypothyreose infolge Übertherapie mit antithyreoidalen Substanzen zu vermeiden. Dieses Basisziel läßt sich nur durch engmaschige Kontrollen der peripheren Schilddrüsenhormonkonzentrationen sowie des basalen TSH-Spiegels erreichen. Entgegen früheren Auffassungen korrelieren weder die initialen Konzentrationen noch der Verlauf der TSH-Rezeptorantikörper eng genug mit der Prognose der thyreoidalen und extrathyreoidalen Manifestationen beim Morbus Basedow, um aus einer Verlaufsbestimmung dieses Parameters therapierelevante Informationen ableiten zu können [46, 51, 52].

Tabelle 3

Therapieempfehlungen bei endokriner Orbitopathie

Basisziel: multidisziplinäre Betreuung durch Hausarzt, Endokrinologen, Augenarzt (ggf. Strahlentherapeuten, Orbita/HNO-Chirurgen); exaktes Einstellen einer euthyreoten Stoffwechsellage mit engmaschigen Verlaufskontrollen

Geringe entzündliche Aktivität, geringe subjektive Beschwerden: symptomatische Therapie (Tränenersatzmittel, Schlafen mit erhöhtem Kopfteil, Abwarten des Spontanverlaufs unter engmaschiger Verlaufskontrolle)

Hohe entzündliche Aktivität, ausgeprägte subjektive Beschwerden: Retrobulbärbestrahlung, Glukokortikoide, immunsuppressive Kombinationstherapie, ggf. Orbitadekompression

Schwere Komplikationen (Visusbedrohung): intravenös hochdosiert Glukokortikoide, Orbitadekompression

Experimentell (nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien): intravenös hochdosiert Immunglobuline, Octreotid

Da die endokrine Orbitopathie bei der Mehrzahl der Patienten mit Immunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow klinisch weitgehend blande verläuft, sind neben einem aufmerksamen Abwarten des Spontanverlaufs meist nur symptomatische Basismaßnahmen (Tränenersatzmittel, Schlafen mit erhöhtem Kopfteil) erforderlich. Weiterreichende prophylaktische Maßnahmen sind bei Patienten mit minimaler oder geringer entzündlicher Aktivität im Bereich der Periorbita und geringen subjektiven Beschwerden in der Regel entbehrlich. Bei Vorliegen einer deutlichen inflammatorischen Komponente mit Periorbitalödem und Beeinträchtigung von Allgemeinbefinden und Arbeitsfähigkeit stellt sich nach entsprechender Diagnostik (Schilddrüsenfunktion, Augenmuskelmotorik, Visus, Ultraschall bzw. Kernspintomographie der Orbitae) die Therapiewahl zwischen 2 unspezifischen immunsuppressiven Alternativen, der Gabe von Glukokortikoiden und der Retrobulbärbestrahlung. Die Wahl der im Einzelfall günstigsten Differential-

therapie hat sich strikt am klinischen Befund zu orientieren und kann daher grundsätzlich nur auf individueller Basis durch kritisches Abwägen der Nutzen-Risiko-Relation der verfügbaren Therapiemodalitäten erfolgen (Tabelle 3). Prummel et al. [53] konnten in einer gut kontrollierten Studie die Gleichwertigkeit dieser beiden Behandlungsverfahren bei Patienten mit mäßiggradiger endokriner Orbitopathie nachweisen. Angesichts der weitaus geringeren Nebenwirkungsrate und der besseren subjektiven Verträglichkeit favorisieren wir in diesem Stadium zunächst die Retrobulbärbestrahlung. Bleibt diese Maßnahme ohne entscheidenden Erfolg, können adjuvant Glukokortikoide zur Kontrolle der akuten Entzündungssymptomatik eingesetzt werden [54, 55]. Retrobulbärbestrahlung und Glukokortikoidtherapie eignen sich in erster Linie zur symptomatischen Kontrolle der akut-entzündlichen Komponente des retrobulbären Immunprozesses. Enttäuschend gering ist der Effekt dieser beiden Therapiemodalitäten auf die Proptosis der Bulbi, die Restriktion der extraokulären Muskulatur, bei Patienten mit endokriner Orbitopathie ohne höhergradige entzündliche Aktivität, in Spätstadien der endokrinen Orbitopathie sowie bei Optikusneuropathien, die nicht aus einer druckbedingten Kompression im Orbitaapex resultieren [46].

Bei hochgradiger entzündlicher Aktivität, ausgeprägter Schwellung in der Periorbitalregion, massivem Binde- und Fettgewebeprolaps, Auftreten permanenter Doppelbilder infolge Augenmuskeldysfunktion sowie bei schweren Komplikationen (Visusminderung, Optikusneuropathie) sind aggressivere Behandlungsverfahren in Betracht zu ziehen (Tabelle 3). Hierzu gehören die hochdosierte intravenöse Applikation von Glukokortikoiden [56, 57], die Kombination immunsuppressiver Substanzen [55, 58] sowie die orbitale Dekompressionsoperation [59, 60]. Die Therapie mit Cyclosporin A hat sich nicht durchgesetzt [61]. Rehabilitative Operationen im Bereich der Periorbita sowie an den Augenmuskeln sollten nicht im aktiven Stadium er-

folgen, sondern möglichst erst nach Konsolidierung des Krankheitsbildes in einem inaktiven Stadium erfolgen.

Zu den neueren experimentellen Therapieansätzen zählt der Versuch einer unspezifischen Immunmodulation durch hochdosierte intravenöse Applikation von Immunglobulinen. Die Wirksamkeit der Immunglobulintherapie bei endokriner Orbitopathie ist trotz vereinzelter positiver Mitteilungen [62] sowie einiger partieller Remissionen im eigenen Patientengut bislang nicht durch kontrollierte klinische Studien erwiesen. Die exzessiven Behandlungskosten sowie die potentiellen Nebenwirkungen und Komplikationen der hochdosierten Immunglobulingabe zwingen zur Restriktion dieser Behandlungsform auf kontrollierte Studien an spezialisierten Zentren oder auf Einzelanwendungen in therapierefraktären Fällen bzw. bei Patienten mit schwerer entzündlicher Symptomatik und Kontraindikationen für Glukokortikoide. Entsprechendes gilt auch für Therapieversuche mit dem langwirksamen Somatostatinanalog Octreotid, das aufgrund pathophysiologischer und nuklearmedizinischer Aspekte von Interesse ist, dessen klinischer Nutzen anhand der wenigen vorliegenden Kasuistiken jedoch nicht beurteilt werden kann [63].

Als unverändert aktuelle Kontroverse präsentiert sich die Frage, ob eine Radiojodtherapie oder subtotale Thyreoidektomie bei Patienten mit Morbus Basedow das Auftreten bzw. den Verlauf einer endokrinen Orbitopathie beeinflusst. Nach chirurgischen Eingriffen an der Schilddrüse wurden sowohl günstige als auch ungünstige Effekte auf den Verlauf einer endokrinen Orbitopathie beschrieben [64–66]. Keine dieser widersprüchlichen Studien erlaubt jedoch vom Studiendesign her eine sichere Beurteilung der Kontroverse, zumal der Spontanverlauf der Erkrankung unzureichend berücksichtigt wurde. Ob eine Radiojodtherapie das Auftreten einer endokrinen Orbitopathie begünstigt oder deren Verlauf aggraviert, ist gleichfalls strittig, obwohl mehrere kontrollierte Studien letzteres möglich erscheinen lassen [39, 67–72]. Aus

Fazit für die Praxis

Zu den dargestellten Kontroversen in der Behandlung benigner Schilddrüsenerkrankung sei festgehalten:

Die Struma von Kindern, Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen wird vorzugsweise mit Jodid behandelt. Nach dem 40. Lebensjahr ist die medikamentöse Therapie nur selten effektiv; in diesen Fällen soll mit Radiojodtherapie oder Operation bei gegebener Indikation behandelt werden. Die Rezidivprophylaxe erfolgt mit Jodid, nur bei Hypothyreose wird Thyroxin gegeben. Eine Überdosierung von Thyroxin erhöht wahrscheinlich das Osteoporoserisiko bei postmenopausalen Frauen. Die Behandlung der subklinischen Hypothyreose bietet im Vergleich zu Placebo kaum Vorteile. Bei subklinischer Hyperthyreose wird in erster Linie eine Radiojodtherapie empfohlen,

wenn die Patienten verdächtige Beschwerden wie Vorhofflimmern oder Herzinsuffizienz aufweisen.

Die Differentialtherapie der Immunhyperthyreose (Morbus Basedow) wird dargestellt. Die OP-Indikation wird v.a. von der Strumagröße bestimmt. Die Radiotherapie ist in Deutschland wegen im Vergleich zum Ausland erheblich schärferen Strahlenschutzbestimmungen behindert. Hier wäre eine Neufassung der Verordnungen angebracht. Die medikamentöse Therapie ist durch die hohe Rezidivrate nach Absetzen belastet.

Bei der endokrinen Orbitopathie kommt es zunächst auf die zuverlässige Einstellung einer Euthyreose an. Bei Vorliegen einer deutlichen entzündlichen Komponente empfehlen wir zuerst die Retrobulbärbestrahlung, evtl. in Kombination mit Glukokortikoidtherapie.

pathophysiologischer Sicht ist ein enger Zusammenhang zwischen dem thyreoidalen und orbitalen Immunprozeß wahrscheinlich und eine negative Beeinflussung der endokrinen Orbitopathie durch Zerstörung von Schilddrüsengewebe und die damit verbundene Freisetzung antigener Epitope denkbar [51]. Eine abschließende Beurteilung ist aufgrund methodischer Schwächen der vorliegenden Studien noch nicht möglich. Die höhere Inzidenz einer endokrinen Orbitopathie bei den mit Radiojod behandelten Basedow-Patienten in der Studie von Tallstedt et al. [71] könnte mit der größeren Anzahl von Rauchern in diesem Studienkollektiv zusammenhängen. Rauchen gilt als wesentlicher aggravierender Faktor bei Patienten mit endokriner Orbitopathie [73]. Studien von Bartalena et al. [67] und Gamstedt et al. [74] zufolge kann eine systemische Glukokortikoidtherapie in Verbindung der Radiojodtherapie das potentielle Risiko einer Verschlechterung der endokrinen Orbitopathie nach Radiojodbehandlung ausgleichen [69, 73].

Literatur

1. Gutekunst R, Scriba PC (1989) Goiter und iodine deficiency in Europe. The European Thyroid Association report as updated in 1988. *J Endocrinol Invest* 12:209
2. Studer H, Peter HJ, Gerber H (1989) Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goitre growth. *Endocrinol Rev* 10:125
3. Ziegler R, Pickardt CR, Willig RP (1993) Rationelle Diagnostik in der Endokrinologie. Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsg). Thieme, Stuttgart New York, S 42
4. Scriba PC et al (1985) Schilddrüsenfunktionsdiagnostik und die Diagnose von Schilddrüsenkrankheiten. Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. *Int Welt* 8:50, 78
5. Greer MA, Astwood EB (1953) Treatment of simple goiter with thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 13:1312
6. Gärtner R, Pickardt CR. Pathogenese der Struma. In: Gerok W et al. (Hrsg) *Innere Medizin der Gegenwart*, Bd 5, Endokrinologie, Teil B (Hesch RD (Hrsg). Urban & Schwarzenberg, München, S 888
7. Dumont JE, Maenhaut C, Pirson I, Bap-

- tist M, Roger PP (1991) Growth factors controlling the thyroid gland. In: Bailliere's clinical endocrinology and metabolism: growth factors in endocrinology (guest eds: Robertson DM, Herington AC). Bailliere Tindall, London, p 727
8. Stübner D, Gärtner R, Greil W, Gropper K, Braband G, Permanetter W, Horn K, Pickardt CR (1987) Hypertrophy and hyperplasia during goitre growth and involution in rats - separate bioeffects of TSH and iodine. *Acta Endocrinol* 116:537
9. Hintze G, Emrich D, Köbberling J (1989) Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest* 19:527
10. Kahaly G, Mihaljevic V, Beyer J, Krause U (1989) Thyroxin vs Jod und Thyroxin. Vergleich der TSH-suppressiven Wirkung. (Thyroxine vs iodine and thyroxine. Comparison of the TSH suppression test). *Schweiz Med Wochenschr* 119:59
11. Pfannenstiel P (1988) Therapie der endemischen Struma mit Levothyroxin und Jodid. Ergebnisse einer multizentrischen Studie. (Therapy of endemic goitre with levothyroxine and iodide. A multicenter study). *Dtsch Med Wochenschr* 113:326
12. Buergi H (1988) Therapie des euthyroiden Kropfes. (Therapy of euthyroid goiter). *Schweiz Med Wochenschr* 118:1881
13. Einenkel D, Bauch KH, Benker G (1992) Treatment of juvenile goiter with levothyroxine, iodide or a combination of both: the value of ultrasound grey-scale analysis. *Acta Endocrinol* 127:301
14. Gärtner R (1987) Strumatherapie mit Schilddrüsenhormon oder Jodid? *Dtsch Med Wochenschr* 112:987
15. Köbberling J (1992) Strumatherapie heute. *Med Klin* 87:374
16. Koutras DA, Pipingos GD, Pallas D, Katsouyanni K, Karaikos KS, Marafelia P, Makriyannis D, Kitsopaniades J, Sfountouris J, Mantzos J et al (1990) Clinical, laboratory and immunologic effects of the treatment of endemic goiter with T4, T3 and KI. *Thyroidal Clin Exp* 2:81
17. Hintze G, Grobe R, Rudorff K-H, Windeler J, Köbberling J (1992) Behandlung der Jodmangelstruma mit Levothyroxin bei Personen im Alter von über 60 Jahren. *Akt Endokrinol* 13:88
18. Scriba PC (1988) Non-toxic goiter. In: H Imura et al (eds) *Progress in endocrinology*. Elsevier, Amsterdam New York, p 1433
19. Verelst J, Bonnyns M, Glinoeer D (1990) Radioiodone therapy in voluminous multinodular non-toxic goitre. *Acta Endocrinol* 122:417
20. Edmonds C (1992) Treatment of sporadic goitre with thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36:21

21. Gharib H, James EM, Charboneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA (1987) Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. A double-blind controlled clinical study. *N Engl J Med* 317:70
22. Reverter JL, Lucas A, Salinas I, Audi L, Foz M, Sanmarti A (1992) Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol* 36:25
23. Anderson PE, Hurley PR, Rosswick P (1990) Conservative treatment and long term prophylactic thyroxine in the prevention of recurrence of multinodular goiter. *Surg Gynecol Obstet* 171:309
24. Leese GP, Jung RT (1992) Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol* 37:500
25. Baran DT, Braverman LE (1991) Thyroid hormones and bone mass (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 72:1182
26. Diamond T, Nery L, Hales I (1991) A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 72:1184
27. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV, Lilley J, Heath DA, Sheppard MC (1992) Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 340:9
28. Kung AW, Pun KK (1991) Bone mineral density in premenopausal women receiving long-term physiological doses of levothyroxine. *JAMA* 265:2688
29. Piolo G, Pedrazzoni M, Palummeri E, Sianesi M, Del Frate R, Vescovi PP, Prisco M, Ulietti V, Costi D, Passeri M (1992) Longitudinal study of bone loss after thyroidectomy and suppressive thyroxine therapy in premenopausal women. *Acta Endocrinol* 126:238
30. Stall GM, Harris S, Sokoll LJ, Dawson-Hughes B (1990) Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine. *Ann Intern Med* 113:265
31. Taelman P, Kaufman JM, Janssen X, Vandecauter H, Vermeulen A (1990) Reduced forearm bone mineral content and biochemical evidence of increased bone turnover in women with euthyroid goitre treated with thyroid hormone. *Clin Endocrinol* 33:107
32. Greenspan SL, Greenspan FS, Resnick VM, Block JE, Friedlander AL, Genant HK (1991) Skeletal integrity in premenopausal and postmenopausal women receiving longterm L-thyroxine therapy. *Am J Med* 91:5
33. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP (1990) Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol* 33:143
34. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT (1988) Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 259:3137
35. Gam AN, Jensen GF, Hasselstrom K, Olsen M, Nielsen KS (1991) Effect of thyroxine therapy on bone metabolism in substituted hypothyroid patients with normal or suppressed levels of TSH. *J Endocrinol Invest* 14:451
36. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD (1993) Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease. *Thyroid* 3:17
37. Cooper DS, Halpern R, Wood LC et al. (1984) L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Ann Int Med* 101:18
38. Nystrom E, Caidahl K, Fager G et al. (1988) A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 29:63
39. Farrar JJ, Toft AD (1991) Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: current issues. *Clin Endocrinol* 35:207
40. Romaldini JH, Bromberg N, Werner RS, Tanaka LM, Rodriguez HF, Werner M, Farah CS, Reis LCF (1983) Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 57:563
41. Reinwein D, Benker G, Alexander WD, Lazarus JH and the European multicenter study group of antithyroid drug treatment (1993) A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1516
42. Reinwein D, Röher H-D, Emrich D (1993) Therapie der Hyperthyreose: Aktueller Stand. *Dtsch Med Wochenschr* 118:1036
43. Allan H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorcy Y, Le Guerrier AM, Delambre C, Derennes V (1990) Antithyroid drugs and Graves' disease. A prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 70:675
44. Hedley AJ, Young RE, Jones SJ, Alexander WD, Bewsher PD, Scottish Automated Follow-up Register Group (1989) Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves' disease. Long-term follow-up of 434 patients. *Clin Endocrinol* 31:209
45. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi M, Miyamoto T, Arai M, Nagasawa T (1991) Administration of thyroxine in treated Graves' disease. Effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 324:947
46. Bahn RS, Garrity JA, Gorman CA (1990) Diagnosis and management of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 71:559
47. Gorman CA, Bahn RS, Garrity JA (1991) Graves' disease: ophthalmopathy. In: Braverman LE, Utiger RD (eds) *Werner and Ingbar's the thyroid*. Lippincott, Philadelphia, p 657
48. European Thyroid Association, Japanese Thyroid Association, Asia-Oceanian Thyroid Association, Latin-American Thyroid Association, American Thyroid Association (1992) Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid* 2:235
49. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP et al. (1989) Amelioration of eye changes of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism. *Acta Endocrinol* 121:185
50. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MPh, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R (1990) Influence of abnormal thyroid function on the severity of accompanying Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med* 150:1098
51. Bahn RS, Heufelder AE (1993) Mechanisms of disease: Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 329:1468
52. Schleusener H, Peters H, Fischer C, Bogner U, Finke R, Kotulla P (1992) Ist eine Verlaufsprgnose nach thyreostatischer Behandlung bei Basedow-Hyperthyreose möglich? *Akt Endokrinol Stoffwechselkr* 13:47
53. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM (1993) Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 342:949
54. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A, Pinchera A (1991) Orbital radiotherapy combined with high dose systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest* 14:853
55. Wiersinga MW (1993) Immunosuppressive treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2:229
56. Guy JR, Fagien S, Donovan JP et al (1989) Methylprednisolone pulse therapy in severe dysthyroid optic neuropathy. *Ophthalmology* 96:1048
57. Kendall Taylor P, Crombie AL, Stephenson AM, Hardwick M, Hall K (1988) Intravenous methylprednisolone in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Br Med J* 297:1574
58. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A et al (1989) Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 321:1353
59. Garrity JA, Fatourehchi V, Bergstrahl EJ, Bartley GB, Beatty CW, DeSanto LW,

- Gorman CA (1993) Results of transantral decompression in 428 patients with severe Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 116:533
60. Garrity JA, McCaffrey TV, Gorman CA (1989) Compression and decompression of orbital contents in Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinol* 12:160
61. Witte A, Landgraf R, Markl A, Boergen KP, Hasenfratz G, Pickardt CR (1985) Treatment of Graves' ophthalmopathy with cyclosporin A. *Klin Wochenschr* 63:1000
62. Antonelli A, Saracino A, Alberti B, Canapicchi R, Cartei F, Lepri A, Laddaga M, Baschieri L (1992) High-dose intravenous immunoglobulin treatment of Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinol* 126:13
63. Chang TC, Kao SCS, Huang KM (1992) Octreotide and Graves' ophthalmopathy and pretibial myxoedema. *Br Med J* 304:158
64. Grussendorf M, Horster FA, Inanc Y, Goretzky PE, Röher HD, Krüskemper HL (1988) Einfluß der subtotalen Thyreoidektomie auf die endokrine Ophthalmopathie (EO) bei Patienten mit Morbus Basedow im Vergleich zu retrobulbärer Bestrahlung bzw. alleiniger thyreostatischer Behandlung. *Akt Endokrinol Stoffwechsellkr* 9:158
65. Levitt MD, Edis AJ, Agnello R, McCormick CC (1988) The effect of subtotal thyroidectomy on Graves' ophthalmopathy. *World J Surg* 12:593
66. Werner SC, Feind CR, Aida M (1967) Graves' disease and total thyroidectomy: progression of severe eye changes and decrease in serum long acting thyroid stimulator after operation. *N Engl J Med* 267:132
67. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F et al (1989) Use of corticosteroids to prevent the progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 321:1349
68. Barth A, Probst P, Burgi H (1991) Identification of a subgroup of Graves' disease patients at higher risk for severe ophthalmopathy after radioiodine. *J Endocrinol Invest* 14:209
69. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi FM, Pinchera A (1989) Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol* 120:473
70. Sridama V, DeGroot LJ (1989) Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy. *Am J Med* 87:70
71. Tallstedt L, Lundell G, Torring O, Wallin G, Ljunggren J-G, Blomgren H, Taube A and the Thyroid Group (1992) Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' disease hyperthyroidism. *N Engl J Med* 326:1733
72. Prummel MF, Wiersinga WM (1993) Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 269:479
73. Vestergaard H, Laurberg P (1989) Radioiodine and aggravation of Graves' ophthalmology. *Lancet* II:47
74. Gamstedt A, Karlsson A (1991) Pretreatment with betamethasone of patients with Graves' disease given radioiodine therapy: thyroid autoantibody responses and outcome of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 73:125

Prof. Dr. P.C. Scriba
 Medizinische Klinik
 Klinikum Innenstadt der Universität
 Ziemssenstraße 1
 D-80336 München