

# **Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés**

## **Az orbita MR vizsgálata endocrin ophthalmopathiában**

**Írta: Dr. Szűcs Farkas Zsolt**

Témavezető: Dr. Nagy Endre

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum  
Radiológiai Klinika

**Debrecen**

**2003**

---

## TARTALOM

<b>Köszönetnyilvánítás</b>	<b>4</b>
<b>Rövidítések</b>	<b>5</b>
<b>1. Bevezetés</b>	<b>8</b>
1.1. A szemüreg anatómiája	9
1.1.1. A csontos orbita	9
1.1.2. Lágyrészek	10
1.2. Az endocrin ophthalmopathia definíciója, rövid története és epidemiológiája	11
1.3. Az endocrin ophthalmopathia pathomechanizmusa	12
1.4. Klinikai tünetek, differenciáldiagnosztika	15
1.5. Képalkotó eljárások az endocrin ophthalmopathia diagnosztikájában	19
1.5.1. Hagyományos röntgen vizsgálat	21
1.5.2. Ultrahang (UH)	21
1.5.3. Computertomographia (CT)	23
1.5.4. Mágneses rezonancia képalkotás (MRI)	24
1.5.5. A nukleáris medicina módszerei	28
<b>2. Célkitűzések</b>	<b>30</b>
<b>3. Beteganyag, módszerek</b>	<b>32</b>
3.1. Az extra- és intraorbitális képletek jellemzése MRI-vel	32
3.1.1. Betegek, vizsgálati paraméterek	32
3.1.2. Képanalízis	33
3.1.3. Számítások, statisztikai módszerek	35
3.2. <sup>99m</sup> Tc-DTPA SPECT és az MRI összehasonlítása	37
3.2.1. Betegek, vizsgálati paraméterek	37
3.2.2. A SPECT képek analízise	37
3.2.3. A SPECT képeken mért adatok feldolgozása	38
<b>4. Eredmények</b>	<b>40</b>
4.1. Extraocularis izmok	40
4.2. Proptosis	40
4.3. Intra- és extraorbitális kötőszövet	46
4.4. Tértfogatok és tértfogathányadosok a dohányzási alcsoportokban	47
4.5. Werner-score	52
4.6. <sup>99m</sup> Tc-DTPA SPECT a betegség aktivitásának megítélésére	52

---

<b>5. Megbeszélés, következtetések</b>	<b>54</b>
5.1. Extraocularis izmok	54
5.2. Eltérések a proptosis csoportban	58
5.3. Eltérések a dohányzási alcsoportokban	60
5.4. Werner-score	63
5.5 <sup>99m</sup> Tc-DTPA SPECT és az MRI összehasonlítása	64
<b>6. Új megállapítások</b>	<b>67</b>
<b>Irodalomjegyzék</b>	<b>69</b>
<b>Az értekezésben felhasznált saját közlemények</b>	<b>75</b>
<b>Függelék</b>	

---

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mint a legtöbb tudományos teljesítmény, ez az értekezés sem egyetlen személy munkájának gyümölcse. Hiába a megfelelően érdekes téma, elhivatottság és kitartás, ha az embert nem segítik nagy tapasztalatú és odaadó munkatársak. Nagy szerencsének és megtiszteltetésnek érzem, hogy az értekezés alapjául szolgáló kutatások során a következő kollégákkal dolgozhattam együtt:

*Nagy Endre* docens úr, a témavezetőm, aki bármikor tudott rám időt szánni, és akinek tudása, rutinja, lelkesedése valóban irigylésre méltó.

*Tóth Judit* adjunktus nő, akitől szemléletet és radiológiai ismereteim nagy részét tanultam, és aki vállalta a kontroll mérések fáradtságos munkáját.

*Galuska László* tanár úr és *Varga József* tudományos főmunkatárs a DE OEC Nukleáris Medicina Központból, akik az új izotópos diagnosztikai módszer kifejlesztését és klinikai vizsgálatát végezték.

A DE OEC Radiológiai Klinika vezetői (előbb *Péter Mózes* professzor úr, majd *Kollár József* tanár úr), akik lehetővé tették az MR mérések elvégzését.

*Karányi Zsolt*, aki a hatalmas adathalmaz statisztikai elemzésében és az eredmények értelmezésében nyújtott nélkülözhetetlen segítséget.

Az Imaging csoport tagjai (*Urbán László*, *Bágyi Péter* és *Túri Ferenc*), akiknek a képmegjelenítő program megalkotása, és annak zökkenőmentes működése köszönhető, valamint *Mezey István* és *Matyi István*, akik az MR képek archiválását, illetve a kívánt vizsgálatok előkeresését végezték.

És nem utolsó sorban nagy köszönet illeti a KDK-DOTE- Kft kötelékében dolgozó *asszisztensnőket*, akik nélkül egyetlen orbita MR vizsgálat sem készülhetett volna el.

---

## **Az értekezésben használt rövidítések és definíciók magyarázata**

- CD – színes Doppler (color-Doppler)
- CT – computertomographia (computed tomography)
- CPS – beütésszám (counts per secundum)
- $D_{\text{hosszú}}$  - 9 mm-rel a bulbus hátsó pólusa mögötti coronalis szeleten mért hosszú izomátmérő
- $D_{\text{max}}$  – az izmok hossz tengelyére merőlegesen mért legnagyobb átmérő
- $D_{\text{rövid}}$  - 9 mm-rel a bulbus hátsó pólusa mögötti coronalis szeleten mért rövid izomátmérő
- DTPA - dietilen-triamin-pentaacetic-acid
- EOP – endocrin ophthalmopathia
- Extraorbitális kötőszövet – extraorbitális helyzetű, T1 súlyozott MR képen magas jelű szövetek
- Extraorbitális lágyrész – a szemhéj és a csontos orbita ventralis határa (a medialis és lateralis szemzugot összekötő egyenes) között fekvő szövetek
- FOV – field of view
- GAG – glükózaminoglikán
- GB – Graves-Basedow (-betegség)
- HLA – humán leukocytá antigén
- Intraorbitális kötőszövet – a csontos szemüreg határain belül (a medialis és lateralis szemzugot összekötő egyenestől dorsalisán) fekvő, a T1 súlyozott MR képeken magas jelintenzitású szövetek, beleértve az ereket és kisebb idegeket, a n. opticus kivételével
- Intraorbitális lágyrész – a csontos orbita határain belül fekvő szövetek a bulbus ide eső részével együtt, gyakorlatilag a csontos orbita térfogatával egyenlő
- MRI – mágneses rezonancia képalkotás (magnetic resonance imaging)

- 
- MRS – mágneses rezonancia spektroszkópia (magnetic resonance spectroscopy)
  - ms – millisecondum
  - Nex – a sorok ingerlésének száma az MR képalkotásban (number of excitations)
  - PET – pozitron emissziós tomográfia (positron emission tomography)
  - Proptosis – a két laterális szemzugot összekötő egyenes és a cornea között mért távolság milliméterben a szemlencse síkjába eső axialis MR képen mérve
  - RI – musculus rectus inferior
  - RL – musculus rectus lateralis
  - RM – musculus rectus medialis
  - ROI – region of interest
  - RS – musculus rectus superior
  - SPECT – single photon emission tomography
  - STIR – short tau inversion recovery
  - $T_{\text{mért}}$  – a bulbus hátsó pólusa mögött 9 mm-rel fekvő coronalis szeleten mért izomkeresztmetszet területe  $\text{mm}^2$ -ben
  - $T_{\text{számolt}}$  – a bulbus hátsó pólusa mögött 9 mm-rel fekvő coronalis metszeti képen az izom hosszú és rövid átmérőiből  $(D_{\text{hosszú}} \times D_{\text{rövid}} \times \pi) / 4$  képlet alapján kalkulált terület  $\text{mm}^2$ -ben
  - TE – echo idő
  - Teljes izomtérfogat – a négy egyenes szemizom és a m. levator palpebrae superioris térfogatának összege
  - Teljes kötőszövet térfogat – az intra- és extraorbitális kötőszöveti térfogatok összege
  - Teljes lágyrésztérfogat – az intra- és extraorbitális lágyrésztérfogatok összege
  - TI – inverziós idő
  - TR – repetíciós idő
  - TRAb – TSH receptor elleni antitest

- TRH – TSH releasing hormon
- TSH – thyreoidea stimuláló hormon
- TSH-R – TSH receptor
- UH – ultrahang

---

## 1. BEVEZETÉS

Az endokrin szervek közül a pajzsmirigy betegségei a leggyakoribbak, melyek döntő része jódszint hiány által okozott pajzsmirigymegnagyobbodás. Bár jóval kevesebb beteget érintenek a pajzsmirigy autoimmun gyulladásai, ezek jelentősége nem csekély, hiszen szemben az előbbi kórformával, ezek kialakulását megelőző módszer jelenleg nem ismeretes. A Graves-Basedow kór (GB) a pajzsmirigy szervspecifikus autoimmun betegsége. A pathogenesis lényeges tényezője a betegek szérumában jelenlevő, a TSH receptorhoz kötődő IgG (TRAb), mely a receptor stimulálásával a betegségre jellemző hyperthyreosist okozza. A GB a hyperthyreosis leggyakoribb oka, hazánkban incidenciája 5/100 000, és mivel a tartós és végleges remisszió ritka, prevalenciája 50/100 000 (Tamási 1987).

A Graves-Basedow kór klasszikus tünetcsoportja, a merseburgi triász (struma, tachycardia, exophthalmus) arra is utal, hogy a választott kritériumoktól függően, a betegek kisebb-nagyobb részében a klinikai képhez spontán szemtünetek is hozzátartoznak, melyek a pajzsmirigy-túlműködés egyéb formáiban nem figyelhetők meg. Az endocrin ophthalmopathia (EOP) az immun-hyperthyreosisokra jellegzetes tünetegyüttes, bár az esetek egy részében euthyreoid állapotban, a pajzsmirigy hyperfunkció egyéb jeleit jóval megelőzve önállóan lép fel, és a későbbiekben sem lehet szoros párhuzamot vonni a szemtünetek súlyossági foka és a pajzsmirigyfunkció között. Az euthyreoid endocrin ophthalmopathiás betegek többségében azonban látens pajzsmirigy működési zavar kimutatható.

Az elmúlt évtizedek intenzív kutatásai számos új eredményt hoztak, melyek előre vitték az EOP patofiziológiájának megértését és laboratóriumi diagnosztikáját. Ennek ellenére sok kérdés még mindig tisztázatlan az alapfolyamatokat és az aktivitást illetően, és ez is oka annak, hogy a mai napig nincs a kezünkben megfelelő preventív eszköz a betegség ellen. A megelőzés pedig nagy jelentőségű lenne, hiszen egy olyan krónikus, kezdetben relapszusokkal tarkított kórformáról van szó, melynek bizonyos összetevői a ma ismert



---

legjobb terápia ellenére sem múlnak el vagy csak kis mértékben fejlődnek vissza. Az arc jellegének kedvezőtlen változása, tekintve a betegség által leginkább érintett csoportot (35-55 éves nők), talán a legfontosabb pszichés faktor, amely miatt sokan elveszítik munkájukat, családi életük válságba kerül (Kahaly 2002).

## **1.1. A szemüreg anatómiája**

### **1.1.1. A csontos orbita**

Az orbita az arckoponya bal és jobb oldalán helyet foglaló hátrafelé szűkülő tölcsér alakú üregként képzelhető el. A tölcsér medialis fala, mely a mediasagittalis síkkal párhuzamos; a lateralis fallal valamint az orbitaalappal és –tetővel az orbita csúcsánál (apex) hegyesszöget zár be. Az orbitaalap, melyet a maxilla, az os zygomaticum és az os palatinum alkotnak a sinus maxillaris zárja le felülről. Ventralis részében a canalis infraorbitalis a hasonló nevű artériát és ideget valamint a v. ophthalmica inferiort tartalmazza. Az orbitatetőt az os frontale és az os sphenoidale kis szárnya (ala minor) képezik, elválasztva a szemüregét a sinus frontalistól. Az orbita medialis határa az os lacrimale és az os ethmoidale lamina orbitalisából áll. Ventrocaudalis részében található csontos csatorna a canalis nasolacrimalis, mely az orrüreg alsó részébe vezet. A lateralis fal alkotói az os zygomaticum és az éksont nagy szárnya. Az os sphenoidale kis és nagy szárnya a maxillával közösen két nyílást zárnak be: fissura orbitalis superior és inferior. Az előbbin keresztül lép be a szemüregbe a n. oculomotorius, n. trochlearis, n. ophthalmicus, n. abducens, a ganglion ciliare sympathicus rostjai valamint a v. ophthalmica superior. Az éksont kis szárnyához tartozik ezen kívül az orbita csúcsában a canalis opticus, melyen keresztül a nervus opticus kísérvé az a. ophthalmica halad át.

### 1.1.2. Lágyrészek

Az orbita ventralis részében foglal helyet a bulbus, melyet előlről a palpebra és minimális zsíros kötőszövet határol. A szemgolyót ventralisan egy vékony kötőszövetes septum (septum orbitae) rögzíti. A szemüreg elülső cranio-lateralis részében a könnymirigyet találhatjuk, melynek alakja mandulára emlékeztet. A külső egyenes szemizmok (m. rectus superior, inferior, medialis és lateralis) a sclerán való tapadásuktól hátrafelé nagyjából a szomszédos orbitafallal párhuzamosan az apex felé konvergálnak. A bulbus mozgásában részt vesz még két ferde lefutású szemizom is (m. obliquus superior és inferior). A felső izomcsoporthoz csatlakozik a szemhéj emeléséért felelős m. levator palpebrae superioris. A sátorszerű elrendeződést mutató külső szemmozgató izmok az apexnél közös gyűrű alakú inas eredéssel (anulus tendinosus communis Zinnii) rendelkeznek. Ezen halad át a látóideg, mely nagyjából az orbita tengelyében, a bulbus hátsó pólusát és a canalis opticust összekötve húzódik craniolateral felől caudomedial irányba. A nervus opticus saját duraburokkal ill. ahhoz tartozó keskeny liquortérrel bír, és a szemgolyó helyzetétől függően enyhe S alakú lefutású. Az izmok és a látóideg közti teret zsíros kötőszövet tölti ki, mely ereket és idegeket tartalmaz. A szemizmokat beidegző III., IV. és VI. agyideg a fissura orbitalis superioron keresztül belépve az orbitába a megfelelő külső szemizmokhoz csatlakozik. Az a. ophthalmica leggyakrabban az a. carotis interna ágaként, néha az a. meningea mediából ered, és az orbita hátsó részében a látóideget 90°-os szögben keresztezi. Első ága a szemüregben az a. centralis retinae, mely a n. opticussal együtt futva éri el a retinát. Az a. ophthalmica további fontos ágai az a. lacrimalis, a. ethmoidale anterior és posterior, a. supraorbitalis, a. supratrochlearis és az a. nasi dorsalis. Az artériák kiterjedt kollaterális hálózatot alkotnak az a. maxillaris ágaival. A szemüreg vénás elvezetése két nagyobb vénán (v. ophthalmica superior és inferior) keresztül történik.

## **1.2. Az endocrin ophthalmopathia rövid története, definíciója és epidemiológiája**

Valószínűleg Aetius volt i.e. 500 körül az első, aki leírta a pajzsmirigy megnagyobbodását és az exophthalmust ugyanazon betegen, de a szem kidülledésének okaként tévesen aneurysmát feltételezett. Később XII. századbeli perzsa orvosi írások is említik a két tünet együttes fennállását. A mai nyugati világ orvosai közül Parry tett először hasonló megfigyelést 1786-ban, Graves azonosította a pajzsmirigyét mint a kór okát, és von Basedow írta le átfogóan azokat a szemészeti jeleket, amelyek alapján ma is széles körben diagnosztizálják a betegséget (Elgood 1934).

Endocrin ophthalmopathia (EOP) alatt a szemüreg és a periorbitális tér kötőszövetének valamint a külső szemizmoknak olyan autoimmun betegségét értjük, melyet fibroblast proliferáció, fokozott kötőszöveti matrix szintézis, oedemas duzzanat és ennek következtében kialakuló jellegzetes tünetcsoport, többek között exophthalmus és szemizom dysfunctio jellemez. Az EOP az autoimmun pajzsmirigybetegségek szövődménye. A betegség elnevezésére használatos még az irodalomban a Graves ophthalmopathia (GO), thyreoidea asszociált orbitopathia (TAO) ill. a dysthyroid orbitopathia elnevezés is.

Az EOP prevalenciáját Graves-Basedow (GB)-kórban az irodalom széles határok között adja meg attól függően, hogy milyen tünetek alapján állapítjuk meg a betegséget. Ha a szemhéj elváltozásait egyéb tünetek hiányában nem tekintjük EOP-nak, akkor a GB-kóros betegek 10-25%-ában van jelen ophthalmopathia is. Ez az arány 30-45%, ha a szemhéj tüneteket is diagnosztikus kritériumként kezeljük, és 70%, ha az intraocularis nyomás mérését ill. a computertomographiát is felhasználjuk a diagnosztikában (Burch 1993).

A GB-kór 3-6-szor gyakoribb nőknél, mint férfiakon, így az EOP is gyakrabban figyelhető meg a nőkben. Érdekes módon azonban a GB-kóros betegek közül a férfiak hajlamosabbak klinikai ophthalmopathia kialakulására, és náluk a betegség idősebb korban illetve súlyosabb formában jelenik meg, mint a nők esetén (Burch 1993).

A genetikai prediszpozíció hatása meglehetősen összetett és erősen függ az etnikai jellemzőktől. Míg a kaukázusi rasszban HLA-B8 és HLA-DR3 pozitivitást találtak magasabb kockázati tényezőnek, hasonló pozitív kapcsolatot írtak le a HLA-DRw6 antigén esetén fekete bőrűekben, valamint HLA-Bw46 antigénnel a kínaiakban és a HLA-B35 fehérjével japánokban. Általában véve az európai GB betegek rizikófaktora az ázsiaiakhoz képest 6,4-szeres a szemtünetek kialakulására (Kawa 1977, Frecker 1986, Farid 1990, Schifferdecker 1991, Tellez 1992).

### **1.3. Az endocrin ophthalmopathia pathomechanizmusa**

Jóllehet az elmúlt évtizedekben számos munkacsoport végzett átfogó klinikai és laboratóriumi vizsgálatokat ebben a témában, az endocrin ophthalmopathia (EOP) kialakulása a mai napig nem tisztázott minden részletében. A pathogenesis eddig megismert tényezői alapján a következő folyamatok játszódnak le időrendi sorrendben (Burch 1993, Heufelder 2000). A pajzsmirigy autoimmun betegségének elindulását kiváltó közvetlen ok nem ismert, de a szükséges miliőt autoreaktív T -sejtek jelenléte teremti meg. A pajzsmirigyben a fő pathogenetikai tényező a TSH receptor elleni IgG autoantitestek stimuláló hatása, mely hyperthyreosist okoz. A pajzsmirigy és az orbita autoimmun folyamata közötti kapocs nem ismert, a szóba jövő „közös” antigének a 23 kDa orbita fibroblast protein, a 64 kDa szemizom protein, a preadipocyt-fibroblastok által expresszált TSH-R vagy TSH-R variáns, az MnSOD és a thyreoglobulin. Az orbitában a celluláris immunválasz dominál, lokális cytokin hatások (IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) mellett secunder (nyomás, parakrin, keringési) tényezők is szerepet játszanak. A szemüreg fibroblastjai szaporodni kezdenek és nagy mennyiségben termelnek glükózaminoglikánokat (GAG), melyek vízmegkötő képessége jelentős. Ezt a folyamatot a T-lymphocyták serkentik cytokinek által. Az így kialakult oedema a lymphocytás infiltrációval

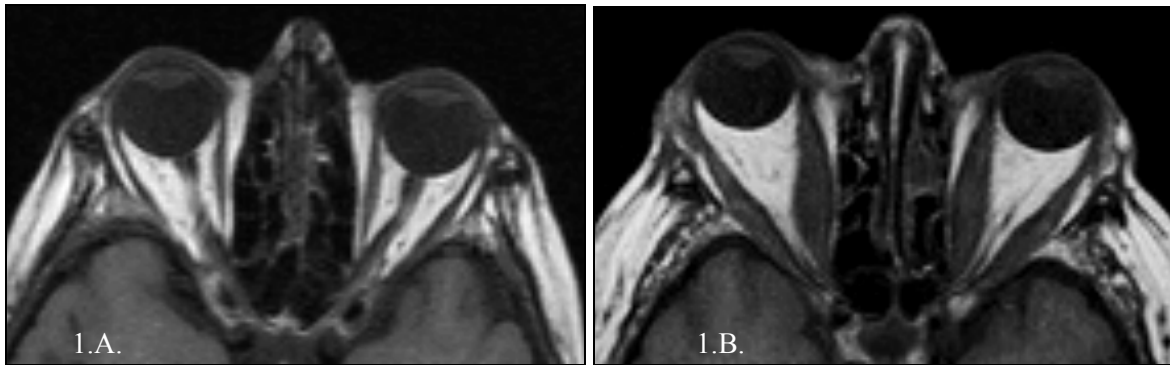
---

együtt az érintett szövetek, főleg az izmok és a retrobulbáris kötőszövet, esetleg a könnymirigy duzzanatát eredményezi (1. ábra).

Újabb kutatások azt igazolták, hogy bizonyos, egyelőre ismeretlen keringő és helyileg képződött faktorok serkentik a szemüreg zsíros kötőszövetében, valamint a rectus izmok perimysiumában helyet foglaló preadipocytá- fibroblastok adipocytává történő differenciálódását és azok felszínén fokozzák a TSH receptor expressziót (Sorisky 1996). Ez amellet szól, hogy az oedemán kívül szövetszaporulat is szerepet játszik az orbitális zsíros kötőszövet térfogatának növekedésében.

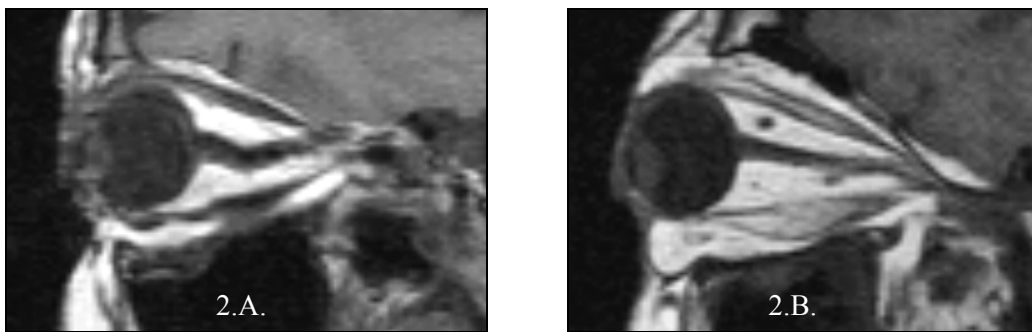
Mivel a szemüreg olyan csontos tölcsérnek tekinthető, melynek az agykoponya irányába csak két szűkebb nyílása van (fissura orbitalis superior és a canalis opticus), ezért a megnövekedett térfogatú szövetek csak a külvilág felé tudnak elmozdulni, vagyis proptosis, exophthalmus jön létre. Ennek során a septum orbitae megfeszül, és igyekszik a bulbuszt a helyén tartani, ami végső soron a szemüregben nyomásemelkedést von maga után. A nagyobb szemüri nyomás a vénák kompressziója által stasist és a szövetek további oedemáját okozza. Az elődomborodó szemgolyót a szemhéj már csak kisebb mértékben fedi, ami a cornea kiszáradását, keratitist idézhet elő. A proptosis miatt a n. opticus elveszti normál helyzetben meglévő enyhe hajlatát és kifeszül. Ez a feszülés a duzzadt izmok és a kötőszövet direkt nyomásával együtt az ideg károsodásához, gyors beavatkozás hiányában akár látásvesztéshez is vezethet (2. ábra).

Enyhe vagy középsúlyos esetekben a tünetek spontán visszafejlődhetnek. Megfelelő terápia hatására a súlyos akut gyulladás is megnyugszik, és a szövetek oedemája csökken. Érdekes módon azonban a felszaporodott orbitális kötőszövet mennyisége valamint a rectus izmok duzzanata a legtöbb esetben csak kevéssé mérséklődik, így az exophthalmus tartós marad. Ebben a stádiumban az izmokban zsíros degeneráció vagy kollagén rostok lerakódása figyelhető meg. Ez utóbbi valószínűleg a külső szemizmok antigénje(i) elleni másodlagos immunválasz eredménye. Az októl függetlenül az érintett izmok bizonyos fokban elvesztik



**1.A. ábra:** Normál egyén T1 súlyozott transversalis síkú MR felvétele a n. opticusok szintjében. A zsíros kötőszövet magas jelintenzitással ábrázolódik. A medialis és lateralis rectus izmok mindkét orbitában keskenyek. A szemidegek enyhe ívben futnak a canalis opticus felé.

**1.B. ábra:** EOP beteg transversalis T1 súlyozott MR felvétele. A duzzadt musculus rectus medialis és lateralis mindkét oldalon jól követhető. Bilateralis jobb oldali túlsúlyú proptosis.



**2. A. ábra:** Egészséges egyén T1 súlyozott, a n. opticus lefutásával párhuzamosan felvett sagittalis síkú MR képe az orbitáról. Az alsó és felső egyenes szemizmok nem vastagabbak, a látóideg enyhe S alakú lefutást mutat.

**2. B. ábra:** EOP beteg felvétele hasonló beállításban, krónikus stádium. Különösen szembeötlő a megnövekedett térfogatú extraorbitális zsíros kötőszövet (nyilak) és a m. rectus inferior duzzanata. Mindkét ábrázolt szemizomban diffúz jelintenzitásfokozódás látható, mely zsíros degenerációnak felel meg. A n. opticus a proptosis miatt kifeszült.

kontrakciós-relaxációs képességüket, ami a megfelelő irányba való tekintés gyengeségében nyilvánul meg.

Hodgkin-kóros betegekben pajzsmirigyágyat is érintő besugárzást követően 7-20-szor gyakrabban figyelték meg GB kialakulását (Hancock 1991). Szintén ismert a dohányzás erősen pozitív kapcsolata az EOP gyakoriságával, melynek hátterében a dohányfüstben megtalálható thiocianát mint ismert goitrogén tényező, valamint a füstnek a szemüreg

vérkeringésére gyakorolt helyi hatása mellett a megváltozott CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T-sejt arány és a fokozott pajzsmirigy antigén kibocsátás valószínűsíthető. A GB-kóros férfiak relatív nagyobb fogékonyságát EOP-ra részben a nőktől eltérő dohányzási szokásokkal magyarázzák (Bettman 1958, Costabel 1986, Christensen 1984, Hegedüs 1985, Ericsson 1991, Pfeilschifter 1996). Az újabb eredmények amellettt szólnak, hogy a dohányzás okozta hypoxia fokozza az orbitális fibroblastokban a DNS és fehérje szintézist (Metcalfe 1994) ill. a humán antioxidáns rendszer megváltozott funkciója révén fokozott antitesttermeléshez vezet (Liu 2000).

Érdekes kérdés az EOP súlyossága és a pajzsmirigyfunkció kapcsolata. Az EOP gyakran társul immunhyperthyreosishoz, de előfordul pajzsmirigy túlműködés klinikai jeleinek hiányában is. Úgy tűnik, a pajzsmirigy funkcionális állapota nem párhuzamos a szemtünetek súlyosságával; thyreoidectomia vagy orális thyreostaticumok a betegséget sokszor alig befolyásolják. Sőt, a hypothyreosis az EOP-ot súlyosbíthatja. Így például kifejezettebb szemtüneteket figyelhetünk meg radiojód kezelés után az esetek 15%-ában vagy olyan EOP-os betegeken, akik pajzsmirigműtét vagy –besugárzás után a nem kielégítő szubsztitúció miatt hypothyreosisossá válnak. A jelenség oka valószínűleg a hypothyreosisal járó magasabb TSH szintben keresendő, mely fokozza a feltételezett közös szem-pajzsmirigy antigének termelődését és/vagy azok prezentációját, illetve direkt hatása révén befolyásolhatja a keringő lymphocyták működését, esetleg a fibroblastok GAG termelését (Pekonen 1978, Smith 1982, Huber 1991).

#### **1.4. Klinikai tünetek, differenciáldiagnosztika**

Az EOP tüneteinek súlyossága és a különböző lágyszövetkomponensek érintettsége csak részben függ a gyulladás aktivitásától. Aktív stádiumban a betegek gyakran panaszkodnak szemüregi szúró-nyomó fájdalomról, idegentest-érzésről, kettős látásról, conjunctivájuk belövellt, szemhéjuk duzzadt, ezek a tünetek azonban immunológiailag inaktív szakban is előfordulhatnak (Wiersinga 2000).

A leggyakoribb korai tünet szemhéj érintettsége és a tágabb szemrés. A külső szemizmok részvétele a gyulladásban jellegzetes EOP-ban, és második leggyakoribb jelként a betegek mintegy 60%-ában megtalálható. Modern képalkotó módszerekkel az EOP klinikai tüneteit nem mutató GB-kóros betegek akár 40-70 %-ában is a rectus izmok duzzanata figyelhető meg, az akut szakban oedemával, később anélkül. Az izmok érintettségének gyakorisága eltérő. Megfigyelések szerint legtöbbször a m. rectus inferior vagy medialis vastagszik meg, míg a felső és lateralis egyenes szemizmok duzzanata kevésbé gyakori. A szemizmok funkciósökkenése miatt fellépő tekintészavar gyengült konvergenciakészségben (Möbius-jel) és zavaró kettőslátásban manifesztálódik, súlyosabb esetekben a bulbus mozgása beszűkül, akár fixált is lehet..

Proptosis az EOP-os betegek mintegy 40-70 %-ában látható, az esetek döntő részében mindkét oldalon. A szemgolyó kidülledését csak akkor szabad pozitív jelként értékelni, ha az legalább 2 mm-rel meghaladja a normál tartomány felső határát (Wiersinga 1989), vagy ha a két bulbus között 2 mm-t meghaladó különbség alakul ki. Nehézséget jelent, hogy a normál értékek meglehetősen nagy etnikai ingadozást mutatnak: a kaukázusi embercsoportban 20 mm, az afro-amerikaiak esetén 22 mm, míg a japánoknál 18 mm a Hertel szerint mért felső határ (Werner 1977). Erős myopia vagy nagyfokú obesitas esetén szintén a felső értékhez közeli adatokat mérhetünk alapállapotban is, ezen kívül leírtak familiárisan öröklődő 25 mm feletti exophthalmust is (Werner 1974).

Mivel a különböző orbitakomponensek volumenének abszolút és egymáshoz viszonyított relatív változása csaknem teljesen felderítetlen, így az sem tisztázott, hogy a proptosis létrejöttében az izmok vagy a kötőszövet mennyiségének növekedése játszik döntő szerepet.

Az exophthalmus miatt a sclera nagyobb területen lesz látható (Dalrymple-jel). A tág szemrés (lagophthalmus) miatt a cornea kiszáradhat, a korábban megfigyelt súlyos



szövődmények (fekélyképződés, perforáció) azonban műkönyv használata mellett ritkán fordulnak elő.

Súlyos esetben a nervus opticus az orbita apex régiójában nyomás alá kerül, és emiatt lassan vagy rapidan kialakuló látáscsökkenés jelentkezik. A korai opticus neuropathiát a visus romlása előtt a látás kiváltott válasz (visual-evoked response) csökkenése, majd a színlátás gyengülése és a kritikus fúziós frekvencia (CFF) csökkenése jelezheti.

A fent felsorolt jelek egyike sem specifikus az EOP-ra, külön-külön vagy esetleg együttesen is fennállhatnak ophthalmopathia jelenléte nélkül.

Az EOP-ban tapasztalható laboratóriumi eltérések elemzése nem tárgya az értekezésnek. Annyit azonban érdemes megjegyezni, hogy a számos paraméter közül, melyek szérumszintje a betegség során emelkedett lehet, egy sem jellemző kizárólag az EOP-ra, még kevésbé annak súlyosságára (Nagy 2000). Az aktivitás követésére egyes cytokinek és a GAG szint követése alkalmas lehet (Kahaly 1998b).

Az ophthalmopathia fennállásának ténye manifeszt tünetek jelenlétekor egyszerű klinikai vizsgálattal megállapítható. Diszkrét tüneteket mutató, esetleg szérum hormonszint eltérésekkel nem járó állapotban vagy aszimmetrikus betegség esetén a diagnózis felállítása azonban nem egyszerű.

A tekintészavar Hess-függöny segítségével, a proptosis mértéke Hertel-ophthalmométerrel mérhető. A betegség súlyosságának megállapítására többféle beosztás terjedt el. A legismertebb az ún. Werner-féle ATA (American Thyroid Association) klasszifikáció, melyben a lágyszövet érintettségét, az exophthalmust, a külső szemizmok érintettségét, a cornea állapotát és a visust külön-külön értékelik és súlyossági fok szerint *0*, *a*, *b* ill. *c* betűvel jelölik [NOSPECS kritériumok] (1. táblázat)

Az adott beteg szem (orbita) státuszának rögzítése mellett az autoimmun folyamat aktivitásának megítélése a helyes terápia kiválasztása érdekében döntő jelentőségű. Aktív betegség esetén gyógyszeres immunszuppresszió, esetleg besugárzás lehet szükséges, míg

OSZTÁLY	FOK	SZEMTÜNETEK, PANASZOK	„NO SPECS”
0		Nincs tünet vagy panasz	<u>N</u> o signs
1		Nincs panasz. Tünetek: felső szemhéj retrakció, lassú pillacsapás és/vagy proptosis nélkül	<u>O</u> nly signs
2		Lágyrészérintettség panaszokkal és tünetekkel	<u>S</u> oft-tissue changes
	0	nincs	
	a	kisfokú	
	b	közepes	
3		A normál értéket legalább 3 mm-rel meghaladó proptosis panaszokkal vagy anélkül	<u>P</u> roptosis
	0	nincs	
	a	3-4 mm	
	b	5-7 mm	
4		Külső szemizom érintettség (általában diplopiával, más panaszokkal és/vagy tünetekkel)	<u>E</u> xtraocular muscle changes
	0	nincs	
	a	szemmozgás korlátozottság csak a szélső helyzetekbe való tekintéskor	
	b	jól látható szemmozgászavar	
5		Cornea érintettség (elsősorban lagophthalmos miatt)	<u>C</u> orneal involvement
	0	nincs	
	a	pettyezett cornea	
	b	corneafekély	
6		Látásvesztés (a látóideg érintettsége miatt)	<u>S</u> ight loss
	0	nincs	
	a	sápadt látóidegfő, látótér beszűkülés; visus: 20/20 – 20/60	
	b	ua. mint fent de a visus: 20/70 – 20/200	
	c	vakság, fényt nem érzékel, visus rosszabb mint 20/200	

**1. táblázat:** Szemtünetek beosztása Graves-Basedow kórban (Werner – ATA módosított klasszifikáció, 1977)

inaktív folyamat esetén ezek a módszerek ismert mellékhatásaik miatt kerülendők. Az orbita műtéti dekompresziója vagy a külső szemizmok sebészi korrekciója pedig csak a betegség inaktív szakaszában jön szóba, mert az akut gyulladásban végzett beavatkozások után fellépő hegesedés hatását előre nem lehet kiszámítani. Egyetlen kivétel a progresszív visuscsökkenés miatt végzett dekompresziós műtét.

Mivel betegség klinikai képe és az autoimmun folyamat aktivitása között nincs szoros összefüggés (Wiersinga 2000), ezért az aktivitást a szemészeti vizsgálat és a képalkotó eljárások eredményeinek összevetésével, vagy klinikai aktivitás-score használatával szokás megítélni. Utóbbi „pontozásos” tesztek közül leginkább a Mourits által bevezetett „clinical activity score” (CAS) ismert (Mourits 1997). A vizelet GAG meghatározás (Kahaly 1990, 1998b), mely ugyancsak alkalmas lehet az aktivitás követésére, nem terjedt el.

Differenciáldiagnosztikailag, főleg egyoldali tünetek esetén a szemüreg térfoglaló és egyéb gyulladásos folyamatai jönnek szóba, melyeket a 2. táblázat foglal össze. Hozzá kell tennünk, hogy valóban egyoldali EOP kifejezetten ritka, de az aszimmetrikus manifesztáció egyáltalán nem az. Egyes tanulmányok szerint egyoldali szemtünetek esetén az esetek mintegy 50-90%-ában képalkotó módszerekkel kimutatható a másik oldal érintettsége is (Heufelder 2000).

### **1.5. Képalkotó eljárások az endocrin ophthalmopathia diagnosztikájában**

Ezeknek a módszerek vitathatatlan előnye, hogy általuk direkt módon vizsgálhatjuk a szemüreg tartalmát, megfelelő eljárást választva megmérhetjük az egyes alkotórészek kiterjedését és igazolhatjuk azok oedemáját. Ezáltal szembetűnő klinikai tünetek hiányában is felállíthatjuk a diagnózist, információt nyerhetünk a folyamat aktivitását illetően, valamint differenciáldiagnosztikai szempontból kizárhatunk más lehetőségeket a kóros exophthalmus hátterében. Megfelelő módszert alkalmazva egyes fenyegető súlyos szövődményekre (pl.

- 1) Endokrin okok
  - a) Graves-Basedow-kórhoz társuló ophthalmopathia
  - b) Cushing-szindróma
  
- 2) Daganatok
  - a) Primer tumorok
    - i) Hemangioma
    - ii) Lymphoma
    - iii) N. opticus glioma
    - iv) Chorioida-melanoma
    - v) Könnymirigy daganatai
    - vi) Meningeoma
    - vii) Rhabdomyosarcoma
  - b) Orrmelléküregi tumorok másodlagos áttérése az orbitára
  - c) Metastasis
    - i) Melanoma malignum
    - ii) Emlő carcinoma
    - iii) Bronchus carcinoma
    - iv) Vesedaganatok
    - v) Prostatacarcinoma
  
- 3) Gyulladásos okok:
  - a) Pseudotumor orbitae
  - b) Myositis szemüregi érintettsége
  - c) Granulomatosis betegségek
    - i) Sarcoidosis
    - ii) Wegener- granulomatosis
  - d) Egyéb infekciók
    - i) Cellulitis orbitae
    - ii) Szifilisz
    - iii) Mucormycosis
    - iv) Paraziták (trypanosomiasis, schistosomiasis, cysticercosis, echinococcosis)
  
- 4) Éreredetű ok:
  - a) Carotido-cavernosus fistula
  
- 5) Egyéb okok:
  - a) Lítium kezelés
  - b) Cirrhosis
  - c) Nagyfokú obesitás
  - d) Amyloidosis
  - e) Dermoid és epidermoid cysta
  - f) Idegentest

**2. táblázat:** A kóros exophthalmus elkülönítő diagnosztikája (Burch 1993, módosítva).

opticus neuropathia) derülhet fény még a tünetek kialakulása előtt, és lehetőség nyílik a betegek időbeni követésére, a terápia hatásának lemérésére is. A következőkben az ismert radiológiai módszerek helyét szeretném röviden ismertetni az EOP-os betegek vizsgálatában.

#### 1.5.1. Hagyományos röntgen vizsgálat

Az orbitákról készült konvencionális röntgenfelvétel jól mutatja a csontos szemüreg külső peremét, a foramen opticumot és a fissura orbitalis superiort, de a csontos képletek finomabb vizsgálata a szummációs képen nem lehetséges. Röntgenárnyékot adó (főleg traumás eredetű) idegentestek kizárására a differenciáldiagnosztika első lépcsőjében hasznos lehet, ha a sérülések következtében, például másodlagos vérzés miatt egyoldali exophthalmus lép fel, bár ebben az esetben az anamnézis ismerete önmagában is elégséges lehet az ophthalmopathiától való elkülönítésben. Egyes szemészeti műtéti beavatkozások után, kontroll MRI vizsgálat előtt szükség lehet röntgenfelvételre például fémtartalmú klipek kizárására. Ezen kívül az eljárás a lágyszövetekről alig ad valami információt, így az EOP kivizsgálásában további gyakorlati jelentősége nincs.

#### 1.5.2. Ultrahang (UH)

Az A- ill. B-módú ultrahang a szemészetben ma már rutin vizsgálatnak számít. Az eljárás gyors, olcsó, ismert mellékhatása nincs és ha gyakorlott kézben van, a szemüreg különböző képletei egymástól jól elkülöníthetők, a rectus izmok átmérői megmérhetők. Az orbita csúcsa viszont csak alig vagy egyáltalán nem vizualizálható. A betegnek a vizsgálat során különböző irányokba kell tekintenie, hogy az izomhas a vizsgálófejjel leképezhető legyen. Ebből ered a módszer egyik hátránya, hiszen EOP-ban az egyenes szemizmok funkciózavara miatt a tekintés akadályozott, tehát nem mindig lehetséges az izmokat megfelelően látótérbe hozni. Az is probléma, hogy az izmok nem egyenletesen vastagodnak meg, vagyis egyáltalán nem biztos, hogy azok legnagyobb vastagságát sikerült megmérni.

Ultrahanggal az oedemás szövetek reflektivitása általában véve csökkent. Prummel és mtsai azt találták, hogy az ophthalmopáthiás betegek rectus izmaiban az A-módú UH-val mért echogenitás alacsonyabb, mint az egészséges kontrollokban; ezen belül is azok a betegek reagálnak a steroid terápiára jobban, akikben a hyporeflektivitás kifejezettebb.

Az egyébként is erősen vizsgáló függő UH hátrányának tekinthető, hogy az anatómiai viszonyokból és a módszer természetéből adódóan nehézkes a retrobulbáris kötőszövet állapotának, mennyiségének és elhelyezkedésének megítélése.

Az orbita vascularis elemeinek láthatóvá tétele és a véráramlás irányának valamint sebességének mérése Color-Dopplerrel további fontos információt hozhat. Alp és munkacsoportja egy 111 GB-kóros (ezek közül 42 EOP-os) beteget felölelő multicentrikus vizsgálatban nagyobb csúcssystemés és végdiastolés sebességet mért EOP esetén az a. ophthalmicában, növekedett systolés csúcssebességet az a. centralis retinae-ben és áramlásfokozódást a v. centralis retinae-ben. Ezek az értékek statisztikailag szignifikáns korrelációt mutattak a külső egyenes szemizmok átmérőinek összegével. Kurioka szintén retineális artériás véráramlásfokozódást és emelkedett rezisztencia indexet figyelt meg azokban az EOP-os betegekben, akikben a külső szemizmok vakosabbak voltak; normál szemizom átmérők esetén a fenti eltérések nem voltak jelen. A rezisztencia index értéke jól korrelált az ophthalmopáthiás betegek szérumában mért TRAb szinttel, orális steroid kezelésre pedig jelentősen csökkent, de nem érte el a kontroll csoportban mért értéket. A kóros áramlási paraméterek oka feltételezések szerint az orbitális gyulladást kísérő helyi vérbőség, esetleg a hyperthyreosist jellemző általános cardiovascularis hatás, vagy a kettő együtt lehet.

Az ultrahang a fent említett korlátok mellett is viszonylag gyors és olcsó, bár nem a legpontosabb módszere az intraorbitális viszonyok felmérésének EOP-ban, amelyet Color-Dopplerrel kiegészítve az aktivitásra vonatkozóan is információk nyerhetők.

### 1.5.3. Computertomographia (CT)

A CT lehetővé teszi a szummációmentes képalkotást és a kis sugárabszorpciós különbséggel bíró szövetek egymástól való elkülönítését. Mivel az orbita csontos fala, a külső szemmozgató izmok és a zsíros kötőszövet sugárabszorpciója egymástól döntően eltér, a szemüreg alkotói jól felismerhetők. A szövetek oedemás duzzanata esetén azokban a szokásosnál alacsonyabb denzitás detektálható, ez azonban ugyancsak jellemző a heges vagy zsírosan degenerált izomra is, így a CT-vel mért denzitásérték alapján az aktív és krónikus folyamat nem különíthető el biztonsággal egymástól.

A módszer jól reprodukálható, nem vizsgálófüggő és csökkent funkciójú izmok esetén is jól elvégezhető. Az eljárás másik nagy előnye, hogy az orbita apexe is jól ábrázolható, az izmok teljes hosszukban leképezhetők és a készült képeken pontosan megmérhetők. Az orbitális zsírszövet kiterjedése a felvételeken jól megbecsülhető, az exophthalmus egyéb oka (tumor, gyulladásos pseudotumor, retrobulbáris vérzés, aneurysma, stb.) kizárható. Az ún. helikális- vagy spiráltechnika bevezetése ill. a több detektorsort használó berendezések (multislice-technika) hadrendbe állítása óta csaknem teljesen „lépcsőmentes” másodlagos rekonstrukció készíthető tetszőleges síkban, lehetővé téve a gyakorlatilag háromdimenziós leképezést igen jó térbeli felbontás mellett. Ez nagyrészt kiküszöböli azt a hátrányt, hogy CT-vel direkt módon csak axialis vagy coronalis szeletek készíthetők, sagittalis síkú felvételekhez csak indirekt módon juthatunk. Szintén kiemelő, hogy az előbb említett módszerekkel a képalkotás időigénye néhány másodperc körül van, ami a mozgási artefaktumokból eredő pontatlanságok csökkenését eredményezi.

Az EOP egyik fenyegető szövödménye a látóideg károsodása részben a feszülés, részben az orbita csúcsánál történő ún. „entrapment” miatt. Ez utóbbi a szemizmok direkt kompressziójából, előrehaladott esetben pedig az általános intraorbitális nyomásfokozódásból is ered. Birchall és munkacsoportja megfigyelte, az orbitális zsírszövet fissura orbitalis superioron keresztül történő intracranialis herniációja 94%-os szenzitivitás ill. 91%-os

specifitása mellett jelez fenyegető opticus neuropathiát. Ez azt jelenti, hogy CT-vel előre jelezhető az EOP talán legsúlyosabb szövödménye még a klinikai manifesztáció előtt.

A CT hátránya, hogy röntgensugárzást használ, éppen ezért nem alkalmazható a terápia hatékonyságának ismételt, rutinszerű leírására a szemlencse sugárkárosodásának veszélye nélkül. Ezen tény, ill. a szemüregi folyamatok aktivitása felismerésének nehézsége ellenére egyes Észak-Európai államokban az esetek döntő részében ma is CT-t alkalmaznak az EOP diagnosztikájában (Kahaly 2001). Ha a dekompressziós műtét elkerülhetetlen, és az operatőr az orbita valamelyik falának részbeni eltávolítása mellett dönt, a csontos orbita kis szeletvastagsággal történő leképezése és multiplanáris rekonstrukciója vagy háromdimenziós, élethű ábrázolása (SSD = surface shaded display) hasznos segítséget nyújthat a műtét tervezésében.

#### 1.5.4. Mágneses rezonancia képalkotás (MRI)

A módszer lényege igen leegyszerűsítve az, hogy az emberi szövetekben található, erős külső mágneses tér hatására rendeződött protonokat egy rövid rádiófrekvenciás impulzussal ingereljük, és az ezután bekövetkező relaxáció során kibocsátott elektromos jelet mérjük ill. használjuk fel képalkotásra. Fontos felismerni, hogy míg a CT egy tulajdonság, a szövetek eltérő sugárabszorpciója alapján alkot képet, addig az MR felvételeken egyszerre háromféle (a T1, T2 relaxációs idő valamint a protondensitás szerinti) kontraszt érvényesül eltérő mértékben, az alkalmazott szekvenciától függően. Az elmúlt évek nagyarányú fejlesztései révén ma már olyan MR készülékek, tekercsek és szekvenciák állnak rendelkezésre, melyek relatíve rövid idő alatt igen jó jel-zaj arány mellett nagy térbeli felbontást tesznek lehetővé.

Az MR képalkotás multiplanáris, vagyis a beteg repozíciója nélkül tetszőleges síkban készíthetünk rétegfelvételeket akár 1 mm-es síkbeli felbontás mellett. A lágyrészek eltérő szöveti összetételük alapján egymástól jól elkülöníthetők, de a csontos képletek ábrázolása



messze elmarad a CT-től. A megfelelő szekvenciák igen érzékenyek a helyi víztartalom fokozódására, ezáltal a patológiás folyamatokra is, mivel ezek többsége oedemával jár. A szükség esetén használt kontrasztanyag, leggyakrabban valamilyen gadolinium-kelát, a hagyományos intravénás kontrasztanyagoktól eltérően nem tartalmaz jódot, így pajzsmirigybetegség (akár thyreotoxicosis), veseelégtelenség vagy röntgenkontrasztanyag-túlérzékenység esetén is alkalmazható. A képalkotás igen érzékeny mozgási-, légzési-, érpulzációs valamint fémartefaktumokra. Így például a fémtartalmú szemfesték teljesen lehetetlenné teheti az orbitális képletek ábrázolását, fémidegentestek a szemüregben pedig abszolút kontraindikációt képeznek. Ezen kívül a vizsgálat ára és más ellenjavallatok miatt alkalmazása mindenképpen átgondolást igényel.

EOP esetén az MRI vizsgálatot leginkább koponyatekerccsel végzik, így egyszerre mindkét orbita ábrázolható. A felületi tekercek által kínált jobb térbeli felbontás az EOP diagnosztikájában felesleges, és a leképezhető térfogat csökkenésével (orbita apex !) valamint a vizsgálati idő emelkedésével jár (Ettl 1997).

A T1 súlyozott képeken az orbita anatómiája jól tanulmányozható. Az esetleges térfogatváltozások megfelelő tapasztalat birtokában „szemre” is megbecsülhetők, de az MR készülék konzolján, esetleg a másodpulton pontos távolság- és területmérések is végezhetők. A T2 súlyozott felvételeken (többek között) a nagy folyadéktartalmú szövetek magas jelintenzitásúak. Bizonyos zsírelnyomások technikákkal (short tau inversion recovery [STIR] szekvencia, frekvencia szelektív zsírsuppresszió [fat sat]) kiküszöbölhető a zsíros kötőszövet zavaró hatása és az oedemás szövetek jól elkülöníthetők. Más módszerek, mint például a szelektív vízingerlés (selective water excitation) lehetséges szerepét az EOP betegek képalkotásában még nem vizsgálták.

Az egyenes szemizmok víztartalma a T2 relaxációs idő mérésével kvantitatíve is meghatározható. Mivel a víz T2 relaxációs ideje hosszú, ezért az oedemás területeken a normálisnál magasabb lesz a T2 idő. Az MR készülék térerejétől függően megadható egy,

---

normál kontrollokon végzett mérések alapján megállapított határérték (pl. 1,5 Teslánál 60 msec), amely felett az adott izom oedemájáról beszélhetünk. A külső szemizmok T2 idejének rendszeres meghatározása talán a legelterjedtebb és legismertebb módszer a betegség aktivitásának meghatározására, a steroid- és sugárterápia várható eredményességének megjósolására, valamint a kezelés hatásának le mérésére (Hosten 1989 és 1993, Just 1991, Ohnishi 1994, Utech 1995). Az esetleges bizonytalanságok, az adott betegen belüli egyedi ingadozások elkerülése érdekében a mért értékeket viszonyíthatjuk a musculus temporalisban mért T2 időhöz is. Ez az izom az axialis képeken jól látható és EOP-ban természetesen nem lesz oedemás. A rectus izomban és a m. temporalisban mért T2 idők hányadosa aktív EOP esetén növekszik (Krassas 1997, Ott 2002).

Érdekes kérdés az izom átmérője és oedemája közötti kapcsolat. Nagy általánosságban elmondható, hogy az izomvastagság mértéke és a T2 relaxációs idő megnyúlása között nem lehet szoros összefüggést kimutatni. Az oedemás izom duzzadt is, de nem minden vaskosabb izom víztartalma fokozott. Az akut gyulladás eltűnte után az izom zsíros vagy fibroticus degenerációja miatt sokszor csak kis mértékben csökken a duzzanat. Eltérően a CT-től, az MRI-vel megállapítható a megvastagodás oka, hiszen a vizenyős duzzanat a T2, a zsírosan degenerált izom a T1 súlyozott képen ad magas jelet. Fibrosis esetén mindkét szekvenciával a normálisnál alacsonyabb szignál detektálható (Kahaly 2001). Yokoyama 11 betegen végzett vizsgálata alapján arról számol be, hogy a radioterápia után bekövetkező izomduzzanat csökkenés mértéke pozitívan korrelál mind az izmok T2 idejének csökkenésével, mind a kezelés előtt az izmokban mért T2 idővel. Kettőslátás fennállásakor a rectus izmokban T2 súlyozott képeken megfigyelhető mintázat homogenitása reversibilis diplopiát jelez előre, míg az izmok inhomogén alacsony jelintenzitása (fibrosis) esetén a diplopia nagyobb valószínűséggel visszafordíthatatlan.

Az MRI során megmérhető a retrobulbaris zsíros kötőszövet T2 relaxációs ideje is, mely normál körülmények között az alkalmazott szekvenciától függően 1,5 T térerőnél 40 ill.

50 msec alatt van. Just és munkacsoportja 23 betegen végzett vizsgálatában nem talált lényeges eltérést a beteg és a kontrollcsoport között a zsírszövet T2 idejét illetően, míg Pauleit cikkében arról tesz említést, hogy 5 betegben a vizsgált 38-ból a T2 idő emelkedett volt, de ezt az elváltozást csak speciális frekvencia szelektív zsírelnyomások szekvenciával lehetett kimutatni. Ez rámutat a helyes MR technika alkalmazásának fontosságára, hiszen a vizsgálati eredményekből levonható következtetés alapvetően eltér.

Az előbb felsorolt indirekt funkcionális információk értékelése mellett lehetőség van az orbita komponenseinek morfológiai elemzésére is, különös tekintettel az EOP-ban gyakran érintett külső szemizmok vizsgálatára. Az MR felvételeken ezek az izmok több síkban ábrázolhatók, átmérőik könnyen megmérhetők. A betegség természetéből adódóan a szemizmok nagyon gyakran vaskosabbak maradnak az akut gyulladás lezajlása után is. A normálistól nagyobb látóréstér fogat fenntartja a proptosist, annak kedvezőtlen kozmetikai és funkcionális következményeivel (kettőslátás) együtt, esetleg keratopáthiával vagy opticus neuropáthiával fenyegetve. Ebben az esetben a betegek monitorozása során nem elég kizárni az esetleges aktivitást (oedemát), hanem a térfogatváltozásokat is követni kell. A szemüreg egyes látóréstkomponenseinek direkt térfogatomérése azonban meglehetősen időigényes folyamat, és ezért a napi rutinban nem alkalmazott módszer. A korábbi irodalomban nem található olyan paraméter, mely az egyes rectus izmok volumenének gyors és megközelítőleg pontos megbecslésére bizonyítottan alkalmas lenne.

A bulbus protrusioja az axialis MR képeken mm-ben pontosan megadható, ezek az értékek jól korrelálnak a Hertel-ophthalmométerrel mérhető adatokkal. Nagyon jól végig követhető a nervus opticus teljes lefutásában a sagittális és axialis síkban egyaránt. Exophthalmus esetén a látóideg kifeszül, a perineuralis liquortér jelentősen beszűkül. A fenyegető opticus neuropathiát a CT diagnosztikánál említett intracranialis zsírherniatio mellett az ún. izomindexek jelezhetik előre. Nyilvánvaló, hogy minél vaskosabbak a rectus izmok, annál nagyobb az opticus neuropathia kockázata. Ha a bulbus hátsó pólusa mögötti

coronalis síkú szeleten a vertikálisan vagy horizontálisan mért két izomátmérő összege nagyobb, mint az ebben az irányban mért orbitaátmérő 2/3-a, akkor az opticus neuropathia veszélye 67% felett van (Péter 1995). Előrehaladott esetben a látóideg oedemája megfelelő zsírszuppressziós technika alkalmazása mellett jelintenzitásfokozódásként ábrázolódik.

Izgalmas új terület lehet az EOP MR diagnosztikában az ún. dinamikus színes feltérképezés (MRI-DCM= magnetic resonance imaging-dynamic color mapping), amellyel a rectus izmok működéséről kaphatunk funkcionális információkat. Abramoff és holland kutatócsoportja különböző irányokba tekintés során ezzel a technikával mérte meg és tette egy színekkel láthatóvá az intraorbitális struktúrák (izmok, bulbus, kötőszövet) elmozdulását milliméterben. A módszer igen ígéretesnek tűnik az izmok dysfunctiójának felmérésében.

#### 1.5.5. A nukleáris medicina módszerei

Aktív EOP-ban az orbitát infiltráló aktivált lymphocyták felszínén somatostatin receptorok mutathatók ki. Elméletileg a radioaktív izotóppal jelölt somatostatin analógok specifikusan kapcsolódnak receptoraikhoz, így bizonyos idő eltelté után a nagyobb receptorsűrűségnek megfelelően magasabb aktivitást lehet mérni gamma kamerával vagy SPECT (single-photon emission tomography) készülékkel. Számos közlemény született arról, hogy aktív folyamat esetén az orbiták radionuklid felvétele jelentősen magasabb a normál kontrollokban és az inaktív EOP-ban mérténél (Krassas 1997, Kahaly 1998a, Burgasser 2002a). A magasabb aktivitásra vannak alternatív magyarázatok is. Ezek szerint más intraorbitális sejtek (fibroblastok, myoblastok, endothel sejtek) felszínén szintén fellelhetők somatostatin receptorok, ill. a fokozott artériás véráramlás vénás stasissal kombinálva aspecifikus módon eredményezhetik a lokális radionuklid dúsulást (Kahaly 1998a, Gerding 1999, Durak 2000).

---

A legelterjedtebben használt somatostatin analóg az octreotid, de a diagnosztikában kipróbálták a lantreotidot is. Ezeket az analógokat  $^{111}\text{In}$ -diethylentriamin pentaacetát d-Phenilalaninnal ( $^{111}\text{In}$ -DTPA-d-Phe) jelölik, majd 110-150 MBq aktivitásnak megfelelő anyagot adnak be intravénásan és 4, esetleg 24 órás várakozás után SPECT kamerával végeznek 360 fokos körbefordulással adatgyűjtést. Az orbitákban mért somatostatin analóg felvételt általában az azonos képen látható agyszövet felvételéhez viszonyítják és tört formájában adják meg, melynek értéke aktív gyulladásban meghaladja a 2,5-öt. Az általánosan elfogadott vélemény szerint a magasabb mért aktivitás előre jelzi a gyulladáscsökkentő steroid- vagy sugárkezelés várható hatásosságát, terápia után végzett kontrollvizsgálatok pedig az orbiták radionuklid felvételének szignifikáns csökkenését mutatják (Krasssas 1999, Durak 2000, Kahaly 2001, Burggasser 2002b).

Sajnos a nagy érzékenyséű somatostatin-receptor scintigraphia jelentős anyagi vonzata miatt csak a nagyobb centrumokban használatos, pedig a bevezetésben említettek miatt a terápia helyes megválasztása szempontjából nagy jelentőségű a folyamat aktivitásának felismerése. Egy olcsó, könnyen elérhető radiofarmakon nagy segítséget nyújtana a klinikusnak az aktivitás megállapításában különösen a gyulladás korai fázisában, amikor az MRI még nem mutat oedemát.

---

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

**2.1.** MR vizsgálattal tisztázni szeretnénk volna, hogy az EOP-os betegekben milyen fokban növekszik az egyes intraorbitális lágyrészkomponensek térfogata külön-külön. A mért volumenek és a proptosis közötti összefüggés elemzésével kerestünk választ arra a kérdésre, hogy az extraocularis izmok össztérfogata, esetleg egyes izmok, vagy a szemüreg zsíros kötőszövetének térfogatnövekedése járul hozzá nagyobb mértékben a kóros exophthalmus kialakulásához.

**2.2.** Általánosan elfogadott, de csak kevésbé vizsgált teória, hogy a szemgolyó elöretolódásával az orbitában elhelyezkedő kötőszövet egy része extraorbitális helyzetű lesz. Az extraorbitális lágyrészek térfogatának szelektív meghatározásával igyekeztünk kideríteni, hogyan változik EOP-ban a szemüregen belüli és kívüli kötőszövet térfogata egymáshoz képest, ill. van-e változás a kötőszövet relatív arányában a teljes extraorbitális lágyrészvolumenhez viszonyítva.

**2.3.** A betegek klinikai vizsgálata és NO SPECS kritériumok szerinti beosztása (Werner-score) csak közvetett adatokat szolgáltat a szemüreg alkotóinak állapotáról. Kíváncsiak voltunk arra, hogy van-e értékelhető összefüggés az MR vizsgálatok során mért térfogatok és a Werner-score között, vagyis mennyiben tükrözi a score a szemüreg lágyrészeinek térfogatváltozását.

**2.4.** A dohányzás ismert súlyosbító hatását az EOP-ra úgy kívántuk elemezni, hogy a betegek dohányzási szokásait összehasonlítottuk a szemüreg alkotóinak térfogatával, mivel ilyen irányú kutatásokat az irodalomban nem találtunk.

**2.5.** Összefüggést kerestünk az extraocularis izmok térfogata és más, az MR képeken egyszerűen mérhető izomparaméterek között, melyekkel a terápia során fellépő volumenváltozások egyszerűen nyomon követhetők lennének.

---

**2.6.** *Vizsgáltuk annak a lehetőségét, hogy a térfogatok becsléséhez szükséges mérések elvégezhetőek –e esetleg egyetlen metszeti képen is, lényegesen lerövidítve a kiértékelés idejét, megkönnyítve a radiológus és/vagy az asszisztens munkáját.*

**2.7.** *Bizonyos méréseket az irodalomban elsőként végezve egy lehetséges normál tartományt is meg kívántunk adni az egyes orbitakomponensek morfológiai paramétereire.*

**2.8.** *Munkacsoportunk olyan olcsóbb radiofarmakont keresett, mely alkalmas az immunfolyamat aktivitásának jelzésére és kiválthatja a költséges octreotid-scintigráphiát.*

---

### 3. BETEGANYAG, MÓDSZEREK

#### **3.1. Az extra- és intraorbitális képletek jellemzése MRI-vel (Ad 2.1-7.)**

##### 3.1. 1. Betegek, vizsgálati paraméterek

Tanulmányunkban összesen 110 orbita adatait gyűjtöttük össze és dolgoztuk fel. A Debreceni Egyetem Orvos – és Egészségtudományi Centrumának Radiológiai Klinikáján harmincöt egymást követő EOP-os beteg (6 férfi, 29 nő, életkor 28-79 év, átlag 49,3 év) és 20 kontroll személy (5 férfi, 15 nő, életkor 23-72 év, átlag 49 év) mindkét orbitáját vizsgáltuk 1T térerejű Shimadzu SMT-100X MR berendezéssel (Shimadzu, Kyoto, Japán). A betegek mindegyikében a GB-betegséget laboratóriumi tesztekkel, az endocrin ophthalmopathiát fizikális és szemészeti vizsgálatokkal igazoltuk. A kontroll személyek orbita MR vizsgálatára általában látásvesztés miatt került sor, anamnézisében és laboratóriumi adataikban GB-kórra utaló eltérés nem volt. Tértfoglaló folyamat, kifejezett myopia vagy más szemüregi rendellenesség esetén a kérdéses személyt kizártuk a tanulmányból. A DE OEC Kutatásaitikai Bizottsága a vizsgálatokat előzetesen jóváhagyta.

Minden betegben behunyó szem és előretekintő bulbusok mellett, koponyatekeres használatával, hagyományos spin echo technikával T1 súlyozott axialis, coronalis és sagittalis képek készültek az orbitákról (TR= 500 ms, TE= 15 ms, FOV= 20x20 cm, 512x512 képmátrix, szeletvastagság= 3 mm). Az axialis és sagittalis képek síkja a n. opticusok lefutásával párhuzamos volt. A coronalis képek a mediosagittalis síkra merőlegesen készültek. Ezen kívül szintén hagyományos spin echo technikával axialis T2 súlyozott és proton denzitású (TR= 2200 msec, TE= 90 ill. 20 msec, szeletvastagság= 3 mm), valamint coronalis STIR képeket (STIR= short tau inversion recovery; TR= 3000 msec, TE= 22 msec, TI= 110 msec, szeletvastagság= 3 mm, 1 mm-es lépésköz, nex= 2) készítettünk.



### 3.1.2. Képanalízis

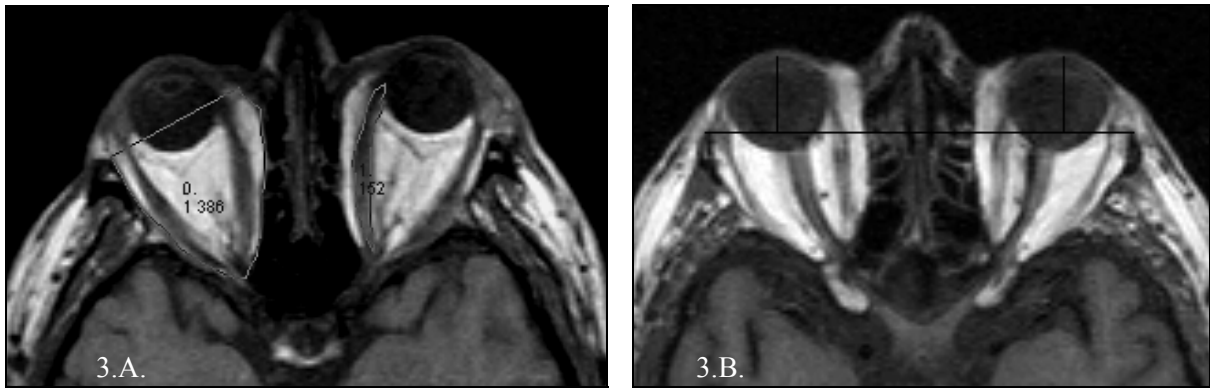
A vizsgálati képek egy központi számítógép szerverre kerültek, majd CD lemezen kerültek archiválásra. Innen később bármely megfelelő teljesítményű személyi számítógépen egy speciális képkiértékelő programmal megtekinthetők, és rajtuk a szükséges területmérések elvégezhetők voltak.

A nem T1 súlyozott felvételeket a morfológiai paraméterek elemzésénél nem használtuk fel, de általuk a betegség aktivitására vonatkozó fontos információkat nyertünk. Ennek megfelelően szelektált esetekben még az MR készülék pultján sor került minden külső egyenes szemizomban, esetenként a m. temporalisban és a retrobulbaris zsírszövetben a T2 idő mérésére.

Az axialis T1 súlyozott szeleteken a monitoron egérrel körülrajzoltuk a rectus izmokat, a gép pedig a pixel szám és a nagyítási tényező alapján kiszámította a körbezárt területet. A mért területértékeket összeadva és a szeletvastagsággal megszorozva az izom volumenét kaptuk meg  $\text{mm}^3$ -ben. Hasonló módszerrel, szeletről szeletre haladva meghatározható a csontos orbita, valamint az intra- és extraorbitalis kötőszövet volumene ill. az extraorbitális lágyszövet térfogata is. A csontos szemüreg elülső határának az adott oldalon a külső és belső szemzugot összekötő egyenest tekintettük. A teljes lágyszövet térfogatát az orbita térfogata és az extraorbitális lágyszövetvolumen összegeként kaptuk (3.A. ábra).

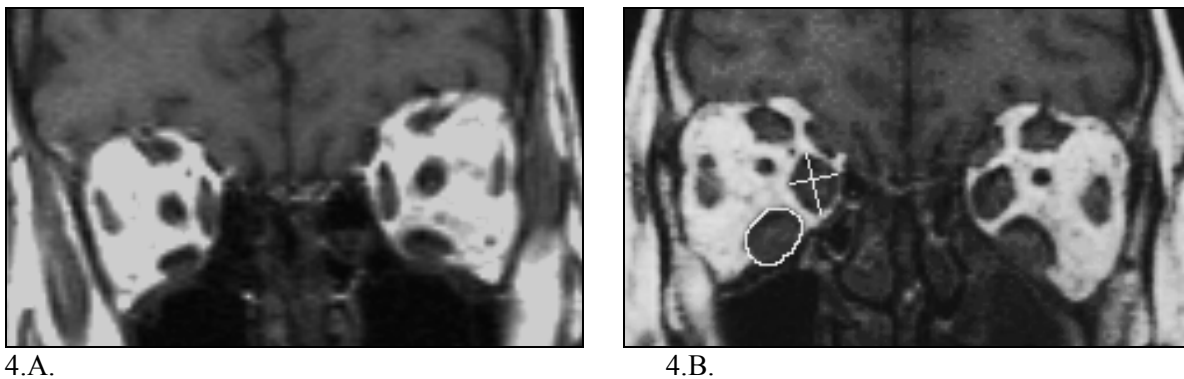
A proptosis mértékét a szemlencse síkjába eső axialis képen a laterális szemzugokat összekötő egyenes és a cornea középpontja között mért távolság adta (3.B. ábra).

A bulbus hátsó pólusa mögötti harmadik coronalis T1 súlyozott képeken az ismertetett körülrajzolásos módszerrel meghatároztuk a külső szemizmok keresztmetszeti területét ( $T_{\text{mért}}$ ), valamint az ebbe a síkba eső legnagyobb ( $D_{\text{hosszú}}$ ) és a rá merőleges legkisebb ( $D_{\text{rövid}}$ ) izomátmérőket (4. ábra). Ezen kívül megmértük minden izomban a hossz tengelyre merőleges legnagyobb átmérőt is ( $D_{\text{max}}$ ). Az izmok lefutásának természete miatt erre a medialis és laterális rectus izmok esetén az axialis síkban, míg a felső és alsó egyenes izmokról a



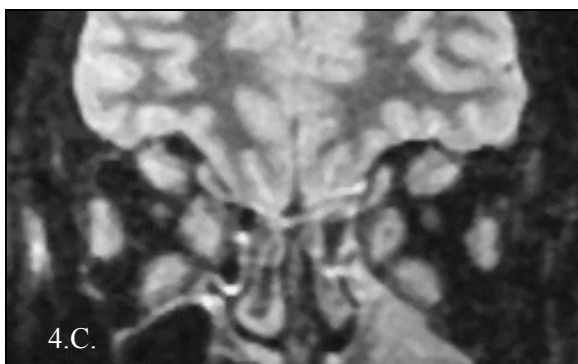
**3 A. ábra:** Mérési technika a szemüreg alkotóinak volumetriás vizsgálatában. A jobb oldalon a csontos orbitát rajzoltuk körül, melyet ventral felé a külső és belső szemzugot összekötő vonal határol; ez egyben az intra- és extraorbitális kompartmentek közötti határvonal is. A bal orbitában a m. rectus medialis ebbe a síkba eső területét határoztuk meg és adtuk meg  $\text{mm}^2$ -ben.

**3 B. ábra:** Proptosis mérése T1 súlyozott axialis síkú MR felvételen. Az exophthalmus mértéke a laterális szemzugokat összekötő vonal és a corneák középpontja közötti legrövidebb távolsággal egyenlő.

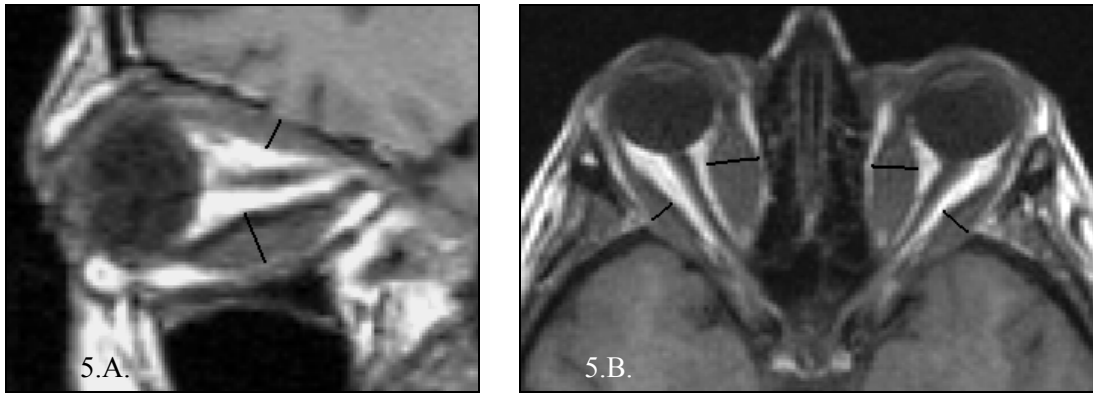


**4. A. ábra:** T1 súlyozott coronalis síkú MR kép az orbitákról normál egyénben. Normális vastagságú rectus izmok és m. obliquus superior mindkét oldalon.

**4. B. ábra:** EOP beteg T1 súlyozott coronalis síkú MR felvétele lényegesen duzzadt külső szemizmokkal. A jobb orbitában a m. rectus inferior keresztmetszeti területét ( $T_{\text{mért}}$ ), a m. rectus medialisban pedig a síkba eső legkisebb és legnagyobb átmérőt ( $D_{\text{rövid}}$  és  $D_{\text{hosszú}}$ ) jelöltük.



**4. C. ábra:** A 4. B. ábrán látható betegről ugyanabban a coronalis síkban készült zsírelnyomósos (STIR) kép a külső szemizmok kifejezett oedemáját mutatja, ami akut gyulladásra utal.



**5. ábra:** A rectus izmok legnagyobb átmérőjének ( $D_{max}$ ) meghatározása. Ez az érték az egyes izmok hossz tengelyére merőlegesen mért legnagyobb izomvastagságnak felel meg.

sagittalis síkban kerülhetett sor (5.ábra). Minden felsorolt területmérést egymás után kétszer, a távolságméréseket háromszor végeztük el, majd a kapott értékek átlagát használtuk fel további számításokhoz. Mivel a m. rectus superior és a m. levator palpebrae superioris sok szeleten nem volt elkülöníthető, ezért ezt a két izmot együtt értékeltük.

### 3.1.3. Számítások, statisztikai módszerek

Ad 2.1-2. A betegekben fellépő változások jobb jellemzésére hét különböző hányadost képeztünk a mért intra- és extraorbitális térfogatokból.

Ad 2.3. A klinikai vizsgálat során megadott NO SPECS osztályok szerinti pontokat összeadtuk, és ezt az értéket használtuk a klinikai állapot jellemzésére minden szemre külön-külön.

Ad 2.4. A dohányzási szokásokról a betegekkel utólagosan kérdőívet töltettünk ki. Ebben arra kellett válaszolniuk, hogy jelenleg dohányoznak –e, ha igen, mennyit naponta és mióta ill. az aktuálisan nem dohányzók korábban hány szál cigarettát szívtak el naponta és azt mennyi ideig. Ezekből az adatokból minden betegnél kiszámoltuk a vizsgálat időpontjáig elszívott cigaretták számát, és ezzel az értékkel jellemeztük a dohányzás súlyosságát (kumulatív dohányzás). A betegeket három csoportba osztottuk attól függően, hogy az MR

vizsgálat idején vagy korábban dohányoztak –e vagy sem. Ezek alapján megkülönböztettünk egymástól jelenlegi dohányosokat (a vizsgálat idején rendszeres dohányzók), ex-dohányosokat (korábban dohányoztak, de a vizsgálat idején már nem) és nem dohányzókat (sohasem dohányoztak). Az így kapott csoportok izom- és kötőszöveti paramétereit hasonlítottuk össze egymással és a kumulatív dohányzással.

Ad 2.5-6. Annak elemzésére, hogy a coronalis síkban mért mindkét keresztmetszeti átmérő szükséges –e az adott izomtérfigat becsléséhez, az izomkeresztmetszetek alakját ellipszisnek tételeztük fel, és az ismert területképlet alapján egy ún. számolt területet adtunk meg:

$$T_{\text{számolt}} = (D_{\text{hosszú}} \times D_{\text{rövid}} \times \pi) / 4.$$

Az így kapott területet a „valódi” (mért) keresztmetszeti területtel ( $T_{\text{mért}}$ ) és más izomparaméterekkel hasonlítottuk össze.

Az azonos oldali szemén mért és számolt paramétereket párosított t-próbával, a két orbitából nyert adatokat pedig párosítatlan t-próbával hasonlítottuk össze. A paraméterek eloszlásának megfelelően ezen kívül szükség szerint alkalmaztunk medián, Kruskal-Wallis és Wilcoxon- tesztet ill. Kolgomorov-Smirnov tesztet, valamint a három dohányzási csoport adatainak összehasonlításánál ANOVÁ-t és Student-Newman-Keuls tesztet. A korreláció számításánál a paraméteres változónál a Pearson-féle korrelációs koefficiens, nem paraméteres változók vizsgálata esetén a Spearmann-féle koefficiens adtuk meg. Az eredményeket  $p < 0,05$  érték mellett fogadtuk el szignifikánsnak.

A mérések belső hibájának (intraobserver variation) megbecslésére 40 véletlenszerűen kiválasztott orbita adatait 6-9 hónap múlva az első vizsgáló újra megmérte. A vizsgálok közötti eltérések mérésére (interobserver variation) 20 orbitát szintén véletlenszerűen választottunk ki, és ezeket a munkacsoport egy másik tagja dolgozta fel. Az új mérések eredményeit összehasonlítottuk az eredeti adatokkal és korrelációt számoltunk.

---

A statisztikai analízist a SAS for Windows 8.1 nevű számítógépes programmal végeztük (SAS Institute, Cary, NC, USA).

### **3.2. $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA SPECT és az MRI összehasonlítása (Ad 2.8.)**

#### 3.2.1. Betegek, vizsgálati módszer

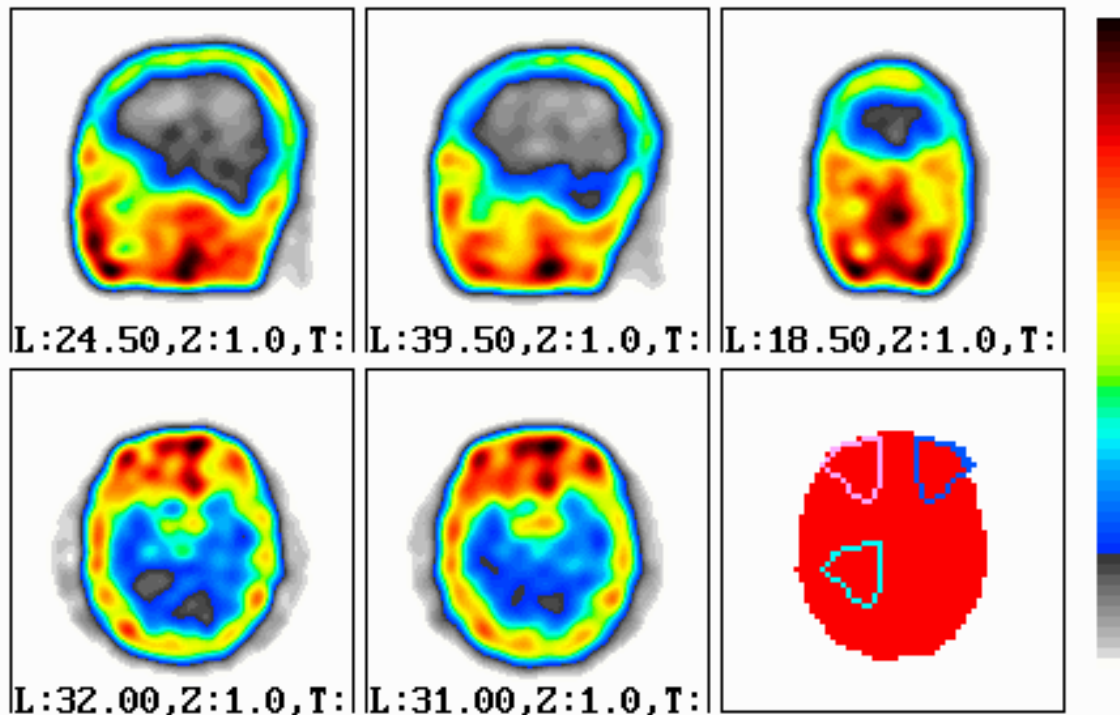
Tizennégy olyan endocrin ophthalmopathiás beteget (28 orbitát) vizsgáltunk, akiknél a klinikai vizsgálat során a betegség aktivitásának gyanúja merült fel. Az indikáció felállítását követően mind az MRI, mind a SPECT vizsgálatot elvégeztük, akkor is, ha az MRI eredménye nem utalt az autoimmun folyamat aktivitására a külső szemizmokban. A betegek a vizsgálatban való részvételbe írásban beleegyeztek.

Az MR vizsgálatok a 3.1.1. pontban ismertetett módon történtek.

Az orbita SPECT vizsgálata során a betegek 7 MBq/kg  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-t (diethylén-triamin pentaacetic acid, PromtCarry, Szeged, Hungary) kaptak i.v. A leképezést 30 perc múlva végeztük Nucline X-ring 4 fejes SPECT készülékkel (Mediso, Hungary). A felvételek „step and shoot” módon 2.8 fokonként készültek. A betegek MRI és SPECT vizsgálata között legfeljebb 10 nap telt el. A képalkotó vizsgálatok előtt a betegeknél csak helyi kezelést indítottunk. Egy beteg esetében összehasonlítás céljából a leképezést konvencionális két fejes SPECT-tel is elvégeztük (Apex Helix, Elscint, Israel). Ugyanennél a betegnél, másik napon, 122 MBq  $^{111}\text{In}$ -octreotid (Octreoscan, Mallincrodt, Petten, Holland) adása után is végeztünk vizsgálatot.

#### 3.2.2. A SPECT képek analízise

A SPECT képek filterezett visszavetítése után rekonstruált 3D adatokból metszetek készültek a koponya ill. a retrobulbaris tér régiójáról coronalis, sagittalis és axialis síkban. Az axialis szeletek a glabellát a protuberancia occipitalis-szal összekötő vonallal párhuzamosan helyezkedtek el. A következő lépésben sagittalis és axialis síkban 6-6, egyenként 4,11 mm-es



**6. ábra:** Az orbita ROI-k és a kontroll agyi ROI felvétele  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA SPECT vizsgálat során.

szeletet választottunk ki oly módon, hogy az orbitát teljes egészében tartalmazza. Ezután az orbitákat mint közel háromszög alakú területeket (region of interest, ROI) körberajzoltuk. A ROI-k előlről hátrafelé tartalmazták a szemhéjak részletét, a könnymirigyet, a bulbust, a külső szemizmokat, a látóideget, az orbita kötőszövetét és ereit. A bal orbita ROI-val azonos ROI-t helyeztünk a jobb agyféltekére, referencia értékek mérésére. Az orrüreg, paranasalis üregeket és a hypophysis körüli fokozatosan aktív területeket elkerültük. A sagittális szeletek feldolgozásakor hasonlóan jártunk el. A beütésszámot (counts per secundum, CPS) regisztráltuk. Mindkét vizsgált síkban kiszámoltuk az adott orbitára vonatkoztatott orbita CPS / agy CPS hányadost (6. ábra).

### 3.2.3. A SPECT képeken mért adatok feldolgozása

Az orbita CPS / agy CPS hányadost, mint a folyamat aktivitásának potenciális jellemzőjét, külön értékeltük az MRI-vel aktivitást mutató és az inaktív orbitákban. MRI-vel akkor tekintettük az adott szemizomban aktívnek a betegséget, ha a T2 idő meghaladta a 70

ms-ot, mely egy korábbi vizsgálatunkban ugyanezen MR készüléken mérve az egészségesek átlaga + 2SD értéknek felelt meg (Nagy 2000). Az egyes orbitákhoz az aktív izmok számának megfelelő értéket rendeltük, vagyis egy érintett izom esetén 1, két izom esetén 2, stb. Izomérintettség hiányában az orbita MRI-score-ja 0 volt.

Az MRI-vel aktív és inaktívnak bizonyult orbiták SPECT adatát (orbita CPS / agy CPS hányados) kettős t-próbával hasonlítottuk össze.

---

## 4. EREDMÉNYEK

### **4.1. Extraocularis izmok**

A lateralis rectus kivételével mindegyik egyenes szemizom térfogata szignifikánsan nagyobb volt az EOP csoportban, mint a kontrollokban. A betegekben és a kontroll egyénekben mért izomtérfoatok csökkenő sorrendben a következő: rectus inferior (RI), rectus superior (RS), rectus medialis (RM), rectus lateralis (RL). A leggyakrabban megnagyobbodott izom a rectus superior volt (az esetek 57,1 %-ában), ezután a rectus inferior és medialis következtek (egyaránt 47,1 %-ban) legvégül a rectus lateralis (27,1 %-ban). A normál tartomány felső határának a kontroll csoportban mért értékek 90 percentilisét vettük (3. táblázat).

A coronalis síkban mért ( $T_{\text{mért}}$ ) és a számolt ( $T_{\text{számolt}}$ ) keresztmetszeti területek jól korreláltak egymással az EOP csoportban. Ugyanígy általában szoros összefüggést találtunk a coronalis síkban mért hosszú és rövid átmérők, valamint a  $T_{\text{mért}}$  között, csak a lateralis szemizom hosszú átmérője mutatott relatíve alacsonyabb korrelációt a területtel.

Az RS és RI izmokban a volumennel a legjobban a  $T_{\text{mért}}$  korrelált, ezután sorrendben a  $T_{\text{számolt}}$  ill. a rövid és hosszú coronalis átmérők következtek (4.a és 4.b táblázat). Jóllehet ezen izmok legnagyobb átmérője ( $D_{\text{max}}$ ) a betegekben lényegesen nagyobb volt, mint a kontroll csoportban, ez a paraméter mutatta a leggyengébb összefüggést az izomtérfogattal. A medialis és lateralis egyenes izmokban viszont éppen a  $D_{\text{max}}$  mutatta a legerősebb korrelációt az izomvolumennel. Az egyetlen hasonló szoros összefüggést mutató paraméter a RM esetén a  $T_{\text{mért}}$  volt (4.c és 4.d táblázat).

### **4.2. Proptosis**

Az MR képeken mért exophthalmus a kontroll csoportban 17 mm-es medián értéket mutatott, szemben az EOP betegek 20 mm-es hasonló paraméterével. 26/70 EOP-os orbitában



	<b>Rectus superior</b>		<b>Rectus inferior</b>		<b>Rectus medialis</b>		<b>Rectus lateralis</b>	
	EOP	Kontroll	EOP	Kontroll	EOP	Kontroll	EOP	Kontroll
<b>D<sub>rövid</sub></b> <b>(mm)</b>	4,2 (3,2 ; 5,3)	2,8 (2,5 ; 3,4)	6,0 (4,6 ; 7,0)	5,5 (4,9 ; 6,1)	4,2 (3,7 ; 5,7)	4,0 (3,7 ; 4,3)	3,0 (2,3 ; 4,2)	3,7 (3,0 ; 4,2)
<b>D<sub>hosszú</sub></b> <b>(mm)</b>	8,1 (7,4 ; 9,5)	7,4 (6,7 ; 8,8)	10,0 (8,4 ; 11,6)	9,1 (8,0 ; 10,0)	8,8 (8,0 ; 10,0)	8,5 (7,5 ; 9,4)	8,0 (7,3 ; 9,0)	8,5 (7,5 ; 9,1)
<b>D<sub>max</sub></b> <b>(mm)</b>	5,1 (3,8 ; 6,0)	3,4 (3,0 ; 4,2)	6,9 (5,0 ; 8,1)	5,5 (4,6 ; 6,0)	4,5 (4,0 ; 5,6)	4,2 (3,6 ; 4,6)	4,1 (3,3 ; 5,0)	3,7 (3,0 ; 4,1)
<b>T<sub>mért</sub></b> <b>(mm<sup>2</sup>)</b>	29,5 (21 ; 40,8)	20,0 (16,0 ; 26,0)	46,0 (34,0 ; 67,5)	36,0 (33,0 ; 43,8)	29,0 (23,0 ; 36,7)	26,7 (22,0 ; 30,0)	20,5 (15,0 ; 27,5)	21,0 (18,0 ; 28,5)
<b>T<sub>számított</sub></b> <b>(mm<sup>2</sup>)</b>	26,8 (18,8 ; 37,5)	16,5 (12,7 ; 21,0)	46,1 (30,7 ; 62,3)	36,3 (33,8 ; 43,7)	29,1 (23,5 ; 38,9)	25,0 (22,9 ; 32,8)	18,4 (13,0 ; 29,7)	21,0 (18,5 ; 27,7)
<b>Térfogat</b> <b>(mm<sup>3</sup>)</b>	1320 (960 ; 1639)	880 (720 ; 985)	1350 (960 ; 1845)	910 (770 ; 1165)	905 (690 ; 1290)	790 (675 ; 836)	775 (610 ; 915)	655 (565 ; 825)

**3. Táblázat:** Az izomparaméterek medián értékei, alsó és felső kvartilisei (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>) a beteg csoportban (70 orbita) és a kontroll egyéneknél (40 orbita).

<b>Kontroll csoport (n=40)</b>									
<b>RECTUS SUPERIOR</b>		<b>D rövid</b>	<b>D hosszú</b>	<b>D max</b>	<b>T mért</b>	<b>T számolt</b>	<b>Térfogat</b>		
<b>D rövid</b>	r		0,411	0,411	0,826	0,928	0,223	<b>D rövid</b>	r
	p		0,008	0,008	<0,0001	<0,0001	ns		p
<b>D hosszú</b>	r	0,648		-0,010	0,608	0,706	0,283	<b>D hosszú</b>	r
	p	<0,0001		ns	0,0001	0,0003	ns		p
<b>D max</b>	r	0,557	0,384		0,397	0,307	0,375	<b>D max</b>	r
	p	0,0001	0,001		0,011	ns	0,017		p
<b>T mért</b>	r	0,889	0,842	0,590		0,884	0,281	<b>T mért</b>	r
	p	<0,0001	<0,0001	<0,0001		<0,0001	ns		p
<b>T számolt</b>	r	0,927	0,864	0,528	0,959		0,171	<b>T számolt</b>	r
	p	0,0001	<0,0001	0,0005	<0,0001		ns		p
<b>Térfogat</b>	r	0,567	0,557	0,530	0,694	0,646		<b>Térfogat</b>	r
	p	0,0001	<0,0001	0,0005	<0,0001	<0,0001			p
		<b>D rövid</b>	<b>D hosszú</b>	<b>D max</b>	<b>T mért</b>	<b>T számolt</b>	<b>Térfogat</b>		
<b>EOP betegek (n=70)</b>									

**4.a táblázat:** Pearson-féle korrelációs koefficiensek a musculus rectus superior különböző paramétereinek között a beteg és a kontroll csoportban. A kontroll csoport adatai dőlt betűvel jellettek. "n" a vizsgált orbiták számát jelenti. A rövidítések magyarázatát lásd az értekezés elején. A szignifikancia szintet  $p < 0,05$  -nél állapítottuk meg. *ns*= nem szignifikáns

<b>Kontroll csoport (n=40)</b>								
<b>RECTUS INFERIOR</b>		<b>D rövid</b>	<b>D hosszú</b>	<b>D max</b>	<b>T mért</b>	<b>T számolt</b>	<b>Térfogat</b>	
<b>D rövid</b>	r		0,343	0,168	0,768	0,900	0,450	<b>D rövid</b> r
	p		0,030	ns	0,0003	0,0006	0,004	p
<b>D hosszú</b>	r	0,700		0,529	0,717	0,706	0,356	<b>D hosszú</b> r
	p	<0,0001		ns	0,0004	0,0005	0,024	p
<b>D max</b>	r	0,631	0,459		0,231	0,384	0,516	<b>D max</b> r
	p	<0,0001	0,0001		0,046	0,015	0,001	p
<b>T mért</b>	r	0,893	0,867	0,611		0,908	0,425	<b>T mért</b> r
	p	<0,0001	<0,0001	<0,0001		<0,0001	0,006	p
<b>T számolt</b>	r	0,940	0,886	0,592	0,964		0,508	<b>T számolt</b> r
	p	0,001	<0,0001	<0,0001	<0,0001		0,001	p
<b>Térfogat</b>	r	0,703	0,740	0,679	0,777	0,783		<b>Térfogat</b> r
	p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001		p
		<b>D rövid</b>	<b>D hosszú</b>	<b>D max</b>	<b>T mért</b>	<b>T számolt</b>	<b>Térfogat</b>	
<b>EOP betegek (n=70)</b>								

**4.b táblázat:** Pearson-féle korrelációs koefficiensek a musculus rectus inferior különböző paramétereinek között a beteg és a kontroll csoportban. A kontroll csoport adatai dőlt betűvel jelzettek. "n" a vizsgált orbiták számát jelenti. A rövidítések magyarázatát lásd az értekezés elején. A szignifikancia szintet  $p < 0,05$  -nél állapítottuk meg. ns= nem szignifikáns

<b>Kontroll csoport (n=40)</b>									
<b>RECTUS MEDIALIS</b>		<b>D rövid</b>	<b>D hosszú</b>	<b>D max</b>	<b>T mért</b>	<b>T számolt</b>	<b>Térfogat</b>		
<b>D rövid</b>	r		-0,376	0,436	0,188	0,824	0,001	<b>D rövid</b>	r
	p		0,017	ns	ns	<0,0001	ns		p
<b>D hosszú</b>	r	0,691		0,248	0,458	0,184	0,204	<b>D hosszú</b>	r
	p	<0,0001		ns	0,003	ns	ns		p
<b>D max</b>	r	0,811	0,684		0,558	0,824	0,565	<b>D max</b>	r
	p	<0,0001	<0,0001		0,0001	0,0001	0,0001		p
<b>T mért</b>	r	0,896	0,859	0,840		0,545	0,517	<b>T mért</b>	r
	p	<0,0001	<0,0001	<0,0001		0,0001	0,001		p
<b>T számolt</b>	r	0,937	0,867	0,812	0,966		0,178	<b>T számolt</b>	r
	p	<0,001	<0,0001	<0,0001	<0,001		ns		p
<b>Térfogat</b>	r	0,809	0,687	0,869	0,838	0,810		<b>Térfogat</b>	r
	p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001			p
<b>EOP betegek (n=70)</b>									
		<b>D rövid</b>	<b>D hosszú</b>	<b>D max</b>	<b>T mért</b>	<b>T számolt</b>	<b>Térfogat</b>		

**4.c táblázat:** Pearson-féle korrelációs koefficiensek a musculus rectus medialis különböző paramétereinek között a beteg és a kontroll csoportban. A kontroll csoport adatai dőlt betűvel jelzettek. "n" a vizsgált orbiták számát jelenti. A rövidítések magyarázatát lásd az értekezés elején. A szignifikancia szintet  $p < 0,05$  -nél állapítottuk meg. *ns*= nem szignifikáns

<b>Kontroll csoport (n=40)</b>								
<b>RECTUS LATERALIS</b>		<b>D rövid</b>	<b>D hosszú</b>	<b>D max</b>	<b>T mért</b>	<b>T számolt</b>	<b>Térfogat</b>	
<b>D rövid</b>	r		0,147	-0,056	0,820	0,926	0,201	<b>D rövid</b> r
	p		ns	ns	<0,0001	<0,0001	ns	p
<b>D hosszú</b>	r	0,506		-0,123	0,573	0,503	0,299	<b>D hosszú</b> r
	p	0,0001		ns	0,0001	0,001	ns	p
<b>D max</b>	r	0,424	0,377		0,013	-0,092	0,145	<b>D max</b> r
	p	0,0002	0,001		ns	ns	ns	p
<b>T mért</b>	r	0,897	0,613	0,382		0,932	0,246	<b>T mért</b> r
	p	<0,0001	0,0001	0,001		<0,0001	ns	p
<b>T számolt</b>	r	0,962	0,699	0,461	0,914		0,308	<b>T számolt</b> r
	p	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001		ns	p
<b>Térfogat</b>	r	0,482	0,437	0,868	0,503	0,525		<b>Térfogat</b> r
	p	0,0001	0,0001	<0,0001	0,0001	0,0004		p
		<b>D rövid</b>	<b>D hosszú</b>	<b>D max</b>	<b>T mért</b>	<b>T számolt</b>	<b>Térfogat</b>	
<b>EOP betegek (n=70)</b>								

**4.d táblázat:** Pearson-féle korrelációs koefficiensek a musculus rectus lateralis különböző paramétereinek között a beteg és a kontroll csoportban. A kontroll csoport adatai dőlt betűvel jelzettek. "n" a vizsgált orbiták számát jelenti. A rövidítések magyarázatát lásd az értekezés elején. A szignifikancia szintet  $p < 0,05$  -nél állapítottuk meg. ns= nem szignifikáns

a proptosis mértéke meghaladta a normál csoport 90 percentilisét (20,5 mm), ezeket az adatokat külön is elemeztük (proptosis csoport). A térfogatokban és térfogatarányokban ez a csoport nagyobb eltéréseket mutatott a kontrolloktól, mint a teljes EOP csoport. Így például a teljes izom/ teljes lágyrésztérfogat hányados 16 %-kal nagyobb az EOP csoportban, de 34 %-kal a proptosis csoportban, mint a kontroll egyéneknél. Hasonló mértékű eltérés látható a teljes kötőszövet/ teljes lágyrészvolumen arányban is (2 ill. 5 %).

A proptosis mértéke a legszorosabb összefüggést az összes kötőszövet ill. az összes lágyrészvolumenével mutatta (mindkét esetben  $r = 0,788$ ), sorrendben ezután az extraorbitális lágyrésztérfogat következett ( $r = 0,76$ ), mindhárom esetben  $p < 0,0001$  szignifikanciaszint mellett. Az összisízmérfogat és a proptosis között nem volt kimutatható szignifikáns összefüggés (5. táblázat).

Az RI izom volumene számos más lágyrésztérfogatának növekedésével korrelált. Ennek mértéke az extraorbitális kötőszövet esetén  $r = 0,498$ , az extraorbitális lágyrésztérfogatnál  $r = 0,95$ , az összes lágyrésztérfogat esetén  $r = 0,773$ , míg a proptosisnál  $r = 0,572$  -nak adódott, minden esetben  $p < 0,0001$  szignifikanciaszint mellett.

#### **4.3. Intra- és extraorbitális kötőszövet**

A csontos orbita volumene nem különbözött a beteg és a kontroll csoportban. Egyes kötőszöveti kompartmentek abszolút és relatív térfogata jelentős különbséget mutatott a betegek és a kontroll csoport között. Az EOP csoportban az extraorbitális kötőszövet volumene szignifikánsan nagyobb volt, mint a normál egyéneknél. Hasonlóan kifejezett különbség látható az extraorbitális lágyrésztérfogatban; itt a proptosis csoportban 79 %-os növekedést mértünk a kontrollokhoz képest. A teljes kötőszöveti térfogat is nagyobb volt a szignifikáns proptosist mutató betegekben, és ennek nagyobb része volt extraorbitális helyzetű, mint a kontroll csoportban (18,9 ill. 11,9 %). Noha az intraorbitális kötőszövet térfogata a teljes EOP csoportban és a proptosis csoportban is nagyobbak adódtak, mint a kontrollokban, ez a különbség csak a proptosis csoportban érte el a statisztikai szignifikancia határát (6. táblázat).

#### **4.4. Térfogatok és térfogathányadosok a dohányzási alcsoportokban**

A 35 betegből harmincan küldték vissza a dohányzási szokásokat elemző kérdőívekre a választ. 16/30 beteg dohányzott az MR vizsgálat idején (jelenlegi dohányosok), 8/30 ex-dohányos volt, és 6/30 beteg sohasem dohányzott (nem dohányzók). Az első két csoportban az összes elszívott cigaretták száma 7.300 és 620.500 között ingadozott, a dohányzási évek száma 5-40 év (átlag 23 év) volt.

A jelenlegi dohányosokban mért extraorbitális kötőszövet mennyisége kevesebb volt, mint a jelenleg nem dohányzóknál (3,19 ill. 4,50 cm<sup>3</sup>, p=0,0018). Hasonló eltéréseket figyeltünk meg az extraorbitális kötőszövet/ teljes extraorbitális lágyrész (27% ill. 33,1%, p=0,008) illetve az extraorbitális kötőszövet/teljes kötőszövet hányadosokban is (17,6% ill. 22,5%, p=0,020). Érdekes módon a nem dohányzóknál mért csontos orbita térfogatok szignifikánsan magasabbak voltak, mint a jelenlegi és ex-dohányosokban együtt (26,2 cm<sup>3</sup> ill. 23,7 cm<sup>3</sup>, p=0,017). Ezek az értékek marginálisan emelkedett teljes lágyrész térfogattal jártak együtt (39,5 cm<sup>3</sup> ill. 36,0 cm<sup>3</sup>, p=0,062). Ugyanakkor az intraorbitális kötőszövet orbitához viszonyított aránya a statisztikai szignifikancia határát el nem érő csökkenést mutatott a nem dohányos betegekben (57,9% ill. 63,1 %, p=0,089).

Az összisom ill. az összkötőszövet aránya a teljes lágyrésztérfogathoz viszonyítva nem mutatott eltérést a dohányzási csoportok között.

A 24 jelenlegi és ex-dohányos beteg közül 13 beteg (22 orbita) esetén tapasztaltunk kifejezett, 20,5 mm-t meghaladó proptosist. Ez a betegcsoport nagyobb extraorbitális lágyrésztérfogattal, valamint az orbitához képest magasabb összkötőszövet és összisom aránnyal bírt, mint a kóros exophthalmus nélküli dohányosok. A proptosis csoporton belüli elemzés azt mutatta, hogy a nem dohányosok (4/26 orbita) számos térfogata (pl. teljes izom, extraorbitális kötőszövet- és lágyrész térfogat) valamint a proptosis mértéke nagyobb volt, mint a jelenlegi és ex-dohányosokban (22/26 orbita), de nem volt eltérés a csontos orbita tekintetében (p=0,45) (7.Táblázat).

	<i>Csontos orbita</i>	<i>Összes izom</i>	<i>Összes kötőszövet</i>	<i>Intraorbitális kötőszövet</i>	<i>Extraorbitális kötőszövet</i>	<i>Extraorbitális lágyrész</i>	<i>Összes lágyrész</i>	<i>Proptosis</i>		
<b>Proptosis csoport (n=26)</b>	<b>Csontos orbita</b>		0,356	0,787**	0,736**	NS	NS	0,810**	NS	<b>Csontos orbita</b>
	<b>Összes izom</b>	0,489		NS	NS	0,559**	0,735**	0,671**	NS	<b>Összes izom</b>
	<b>Összes kötőszövet</b>	0,832**	NS		0,894**	0,437*	0,356	0,725**	0,363	<b>Összes kötőszövet</b>
	<b>Intraorbitális kötőszövet</b>	0,793**	NS	0,875**		NS	NS	0,478*	NS*	<b>Intraorbitális kötőszövet</b>
	<b>Extraorbitális kötőszövet</b>	0,487	NS	0,701**	NS		0,782**	0,659**	0,387*	<b>Extraorbitális kötőszövet</b>
	<b>Extraorbitális lágyrész</b>	0,689**	0,607*	0,742**	0,495	0,748**		0,785**	0,611**	<b>Extraorbitális lágyrész</b>
	<b>Összes lágyrész</b>	0,915**	0,597*	0,855**	0,697**	0,675**	0,923**		0,436*	<b>Összes lágyrész</b>
	<b>Proptosis</b>	0,687**	NS	0,788**	0,604**	0,678*	0,760**	0,788**		<b>Proptosis</b>
	<b>Csontos orbita</b>	<b>Összes izom</b>	<b>Összes kötőszövet</b>	<b>Intraorbitális kötőszövet</b>	<b>Extraorbitális kötőszövet</b>	<b>Extraorbitális lágyrész</b>	<b>Összes lágyrész</b>	<b>Proptosis</b>		

*EOP betegek szignifikáns proptosis nélkül (n=44)*

**5. táblázat:** A térfogatok és a proptosis közötti korrelációs koefficiensek (r) a proptosis csoportban (26 orbita) és a többi EOP-os betegben (44 orbita)



		Kontroll (n=40)	Betegek		
			proptosis nélkül (n=44)	proptosisal (n=26)	minden beteg (n=70)
	<b>Proptosis (mm)</b>	17,0 (14,5 ; 18,5)	19,0 (17,0 ; 20,0)	22,8 (21,0 ; 25,0)	20,0 (18,0 ; 22,0)
<b>TÉRFOGATOK (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Csontos orbita</b>	23,23 (21,95 ; 24,47)	23,8 (21,69 ; 25,33)	23,56 (21,65 ; 25,52)	23,31 (21,68 ; 25,51)
	<b>Összes izom</b>	3,32 (2,83 ; 3,64)	3,59 (2,98 ; 4,81)	5,40 (4,14 ; 6,69)	4,27 (3,44 ; 5,94)
	<b>Összes kötőszövet</b>	15,95 (14,27 ; 18,40)	17,03 (14,96 ; 19,43)	19,65 (16,71 ; 21,58)	17,69 (15,20 ; 20,48)
	<b>Intraorbitális kötőszövet</b>	13,38 (12,6 ; 15,89)	13,18 (11,57 ; 16,08)	15,29 (13,26 ; 18,27)	14,49 (12,44 ; 16,72)
	<b>Extraorbitális kötőszövet</b>	1,88 (1,38 ; 2,52)	3,06 (2,07 ; 3,96)	3,43 (2,59 ; 4,96)	3,20 (2,38 ; 4,21)
	<b>Extraorbitális lágyrész</b>	8,00 (7,25 ; 10,33)	10,37 (8,46 ; 12,33)	14,29 (11,48 ; 16,41)	11,32 (9,28 ; 14,29)
	<b>Összes lágyrész</b>	31,83 (30,67 ; 33,73)	33,68 (29,90 ; 38,97)	37,84 (32,92 ; 41,55)	35,48 (30,76 ; 39,28)
<b>TÉRFOGATARÁNYOK (%)</b>	<b>Összes izom / csonots orbita</b>	13,7 (12,0 ; 15,9)	15,5 (14,0 ; 18,6)	21,1 (17,4 ; 26,3)	17,4 (14,6 ; 22,6)
	<b>Intraorbitális kötőszövet / orbita</b>	59,8 (55,6 ; 65,0)	59,9 (52,8 ; 66,9)	65,2 (58,9 ; 70,2)	61,9 (56,3 ; 67,4)
	<b>Extraorbitális lágyrész / orbita</b>	33,5 (30,4 ; 43,4)	42,0 (36,7 ; 51,4)	63,1 (50,0 ; 67,6)	48,5 (39,7 ; 63,0)
	<b>Összes izom / összes lágyrész</b>	10,2 (9,0 ; 11,4)	11,1 (9,8 ; 12,6)	13,7 (11,5 ; 15,7)	11,8 (10,0 ; 14,3)
	<b>Összes kötőszövet / összes lágyrész</b>	49,9 (45,5 ; 54,0)	50,5 (45,5 ; 55,6)	52,3 (47,9 ; 54,5)	50,9 (46,7 ; 55,1)
	<b>Extraorbitális kötőszövet / extraorbitális lágyrész</b>	23,2 (16,4 ; 28,4)	30,4 (25,9 ; 36,7)	27,7 (21,4 ; 31,0)	29,8 (23,0 ; 35,5)
	<b>Extraorbitális kötőszövet / összes kötőszövet</b>	11,9 (8,7 ; 16,0)	16,6 (14,1 ; 21,8)	18,9 (16,0 ; 23,7)	17,5 (14,9 ; 22,7)

**6. táblázat:** A szemüreg kompartmentjeinek mért térfogata és a kalkulált térfogathányadosok mediánja, alsó és felső kvartilisei a kontroll egyénekben és az EOP betegekben szignifikáns (20,5 mm-t meghaladó) proptosisal és anélkül. Az *n* értékek orbitákra vonatkoznak.

		<b>JELLENLEGI DOHÁNYOS</b>		<b>EX-DOHÁNYOS</b>		<b>NEM DOHÁNYOS</b>	
		mind (n=32)	proptosis (n=12)	mind (n=16)	proptosis (n=10)	mind (n=12)	proptosis (n=4)
	<b>Proptosis (mm)</b>	19,5	22,5	21,0	22,0	19,8	27,0
<b>TÉRFOGATOK (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Csontos orbita</b>	22,48	22,60	23,44	24,8	25,6	26,9
	<b>Összes izom</b>	4,44	4,67	4,01	5,30	5,52	6,89
	<b>Összes kötőszövet</b>	17,30	17,34	19,54	20,56	18,89	23,53
	<b>Intraorbitális kötőszövet</b>	13,58	14,90	15,23	16,5	15,05	16,79
	<b>Extraorbitális kötőszövet</b>	2,85	2,91	3,63	4,06	3,56	7,00
	<b>Extraorbitális lágyrész</b>	10,81	12,12	12,97	15,71	12,92	19,18
	<b>Összes lágyrész</b>	34,67	34,67	35,89	38,60	39,03	46,07
<b>TÉRFOGATARÁNYOK (%)</b>	<b>Összes izom / csontos orbita</b>	18,7	20,0	16,7	23,0	19,4	26,2
	<b>Intraorbitális kötőszövet / orbita</b>	62,9	66,0	65,8	66,7	60,6	61,9
	<b>Extraorbitális lágyrész / orbita</b>	48,4	56,0	55,7	67,4	48,4	69,0
	<b>Összes izom / összes lágyrész</b>	12,3	13,2	10,3	14,1	12,1	15,5
	<b>Összes kötőszövet / összes lágyrész</b>	50,6	52,0	53,5	53,2	50,2	50,0
	<b>Extraorbitális kötőszövet / extraorbitális lágyrész</b>	26,9	23,3	30,5	29,8	33,2	35,5
	<b>Extraorbitális kötőszövet / összes kötőszövet</b>	16,1	16,3	20,8	21,8	18,1	28,9

**7. Táblázat:** Az intra- és extraorbitális kompartmentek mért térfogatainak és kalkulált hányadosainak mediánja az EOP betegekben a dohányzási szokások szerint csoportosítva (összesen 60 orbita). Minden második oszlopban a szignifikáns proptosist mutató betegek (összesen 26 orbita) adatai külön is szerepelnek.

	<b>JELENLEGI DOHÁNYOSOK (n=32)</b>	<b>EX- DOHÁNYOSOK (n=16)</b>	<b>JELENLEGI ÉS EX- DOHÁNYOSOK EGYÜTT (n=48)</b>
<b>Elszívott cigaretták száma medián (minimum - maximum)</b>	136,636 (7,300-279,773)	191,853 (18,250-620,500)	155,041 (7,300-620,500)
<b>Teljes kötőszövet</b>	0,579**	ns	0,551**
<b>Intraorbitális kötőszövet</b>	0,635**	ns	0,448*
<b>Extraorbitális kötőszövet</b>	ns	0,539	0,278
<b>Teljes izom térfogat</b>	ns	ns	ns
<b>Extraorbitális lágyrész</b>	0,453*	ns	ns
<b>Teljes lágyrész</b>	0,493*	ns	0,467**
<b>Csontos orbita</b>	0,352	ns	0,425*
<b>Intraorbitális kötőszövet /csontos orbita</b>	0,546*	ns	0,280
<b>Teljes izom/teljes lágyrész</b>	ns	-0,509	-0,308
<b>Teljes kötőszövet/teljes lágyrész</b>	0,457*	ns	0,369*
<b>Extraorbitális kötőszövet/extraorbitális lágyrész</b>	ns	0,627*	ns
<b>Extraorbitális kötőszövet/teljes kötőszövet</b>	ns	ns	ns

**8. Táblázat:** Spearman – féle korrelációs koefficiensek a kumulatív dohányzás és a különböző orbitális térfogatok és térfogathányadosok között a jelenlegi és ex-dohányos EOP-betegekben. *n* az orbiták számát jelenti. Szignifikancia: \* $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,0001$ ;  $p < 0,05$ , ha nincs jelezve; NS  $p > 0,05$  (nem szignifikáns)

Amennyiben a kontroll egyének adatait hasonlítjuk össze a dohányzási szokások szerinti felbontásban, nem találunk jelentős eltérést az egyes csoportok között, de a nem dohányos betegek szignifikánsan nagyobb csontos orbita térfogattal bírnak, mint a nem dohányos kontroll társaik ( $26,2 \text{ cm}^3$  ill.  $22,9 \text{ cm}^3$ ,  $p=0,0021$ ).

A kumulatív dohányzás több paraméterrel, főleg a teljes és az intraorbitális kötőszövet térfogatával mutatott szoros összefüggést. Az ex-dohányosokban az elszívott cigaretták száma negatívan korrelált az összizom/teljes lágyrész hányadossal, míg az összizomtérfogata abszolút értéke semmilyen szignifikáns kapcsolatot nem mutatott a dohányzás mértékével (8. táblázat).

#### **4.5. Werner-score**

A NO SPECS rendszer szerint adott pontok összegét használtuk minden orbitára külön-külön a betegség klinikai stádiumának jellemzésére, amely számos paraméterrel mutatott jó korrelációt (teljes izomtérfogata  $r=0,536$ , extraorbitális lágyrész  $r=0,655$ , proptosis  $r=0,544$ ,  $p<0,0001$  mindhárom esetben). A Werner-score nem mutatott számottevő eltérést a különböző dohányzási csoportok között és nem korrelált a kumulatív dohányzással. A jobb és a bal szem értékei egymással szoros összefüggést mutattak ( $r=0,976$ ,  $p<0,0001$ ).

Az összes mérést tekintve az intraobserver egyezés  $0,961$ -nek, az intraobserver egyezés  $0,897$ -nek adódott.

#### **4.6. $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA SPECT vizsgálat eredménye**

9/14 betegben a T2 relaxációs idő mérése alapján nem találtunk izomérintettséget, 5/14 betegben az egyes orbiták MRI-score-ja pedig 1 vagy annál nagyobb érték volt. Az orbita CPS/ agy CPS hányados az MRI-vel aktív orbitákban  $8,30 \pm 2,08$ , az inaktívokban  $6,40 \pm 1,17$  volt ( $p = 0,005$ ) volt. Az ugyanazon beteg jobb és bal orbitájában mért orbita CPS/ agy CPS hányados nem különbözött szignifikánsan sem az aktív, sem az inaktív csoportban ( $p <$

---

0,05). A  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-val készült SPECT felvételek vizuális értékelésekor az MRI-vel aktivitást mutató izmok jól felismerhetők voltak. Egy olyan beteg esetében, akinél a két orbita aktivitása eltérőnek bizonyult,  $^{111}\text{In}$ -octreotiddal is elvégeztük a vizsgálatot; a két orbita dúsításának különbsége mindkét alkalmazott radiofarmakonnal felismerhető volt.

---

## 5. MEGBESZÉLÉS, KÖVETKEZTETÉSEK

### **5.1 Extraoculáris izmok**

Endocrin ophthalmopathiában a külső szemizmok érintettsége meglehetősen szembetűnő. A rectus izmok morfológiai és funkcionális állapotának megítélése különböző képalkotó eljárásokkal már régóta kutatások tárgyát képezi, hiszen a fizikális és a szokásos szemészeti vizsgálat számára az izmok közvetlenül nem hozzáférhetők.

Az A- és B-módú ultrahanggal mért izomvastagságok pontosságáról a vélemények eltérőek, de egy általánosan elfogadott álláspont szerint ezek az adatok sokszor nem tájékoztatnak megfelelően az izmok valódi méretéről. Munkacsoportunk korábban azt találta, hogy egy bizonyos átmérő felett az UH minden esetben megbízhatatlannak bizonyult az izomvastagság megítélésében (Nagy 2000).

A CT képes a teljes szemüreg tartalmának jó felbontású leképezésére akkor is, ha a szemizmok funkciója már beszűkült. A képeken az egyes struktúrák területe direkt módon is megmérhető. Az 1980-as évek közepétől több közlemény látott napvilágot, melyek egy vagy több rectus izom átmérőjét korreláltatták az exophthalmus ill. az aktivitás mértékével. Hallin és Feldon egy, a nervus opticus síkjában készült axialis CT képen mérte meg a musculus rectus medialis területét, és szoros összefüggést talált ezen érték és a proptosis foka valamint az egyenes szemizmok ösztérfogata között. Nyilvánvalóan csak fenntartással lehet véleményezni a szemüregi folyamatokat egyetlen izmon végzett mérés alapján. Jóllehet valóban a m. rectus medialis a leggyakrabban érintett izom csaknem minden nagy esetszámú tanulmányban, előfordul, hogy más szemizmok megvastagodása dominál; ritkán a medialis szemizom megkímélt is lehet. Forbes és mtsai fantomon végzett mérések alapján már korábban bizonyították, hogy az egyes CT szeleteken mért területek összegének és a szeletvastagság szorzataként kalkulált térfogat nagyon jól közelíti a valós térfogatot. Ugyancsak ez a munkacsoport elsőként határozott meg normál értékeket az orbita

---

neuromuscularis és zsírkompartimentjének térfogatára. Ozgen és Ariyurek 200 orbitában végzett mérés alapján publikálta a rectus izmok rövidebb átmérőinek és a n. opticus vastagságának normál értékeit. Sajnálatos módon (a módszer természetéből eredően) nem végezhetek vizsgálatot a sagittalis síkban, amely a felső és alsó rectus izom ábrázolására lenne a legmegfelelőbb.

Az MRI-t csak az utóbbi időben kezdték el experimentálisan alkalmazni térfogatmérésre EOP-ban. Firbank és Coulthard egy számítógépes segédprogramról számoltak be, mely a kézi körülrajzolást lett volna hivatott kiváltani, de módszerük a betegek csak mintegy negyedében volt használható (Firbank 2000). Ugyanez a munkacsoport biztató eredményekről tudósít 3D adatfelvételi technikán alapuló automatikus mérések esetén, kiemelve ezek megbízhatóságát és a manuális körülrajzoláshoz képest kisebb időigényét, ez a módszer azonban speciális hardvert igényel (Firbank 2001).

Munkánk során az orbitákat a tér mindhárom síkjában leképeztük. Az izomtérfogatok meghatározásánál az axialis képeken végzett területméréseket vettük alapul. Ennek oka az, hogy tapasztalatunk szerint sagittalis síkban a medialis és lateralis szemizmok nem értékelhetők, másrészt coronalis síkú leképezésnél az orbita apexénél a nagyarányú torzítás (konvergáló izmok), ventralisan pedig a szemizmok folyamatos átmenete a bulbuson való inas tapadásba jelent nehézséget. Az orbiták leegyszerűsítve olyan kúpoknak képzelhetők el, melynek alapja ventrálisan a külvilág felé néz, tengelye pedig a sagittalis síkkal hegyesszöget zár be. Könnyen belátható, hogy a kúp palástja mentén lefutó rectus izmok leképezése során, történjen az bármely síkban is, legalább két izom csak bizonyos torzítással ábrázolható. A n. opticus síkjával párhuzamos axialis felvételek ideálisak a medialis és lateralis szemizmokhoz, de nem ábrázolhatják az alsó és felső rectus izmot torzításmentesen. Ugyanígy a látóideggel párhuzamos (tehát nem mediosagittalis, hanem kissé ferde-) sagittalis képeken kitűnően végigkövethetjük a rectus superiort és inferiort, de alig látjuk a medialis és lateralis izmokat. Coronalis síkban, ha az a mediosagittalis síkra merőleges, a mediális szemizmokon kívül

---

minden rectus izom kissé ferdén kerül leképezésre (mint egy ferdén elvágott rúd szalámi). Egyes vizsgálók az irodalomban a két orbitát külön-külön ábrázolják ferde coronalis síkban, ami nem a mediasagittalis síkra, hanem a n.opticusra merőleges; ekkor mind a négy rectus izom többé-kevésbé torzul. A fenti megfigyelések alapján elkerülhetünk bizonyos tévedéseket: az irodalomban leírt „normál” értékeknek nyilvánvalóan csak az ott megadott beállítási síkban van valóságalapjuk, tehát mi is csak azonos paraméterek mellett alkalmazhatjuk azokat saját beteganyagunkra; továbbá vigyáznunk kell, hogy egy adott beteg kontroll MR vizsgálatait mindig szigorúan azonos síkban végezzük, a mért paraméterek összehasonlításával csak így remélhető kis változások felismerése.

Vizsgálataink során száztíz orbitából 440 szemizom térfogatát és egyéb paramétereit értékeltük és vetettük össze egymással. Amennyiben a normál csoportban mért értékek 90 percentilisét vesszük határértéknek, akkor a leggyakrabban duzzadt izom betegeink körében a m. rectus superior volt, melyet sorrendben a rectus medialis és inferior követtek. A korábban elvégzett tanulmányok korántsem egységesek abban a tekintetben, hogy az EOP mely izmo(ka)t érinti leggyakrabban, hiszen a lateralis egyenes szemizmon kívül mindhárom rectus került már első helyre gyakoriságban (Burch, 1993). Talán az egyetlen közös pont a publikációkban a RL izom relatív ritka érintettsége. Fontos megjegyezni, hogy a legnagyobb térfogatú izom (RI) nem feltétlenül a leggyakrabban gyulladt is (RS).

Mivel az akut gyulladás eltűnte után az izmok térfogata nem vagy alig csökken, ezért a proptosis mint tünet sokáig perzisztálhat. Ebben az esetben a betegség további regresszióját már nem az oedema eltűnése jelenti (hiszen ez már nincs is jelen), hanem a térfogat csökkenése. Vagyis a betegek MR utánkövetése során nem csak a T2 relaxációs idő mérésére kell koncentrálni, hanem az izomtérfogatokat is meg kell határoznunk. Az általunk alkalmazott módszer a felületek szeletről szeletre való mérésével nyilvánvalóan nehézkes, és nem használható a napi rutinban. Rengeteg idő takarítható meg olyan, egyszerűen megmérhető izomparaméterek használatával, amelyek jó közelítéssel becsülik meg az



izomtérfogatot. A munkacsoportunk által vizsgált coronalis keresztmetszeti terület használata különösen szerencsés választásnak tűnik, mert segítségével egyetlen képen mind a nyolc rectus térfogataról információt nyerhetünk. A szemizmok lefutásából adódó térbeli torzítások elkerülése érdekében olyan szeletet választottunk, ahol az izmok keresztmetszete még nem számottevően torzult. Ebből a szempontból ideális a bulbus hátsó pólusa mögött 9 mm-rel fekvő coronalis sík. Az itt mért keresztmetszeti izomterületek jó korrelációt mutattak az izomtérfogattal a három leggyakrabban duzzadt szemizomban, függetlenül attól, hogy az említett sík az izmokat valóban azok legnagyobb vastagságánál metszette vagy sem. A legnagyobb izomátmérő ( $D_{max}$ ) adataink alapján a lateralis és medialis rectusban alkalmas a volumen megbecslésére. Az egyszerűség kedvéért azt mondhatjuk, hogy a RS, RM és RI izmok esetén a coronalis síkban mért keresztmetszeti terület, a RL izomban pedig az axialis síkban mért legnagyobb vastagság alkalmas a térfogatváltozások megítélésére a betegek követése során.

Amennyiben a vizsgáló további időt kíván megtakarítani, a keresztmetszeti területek helyett alternatívaként az RS, RM és RI izomban a coronalis síkban mért hosszú és rövid átmérőt is alkalmazhatjuk erre a célra. Egyetlen átmérő használata nem javasolt, mivel nem tűnik elég szenzitívnek a változások követésére. Ennek oka valószínűleg az, hogy EOP betegekben az izmok keresztmetszeti képe ellipszishez hasonló, amelynek területe csak a két átmérő együttes ismerete alapján számítható ki. Ezt a tényt a mért és kalkulált területek ( $T_{mért}$  és  $T_{számolt}$ ) erős korrelációja is alátámasztja. A két paraméter közti jelentősen gyengébb összefüggés oka a kontrollcsoportban az, hogy a nem duzzadt izmok keresztmetszete sokszor nem ellipszis, hanem szabálytalan, esetleg sarló alakú, melynek területe két átmérő mérésével nem adható meg.

Nyitott kérdés, hogy a terápia során bekövetkező változás az izmok alakjában és keresztmetszetében (pl. hegesedés miatt), illetve az esetleges rövidülés mennyiben befolyásolja a fenti összefüggéseket. Ennek megválaszolására további hosszútávú követéses

---

vizsgálatok szükségesek. Az is ismert, hogy az izmok térfogata alapján nem lehet következtetni azok funkcionális állapotára. Mégis, az izomvolumenek időbeni követése MRI-vel értékes eszköznnek tűnik az EOP betegek állapotának felmérésében.

## **5.2 Eltérések a proptosis csoportban**

Az exophthalmus mértéke a normál populációban számos tényezőtől függ, többek között az etnikai hovatartozástól és a mérési technikától. Munkánk során azt kívántuk megtudni, hogy mely intra- és/vagy extraorbitális kompartment(ek) térfogatváltozása vezet az EOP-ra többé-kevésbé jellemző proptosishoz. Ennek érdekében a betegek közül kiválasztottuk azokat, akiknek szignifikáns exophthalmusuk volt, és mint proptosis csoportot külön is elemeztük az adataikat. A határt a kontroll csoportban mért értékek 90 percentilise képezte. Összesen 15 beteg 26 szemén mértünk számottevő proptosist, vagyis négy betegnek csak az egyik szemén volt szignifikáns ez a tünet. Ezen négy beteg közül kettőben a másik orbitán mért exophthalmus éppen 20,5 mm, vagyis a határérték volt, de definíció szerint ezek a szemek nem kerültek be a proptosis csoportba. A másik két beteg esetén valódi egyoldali proptosist találtunk, melynek hátterében térfoglaló tumoros folyamat vagy gyulladással pseudotumor nem volt kimutatható.

A proptosis csoport számos paraméter tekintetében kifejezettebb eltérést mutatott a normál egyénektől, mint a teljes beteg csoport. Ennek megfelelően a teljes izomtér fogat 63%-kal, az extraorbitális lágyrésztér fogat 79%-kal, az extraorbitális kötőszövet térfogata pedig 82%-kal volt nagyobb ezekben a betegekben, mint a kontrollokban. Mivel a csontos szemüreg volumene nem különbözött számottevően, az orbitát a nevezőben tartalmazó képzett térfogathányadosok is hasonló eltérést mutattak.

A betegek összehasonlítása szignifikáns proptosissal és anélkül azt mutatja, hogy a jelentős exophthalmusú páciensek számos térfogata, így a teljes izom és a teljes kötőszöveti térfogat nagyobb, mint nem proptosisos társaiké. Ez arra utal, hogy az exophthalmus

---

kialakulásában mind az izom, mind a kötőszövet térfogatbeli növekedése szerepet játszik, jóllehet az izomtér fogat nem mutatott szoros korrelációt a proptosis mértékével.

A betegekben mért extraorbitális kötőszövet jóval kifejezettebb eltérést mutatott a kontrollokhöz képest, mint az intraorbitális kötőszövet. A szemüreg határain belül pedig százalékosan az izomtér fogat növekedése dominált a kötőszöveti térfogat változása felett. Ennek ellenére az abszolút térfogatváltozást illetően nem volt lényeges különbség az izom és a szemüregi kötőszövet között, hiszen ez utóbbi térfogata csaknem négyszerese külső szemizmok össztérfogatának. Ezek alapján újra csak arra következtethetünk, hogy az EOP során bekövetkező térfogattöbblet egyaránt érinti az izmokat és a kötőszövetet. Mivel a szemüreg zárt tér, és a rectus izmok helyzete viszonylag rögzített, ezért az intraorbitális zsíros kötőszövet az, ami előrefelé az extraorbitális kompartment irányába domborodva tolja maga előtt a szemgolyót. Ezt a feltételezést tovább erősítik azok a változások, amelyeket az extraorbitális / teljes kötőszöveti hányadosban ill. az extraorbitális kötőszövet / extraorbitális lágyrész térfogatarányban figyeltünk meg. Ezen kívül az extraorbitális és a teljes lágyrész térfogatok erősebb korrelációt mutattak a proptosisnál mint bármely izomtér fogat.

Egyes vélemények szerint (Just 1991) a retrobulbáris zsírszövet mennyiségi növekedése és nem oedemája szerepel fontos faktorként a proptosisban. Erre bizonyíték lenne az a tény, hogy steroid- vagy sugárterápia után az exophthalmus sokszor nem csökken lényegesen. Pauleit és munkatársai azonban 5/38 betegben speciális zsírszuppressziós szekvenciával az orbita kötőszövetében magasabb T2 relaxációs időt mértek, amelyből az következik, hogy a betegeknek legalábbis egy részében kötőszöveti oedema is jelen van, aminek megfelelő kezelés hatására csökkennie kell. A kérdés megválaszolása további histopathológiai vizsgálattal kiegészített tanulmány(oka)t igényel. Egy lépés lehet ebbe az irányba a mágneses rezonancia spektroszkópia (MRS) bevetése, amivel megfelelő kalibrálás után meg lehet mérni például a szemüreg chondroitin-szulfát koncentrációját. Ohtsuka és

---

Hashimoto 23 EOP-os beteg MRS vizsgálata során a retrobulbáris kötőszövetben magasabb chondroitin-szulfát koncentrációt talált, mint az egészséges kontroll csoportban.

Növekvő mértékű proptosis esetén a kötőszövet aránya az extraorbitális lágyrészben csökken. Ennek oka nyilvánvalóan az, hogy növekvő exophthalmus esetén mind nagyobb mértékben válik extraorbitális helyzetűvé a bulbus ill. a rectus izmok tapadása, vagyis a kötőszövet relatív mennyisége csökken, jóllehet abszolút volumene növekszik. Akut gyulladás esetén a könnymirigy ill. a szemhéj oedemás duzzanata szintén szerepet játszhat.

A kontroll egyének és a nem szignifikáns proptosisú betegek között lényeges eltéréseket figyeltünk meg. Egyrészt egy abszolút értékben kicsi, mégis szignifikáns különbség volt az extraorbitális térben a lágyrész és a kötőszövet térfogatában a betegek javára. Másrészt szinte semmilyen különbséget nem észleltünk a szemüregen belüli zsíros kötőszövet és a külső szemizmok térfogatában. Ezek alapján felmerül a kérdés, hogy enyhe, számottevő proptosisal nem járó esetekben a gyulladásos folyamat esetleg az extraorbitális térre korlátozódik, ill. ebben a kompartmentben jóval kifejezettebb, mint a szemüregen belül. A könnymirigy akut gyulladásos duzzanata mint lehetséges ok ebben az esetben sem zárható ki, de ennek a szervnek a térfogatváltozásait nem elemeztük. Egy másik lehetséges okfejtés szerint a talált eltérések krónikus gyulladás maradványtüneteként értékelendők, ahol is az extraorbitális régiók érintettsége még megmaradt, míg a szemüregen belüli lágyrészek már visszanyerték eredeti volumenüket.

### **5.3 Eltérések a dohányzási alcsoportokban**

A tanulmány tervezésekor feltételeztük, hogy a dohányzás valamiféle hatással lehet egy vagy több orbita-kompartmentre ill. lágyrészalkotóra, vagy esetleg befolyásolhatja ezek egymáshoz viszonyított arányát az EOP betegekben. A dohányzási anamnesisre vonatkozó kérdéssort a betegeknek nem a vizsgálat idején adtuk oda, hanem otthonukba küldtük el, ezzel is időt hagyva a lehető legpontosabb válaszadásra. Mivel a kontrollcsoportba az egyének

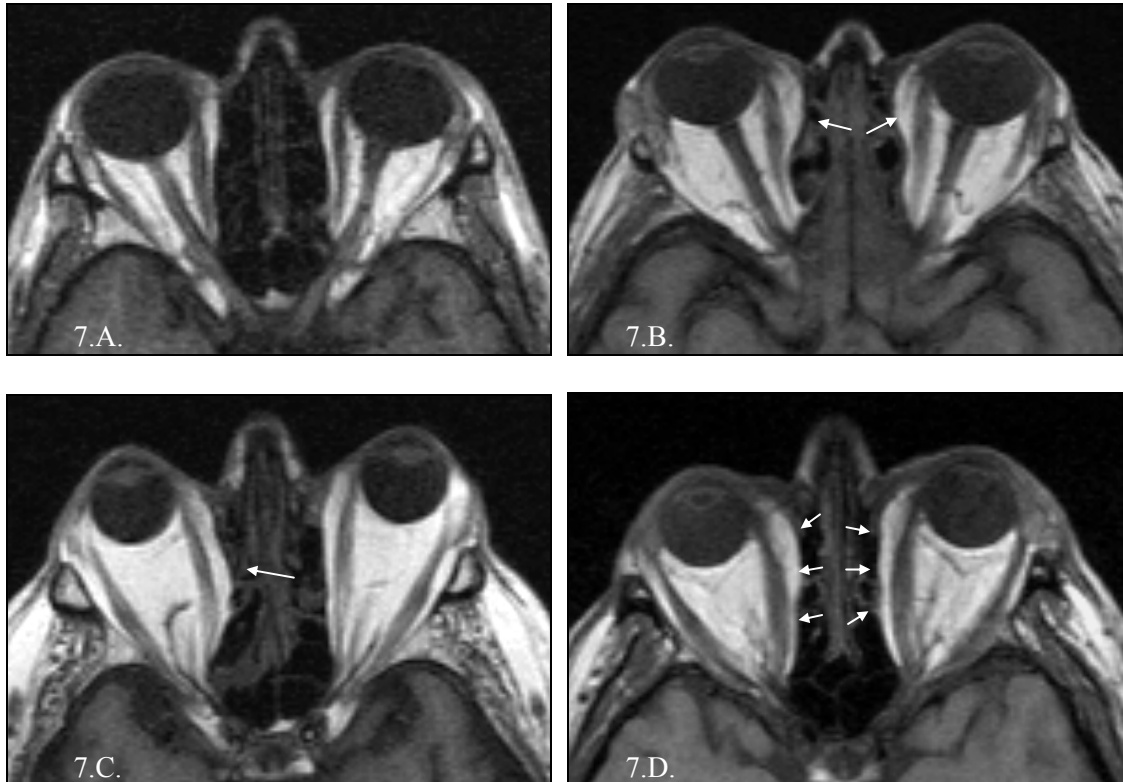
---

retrospektív úton, gondos válogatás után kerültek be, számukra szintén postai úton juttattuk el a kérdőívet.

Vizsgálataink talán legérdekesebb eredményeként a nem dohányzó EOP betegek csontos orbita térfogatát egyértelműen nagyobbak találtuk, mint a jelenlegi és ex-dohányos betegeké. Emellett a teljes izom és teljes kötőszöveti térfogat nem mutatott lényeges eltérést a csoportokban. Meg kell jegyezni, hogy bár az egyes alcsoportokban vizsgált orbiták száma relatíve alacsony volt, a statisztikai próbák mégis erősen szignifikáns eltérést igazoltak a fenti összefüggésekben.

A szemüreg volumene nem különbözött szignifikánsan a proptosisos betegek dohányzási alcsoportjaiban, és ugyanígy nem volt lényegi eltérés a proptosisos ill. nem proptosisos nem dohányos betegek között. Ha ezeket az adatokat nagyobb beteganyagon végzett vizsgálatok is megerősítik, valószínűleg újabb lehetséges magyarázatot szolgáltatnak a dohányzás szerepére az EOP pathomechanizmusában. A fenti összefüggések azt sugallják, hogy a nem dohányos EOP betegekben a nagyobb orbita térfogat miatt nagyobb mértékű izom- ill. kötőszöveti térfogatnövekedésre van szükség ahhoz, hogy proptosis alakuljon ki. Nishida szerint 1 mm exophthalmus kialakulásához átlagosan  $0,92 \text{ cm}^3$ -rel kell nőnie az intraorbitális lágyrésztérfogatnak. Balázs mérése szerint az Olivari-féle orbitalis lipectomia során minden  $1 \text{ cm}^3$  eltávolított kötőszövet 1 mm-rel csökkenti az exophthalmust az operált oldalon (Balázs E., Nagy E. személyes közlés). Adataink alapján a nem dohányosok szemürege átlagosan  $3 \text{ cm}^3$ -rel nagyobb űrtartalmú, mint dohányos társaiké, és ez elméletileg több mint 3 mm-nyi proptosisnak megfelelő lágyrésztöbblet kialakulását teszi lehetővé tünetek nélkül. Ezt támasztja alá az a tény is, hogy az intraorbitális kötőszövet/csontos orbita térfogathányados alacsonyabb a nem dohányosokban, jóllehet a teljes lágyrésztérfogat nagyobb ebben a betegcsoportban. A proptosis csoportban már nem látunk különbséget a dohányzási alcsoportok csontos orbita térfogataiban, melynek oka a betegséggel járó emelkedett lágyrésztérfogat lehet. Előrehaladott EOP-ban gyakran megfigyelt tény, hogy a

csontos szemüreg papírvékony medialis fala mint locus minoris valószínűleg a nagyobb lágyszívolumenből eredő nyomás hatására a középvonal felé domborodik, így növelve az orbita térfogatát és csökkentve az exophthalmust (7.ábra).



**7. ábra:** Példák a medialis orbitafal (lamina papyracea) bedomborodására nagyfokú térfogatnövekedéssel járó EOP-ban. Klinikailag nyugalomban EOP beteg normális izomátmérőkkel és zsírtérfogattal (A). Kisfokú (B) és kifejezett (C) fokális valamint diffúz (D) benyomat a szemüreg medialis falán krónikus EOP-ban (nyilak), mely végső soron az orbita térfogatának növekedését eredményezi

A kontroll csoport adatait a dohányzási szokások szerint elemezve azt találtuk, hogy ezekben az alcsoportokban nincs számottevő eltérés a szemüreg térfogatában, a nem dohányos betegek viszont szignifikánsan nagyobb orbita volumennel bírnak, mint a nem dohányos kontrollok. Ebből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a nem dohányzás ténye önmagában nem elegendő a nagyobb orbitatérfogat kialakulásához, hanem az EOP során lezajló gyulladás az, amely egyelőre nem tisztázott módon emeli a szemüreg térfogatát,

---

késleltetve vagy esetleg megakadályozva súlyosabb szemtünetek kialakulását a nem dohányzókon.

Vizsgálataink során az MRI időpontjáig elszívott cigaretták számával becsültük meg a dohányzás súlyosságát. A jelenlegi dohányosokban a kumulatív dohányzás jól korrelált az intraorbitális zsíros kötőszövet térfogatával. Mivel ez a kompartment a csontos szemüreg térfogatának mintegy 60%-át teszi ki, a teljes kötőszövet és teljes lágyszövet térfogat is hasonló irányú változást mutatott. Ez az adat alátámasztja azokat a kutatási eredményeket, amelyek a dohányzás által stimulált adipogenesis szerepéről szólnak EOP-ban, jóllehet hagyományos MR vizsgálattal nem lehetséges elkülöníteni egymástól a valódi sejtszaporulat okozta térfogatnövekedést az oedemás duzzanattól.

Az ex-dohányos betegekben az extraorbitális kötőszövet volumene korrelált a kumulatív dohányzással, míg az extraorbitális lágyszövet térfogat nem mutatott ilyen összefüggést. Egyelőre nem világos, hogy a jelenlegi dohányosok körében miért nem befolyásolja az elszívott cigaretták száma az extraorbitális térfogat változásait. Az ex-dohányos betegcsoportban valószínűleg az intraorbitális zsíros kötőszövet térfogatnövekedése okozza az izom/teljes lágyszövet térfogathányados relatív csökkenését és negatív korrelációját a dohányzás súlyosságával. Emellett a dohányzás izmokra gyakorolt direkt hatását, például fibroticus hegesedést a betegség késői szakaszában szintén nem lehet kizárni, hiszen a dohányzási anamnesissel rendelkező betegekben a teljes izom térfogat abszolút értelemben is elmarad a nem dohányzó betegekben mért értéktől.

#### **5.4 Werner-score**

A Werner-score az extraorbitális lágyszövet térfogattal, a proptosiszal és a teljes izom térfogattal mutatott 0,5 feletti korrelációs koefficiens. Ezek alapján azt mondhatjuk, hogy ez az általánosan elterjedt klinikai pontrendszer leginkább a fenti adatokról nyújt tájékoztatást és vajmi kevés információtartalommal bír az intraorbitális ill. a teljes kötőszöveti volumennel

kapcsolatban, jóllehet ezek a kompartmentek adják a szemüreg lágyrészeinek nagyobb hányadát. Bár a dohányzási csoportok között jelentős különbséget mértünk számos térfogat és térfogathányados tekintetében, a Werner-score nem mutatott szignifikáns eltérést a dohányzási szokások szerint. Ez további érv amellet, hogy a score alapján nem következtethetünk az orbitában bekövetkező térfogatváltozások mértékére. Az azonos betegen jobb és bal oldalon felvett pontértékek szoros korrelációja a szemek egyidejű, nagyjából egyforma mértékű érintettségére utal, amit a térfogatmérések szintén megerősítettek.

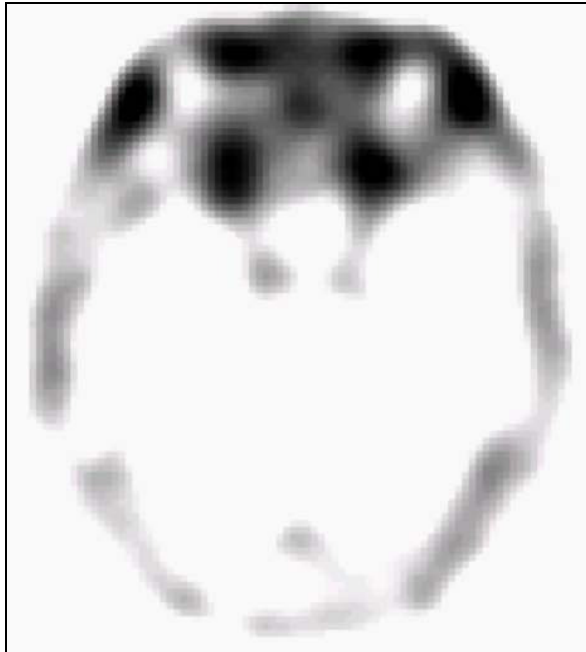
### **5.5 $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA SPECT és az MRI összehasonlítása**

A jelenleg rendelkezésre álló képalkotó eljárások közül az MRI-t használják széles körben a gyulladásos folyamat aktivitásának megítélésére EOP-ban. A radioaktív izotóppal jelölt somatostatin analógokkal végzett receptor scintigraphia, melyek közül legelterjedtebb az  $^{111}\text{In}$ -octreotiddal végzett SPECT vizsgálat (Octreoscan) alkalmas a folyamat aktivitásának megítélésére, és a tervezett immunosuppresszív kezelés várható hatásának megítélésében 90% körüli pozitív ill. 100%-os negatív prediktív értékű (Kahaly 1995, Krassas 1995, Gerding 1999). Jelentős költségük és a korlátozott térbeli felbontás miatt a beteg állapotának követésére ezek az eljárások azonban csak korlátozottan alkalmasak (Krassas 1999), használatuk Európában csak egyes német és osztrák centrumban történik rutinszerűen. Egy olcsóbb, az octreotidhoz hasonló szenzitivitású radiofarmakon nyilvánvalóan kiválthatná az aktivitás megítélését célzó orbita MR vizsgálatok egy részét.

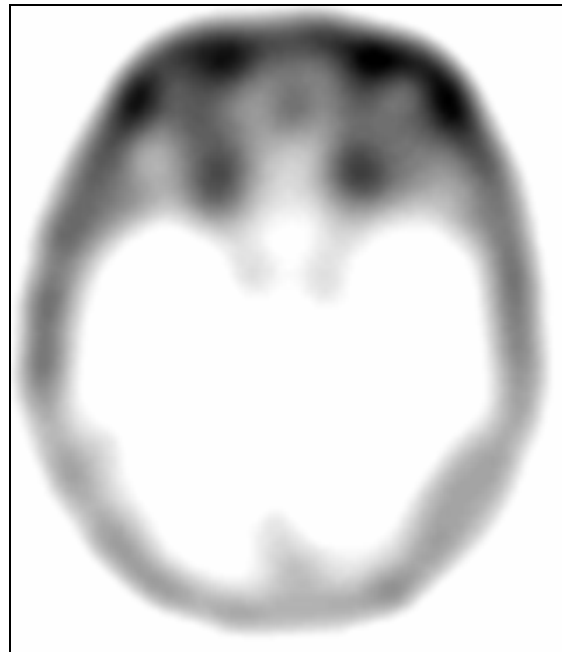
Az EOP diagnosztikájában korábban már kipróbáltak más izotópokat is. Konuk és török szerzőtársai gallium-67- citráttal, mely gyulladásokban aspecifikusan halmozódik fel, magasabb aktivitást detektáltak az aktív EOP-s betegek orbitájában mint inaktív betegség esetén vagy a kontrollcsoportban. Durak és mtsai  $^{99m}\text{Tc}$ -mal jelöltek humán immunglobulin G-t és ezt adták be intravénásan 23 betegnek. Az így mért aktivitások sok esetben a klinikai tünetek hiányában is magasabbak voltak a normál értékeknél, de klinikai aktivitás esetén



mindig emelkedett szintet detektáltak (Durak 2000). Ez a módszer viszonylag költségkímélő, de a humán eredetű immunglobulin készítmény diagnosztikus adása esetén a várható haszonnal szemben áll a fertőző betegségek átvitelének minimális, de mégsem kizárható kockázata.



8.A.



8.B.



8.C.

**8. ábra:** SPECT vizsgálat aktív EOP-ban  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-val (A) ill.  $^{111}\text{In}$ -mal jelölt octreotiddal (B). Mindkét módszerrel az orbiták és a szemhéj területén fokozott dúsulás detektálható. A két kép vizuális információtartalma gyakorlatilag azonos. A (C) ábrán a megfelelő axialis T1-súlyozott MR felvétel látható.

---

Az általunk elméleti megfontolások alapján választott  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA a fokozottan kapillarizált, gyulladással helyeken mutat körülírtan nagyobb dúsulást. Ennek oka az, hogy a vegyület a megnövekedett érfal-permeabilitás miatt az érpályát elhagyva megjelenik az interstitiumban, ahol gyulladás esetén az ott jelen levő polipeptidekhez kötődik.

Eredményeink szerint a  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA SPECT mind az aktivitás súlyosságának numerikus jellemzésére (orbita CPS/ agy CPS hányados), mind leképezésre alkalmasnak bizonyult. Hasonlóan más scintigráphiás eljárásokhoz, a gyenge térbeli felbontása miatt a vizsgálatot MRI-vel kell kiegészítenünk, amennyiben az izmok méretének megadása szükséges. Ugyanakkor a vizsgálat relatíve alacsony költséggel, az  $^{111}\text{In}$ -octreotid árának töredékéért tájékoztat a betegség aktivitásáról (8. ábra).

A módszer gyors, alacsony sugárterheléssel jár, és a kiértékelése egyszerű. Az eddig vizsgált betegek kis száma csak tájékoztató jellegű következtetések levonására ad lehetőséget; feltételezhető azonban, hogy a módszer szenzitivitása és specificitása a  $^{111}\text{In}$ -octreotidéval azonos vagy ahhoz közeli. Ez azokat a korábbi kutatási eredményeket látszik megerősíteni, melyek az Octreoscan hatásmechanizmusában a specifikus receptorkötődés mellett más mechanizmusok, elsősorban a helyi gyulladás okozta vérbőség, pangás szerepéről szólnak (Kahaly 1998a, Krassas 1999, Gerding 1999, Kahaly 2001). További, nagyobb beteganyagban végzett vizsgálat tisztázhatja a  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA SPECT vizsgálat helyét az EOP diagnosztikájára és követésére használt képalkotó vizsgálatok között.

---

## 6. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Az EOP betegek követése során MRI-vel a folyamat aktivitásának T2 relaxációs idő mérésén alapuló megítélése mellett az egyes orbita komponensek, különösen a külső szemizmok térfogatának meghatározása is szükséges.
2. MRI-vel végzett volumetriás mérések alapján normál értéket adtunk meg az orbita lágyrészeire és a csontos szemüreg térfogatára, valamint számos egyéb külső szemizom-paraméterre.
3. A külső szemizmok volumene jól korrelál és így a betegkövetésben helyettesíthető egy megfelelően kiválasztott coronalis síkban mért keresztmetszeti izomterülettel a m. rectus superior, inferior és medialis esetén. Ugyanerre a célra a m. rectus lateralisban az axialis síkban mért legnagyobb átmérő használható.
4. Az EOP által leggyakrabban érintett szemizmokban a keresztmetszeti terület mérése kiváltható az axialisán mért hosszú és rövid izomátmérővel. Egyetlen átmérő alapján általában véve nem lehet a volumenre következtetni, és ez a paraméter a betegek követésében sem megbízható.
5. Térfogatmérésekkel először igazoltuk, hogy a proptosis kialakulásában az orbita zsíros kötőszövetének duzzanata és a külső szemizmok megvastagodása, jóllehet eltérő mértékben, de egyaránt szerepet játszik,
6. A nem dohányos EOP betegekben a csontos szemüreg térfogata nagyobb, mint a dohányos betegekben vagy a nem dohányos kontroll egyéneknél. A nagyobb orbita volumen a nem dohányzó betegekben protektív hatású lehet a kifejezett exophthalmus és más súlyos tünetek kialakulása ellen.
7. A jelenlegi- és ex-dohányos EOP betegekben a dohányzás súlyossága korrelál az intraorbitális zsíros kötőszövet térfogatával. A kumulatív dohányzás nem áll arányban a rectus izmok térfogatának változásával.

8. Enyhe, szignifikáns exophthalmussal nem járó EOP esetén a folyamat az extraorbitális kompartmentre korlátozódik, ill. itt kifejezettebb.
9. A NO SPECS kritériumok alapján klinikailag felvehető Werner-score nem nyújt érdemi információt az orbitában lezajló térfogatváltozásokról.
10. A  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA SPECT-tel mért aktivitás jól korrelál az MRI-vel mért oedemás izomduzzanattal, így ez a módszer alkalmasnak tűnik EOP-ban a folyamat aktivitásának meghatározására ill. a jóval drágább és nagyobb sugárterheléssel járó Octreotid scintigraphia kiváltására.

---

**IRODALOM**

Abramoff MD, Van Gils AP, Jansen GH, Mourits MP. MRI dynamic color mapping: a new quantitative technique for imaging soft tissue motion in the orbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41(11):3256-60 (2000)

Alp MN, Ozgen A, Can I, Cakar P, Gunalp I. Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Graves' disease with computed tomographic correlation. *Br J Ophthalmol* 84: 1027-1030 (2000)

Bettman JW, Fellows V, Chao P. The effect of cigarette smoking on the intraocular circulation. *Arch Ophthalmol* 59:481-488. (1958)

Birchall D, Goodall KL, Noble JL, Jackson A. Graves ophthalmopathy: intracranial fat prolapse on CT images as an indicator of optic nerve compression. *Radiology* 200(1):123-7 (1996)

Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: Current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 14:747-793 (1993)

Burggasser G., Hurlt I., Hauff W. és mtsai: Orbital Scintigraphy with the Somatostatin Receptor Tracer Technetium –99m P829 in Patients with Graves' Disease. *Eur J Nucl Med* 29 Suppl. 1. 331 (2002)

Burggasser G., Traub T., Hurlt I. és mtsai: Comparative Orbital Scintigraphy with Indium-111-DOTA-Lanreotide and Indium-111-DOTA-Tyr3-Octreotide in Patients with Graves' Disease. *Eur J Nucl Med* 29 Suppl. 1. 332 (2002)

Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, Melander A. Influence of cigarette smoking on goiter formation, thyroglobulin and thyroid hormone levels in women. *J Clin Endocrinol Metab* 58: 615-618. (1984)

Costabel U, Bross KJ, Reuter C, Rühle K-H, Matthys H. Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers. A phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. *Chest* 90:39-44. (1986)

Crisp M, Starkey KJ, Lane C, Ham J, Ludgate M: Adipogenesis in thyroid eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 3249-3255 (2000)

Delint PJ, Mourits MP, Kerlen CH, Scheenloop JJ, Wittebol-Post D. B-scan ultrasonography in Graves' orbitopathy. *Docum Ophthalmol* 85:1-4 (1993)

Durak H, Soylev M, Durak I, Degirmenci B, Capa Kaya G, Uysal B. Tc-99m polyclonal human immunoglobulin G imaging in Graves' ophthalmopathy. *Clin Nucl Med* 25(9):704-7 (2000)

Elgood C. (ed) *Medicine in Persia*. Hoeber, New York, pp 54-55 (1934)

Ericsson U-B, Lindgärde F. Effects of cigarette smoking on thyroid function, the prevalence of goiter, thyreotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *J Intern Med* 229:67-71. (1991)

- Ettl A, Kramer J, Daxer A, Koornneef L. High-resolution magnetic resonance imaging of the normal extraocular musculature. *Eye* 11:793-797 (1997)
- Farid NR, Frecker M. Immunogenetics of Graves' ophthalmopathy. In: Wall JR, How J (eds) *Graves' ophthalmopathy*. Blackwell Press, Cambridge, pp 47-61. (1990)
- Firbank MJ, Coulthard A. Evaluation of a technique for estimation of extraocular muscle volume using 2D MRI. *Br J Radiol* 73:1282-1289 (2000)
- Firbank MJ, Harrison RM, Williams ED, Coulthard A. Measuring extraocular muscle volume using dynamic contours. *Magn Reson Imaging* 19:257-265 (2001)
- Forbes G, Gehring DG, Gorman CA, Brennan MD, Jackson IT. Volume measurements of normal orbital structures by computed tomographic analysis. *Am J Roentgenol* 145:149-154 (1985)
- Frecker M, Stenszky V, Balazs C, Kozma L, Kraszits E, Farid NR. Genetic factors in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 25: 479-485. (1986)
- Gentry LR. Anatomy of the orbit. *Neuroimaging Clin N Am* 8:171-194 (1998)
- Gerding MN, van der Zant FM, van Royen EA, Koornneef L, Krenning EP, Wiersinga WM, Prummel MF. Octreotide-scintigraphy is a disease-activity parameter in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50:373-379 (1999)
- Given-Wilson R, Pope RM, Michell MJ, Cannon R, McGregor AM. The use of real-time orbital ultrasound in Graves' ophthalmopathy: a comparison with computed tomography. *Br J Radiol* 62(740):705-9 (1989)
- Gorman CA: The measurement of change in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 6(8), 539-43, (1998)
- Hallin ES, Feldon SE. Graves' ophthalmopathy: I. Simple CT estimates of extraocular muscle volume. *Br J Ophthalmol* 72:674-677 (1988)
- Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 325:599-605. (1991)
- Hegedüs L, Karstrup S, Veiergang D, Jacobsen B, Skovsted L, Feldt-Rasmussen U. High frequency of goiter in smokers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 22:287-292. (1985)
- Heufelder AE. Involvement of the orbital fibroblast and TSH receptor in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 5,:331-340 (1995)
- Heufelder AE. Pathogenesis of ophthalmopathy in autoimmune thyroid disease. *Rev Endocr Metab Disord* 1(1-2):87-95 (2000)
- Holt JE, O'Connor PS, Douglas JP, Byrne B. Extraocular muscle size comparison using standardized A-scan echography and computerized tomography scan measurements. *Ophthalmology* 92(10):1351-5 (1985)

- Hosten N, Sander B, Cordes M, Schubert C, Schörner W, Felix R. Graves' ophthalmopathy; MR imaging of the orbits. *Radiology* 172:759-762 (1989)
- Hosten N., Lietz A., Noske W., Bechrakis NE: Endokrine Orbitopathie. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 159,3, 304-6 (1993)
- Huber GK, Concepcion ES, Graves PN, Davies TF. Positive regulation of human thyreotropin receptor mRNA by thyreotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 72:1394-1396. (1991)
- Just M, Kahaly G, Higer HP et al. Graves' ophthalmopathy: Role of MR imaging in radiation therapy. *Radiology* 179, 187-190 (1991)
- Kahaly GJ, Schuler M, Sewell AC, Bernhard G, Beyer G, Krause U. Urinary glycosaminoglycans in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 33:35-44 (1990)
- Kahaly GJ, Diaz M, Just M, Beyer J, Lieb W. Role of octreoscan and correlation with MR imaging in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 5:107-111 (1995)
- Kahaly GJ. New imaging procedures in thyroid-associated ophthalmopathy. *Orbit* 15:165-175 (1996)
- Kahaly G, Gorges R, Diaz M, Hommel G, Bockisch A. Indium-111-pentetreotide in Graves' disease. *J Nucl Med* 39(3):533-6 (1998a)
- Kahaly GJ, Förster G & Hansen C. Glycosaminoglycans in thyroid eye disease. *Thyroid* 8:429-432 (1998b)
- Kahaly GJ. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 145(2):107-18 (2001)
- Kahaly GJ, Hardt J, Petrak F, Egle UT. Psychosocial factors in subjects with thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 3:237-239 (2002)
- Kawa A, Nakamura S, Nakawaza M, Sakaguchi S, Kawabata T, Maeda Y, Kanehisa T. HLA-B35 and B5 in Japanese patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 86: 754-757. (1977)
- Konuk O, Atasever T, Unal M, Ayvaz G, Yetkin I, Cakir N, Arslan M, Hasanreisoglu B. Orbital gallium-67 scintigraphy in graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 12(7):603-8 (2002)
- Krahe T, Schlolaut KH, Poss T, Trier HG, Lackner K. Computed tomographic volumetry of the orbit in endocrine orbitopathy. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 151:597-5601 (1989)
- Krassas GE, Dumas A, Moncayo R. Octeoscan in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 7:805-806 (1997a)
- Krassas GE, Kaltsas T, Dumas A, Pontikides N, Tolis G. Lanreotide in the treatment of patients with thyroid eye disease. *Eur J Endocrinol* 136(4):416-22 (1997b)

Krassas GE, Dumas A, Kaltsas TH, Halkias A, Pontikides N. Somatostatin receptor scintigraphy before and after treatment with somatostatin analogues in patients with thyroid eye disease. *Thyroid*. 9:1 47-52 (1999)

Kurioka Y, Inaba M, Kawagishi T, Emoto M, Kumeda Y, Inoue Y, Morii H, Nishizawa Y. Increased retinal blood flow in patients with Graves' disease: influence of thyroid function and ophthalmopathy. *Eur J Endocrinol* 144(2):99-107 (2001)

Laitt RD, Hoh B., Wakeley C. és mtsai: The value of the short tau inversion recovery sequence in magnetic resonance imaging of thyroid eye disease. *Br J Rad* 67, 244-7 (1994)

Liu CS, Lii CK, Ou CC, Tsai CH, Wei YH, Chen HW: Autoantibody against oxidized low-density lipoproteins may be enhanced by cigarette smoking. *Chem Biol Interact* 127:125-137 (2000)

Mengistu M, Lukes YG, Nagy EV, Burch HB, Carr FE, Lahiri S, Burman KD: TSH receptor gene expression in retroocular fibroblasts. *J. Endocrinol. Invest.* 17:437-441 (1994)

Metcalf RA, Weetman AP: Stimulation of extraocular muscle fibroblasts by cytokins and hypoxia: possible role in thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 40:67-72 (1994)

Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koorneef L: Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrin* 47; 9-14 (1997)

Nagy E. V, Burch H. B, Mahoney K, Lukes Y. G, Morris J. C and Burman K. D: Graves' IgG recognizes linear epitopes in the human thyrotropin receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 188:28-33 (1992)

Nagy EV, Burch HB, Lukes YG, Carr FE, Kosugi S, Kohn LD, Burman KD. Immunogenicity of a unique region of the human thyrotropin receptor. *J. Endocrinol. Invest.* 16:485-493 (1993)

Nagy EV, Morris JC, Burch HB, Bhatia S, Salata K, Burman KD. Thyrotropin receptor T cell epitopes in Graves' disease. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 75:117-124 (1995)

Nagy EV, Mezosi E, Burch HB és mtsai: Az endocrin ophthalmopathia patogenezise: Új orbita-autoantigén azonosítása nyúlban termelt TSH-receptor elleni antitestekkel. *M Belorv Arch* 52, 281-284 (1999)

Nagy EV, Toth J, Kaldi I és mtsai: Graves' ophthalmopathy: eye muscle involvement in patients with diplopia. *Eur J Endocrinol* 142(6), 591-7 (2000)

Nishida Y, Aoki Y, Hayashi O, Murata T, Nishida E, Kani K. Volume measurement of horizontal extraocular muscles with magnetic resonance imaging. *Jpn J Ophthalmol* 40:439-446 (1996)

Nishida Y, Tian S, Isberg B, Hayashi O, Tallstedt L, Lennerstrand G. Significance of orbital fatty tissue for exophthalmos in thyroid-associated ophthalmopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240(7):515-20 (2002)



- Nishida Y, Tian S, Isberg B, Tallstedt L, Lennerstrand G. MRI measurements of orbital tissues in dysthyroid ophthalmopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239(11):824-31 (2001)
- Ohnishi T, Noguchi S, Murakami et al. Extraocular muscles in Graves ophthalmopathy: usefulness of T2 relaxation time measurements. *Radiology* 190: 857-862 (1994)
- Ohtsuka K, Hashimoto M. H-magnetic resonance spectroscopy of retrobulbar tissue in Graves ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 128; 715-719 (1999)
- Ott M, Breiter N, Albrecht CF, Pradier O, Hess CF, Schmidberger H. Can contrast enhanced MRI predict the response of Graves' ophthalmopathy to orbital radiotherapy? *Br J Radiol* 75(894):514-7 (2002)
- Ozgen A, Ariyurek M. Normative measurements of orbital structures using CT. *Am J Roentgenol* 170:1093-1096. (1998)
- Pauleit D, Schüler H, Textor J et al.: MR relaxation time measurements with and without fat saturation (SPIR) in Graves' ophthalmopathy. *Fortschr Rontgenstr RoFo* 167, 557-564 (1997)
- Pekonen F, Weintraub BD. Thyreotropin binding to cultured lymphocytes and thyroid cells. *Endocrinology* 103:1668-1677. (1978)
- Péter M., Tóth J.: Az endocrin orbitopathia MR diagnosztikája. *M Belorv Arch* 4, 223-6 (1995)
- Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45(4):477-481 (1996)
- Prummel MF, Suttorp-Schulten MS, Wiersinga WM, Verbeek AM, Mourits MP, Koornneef L. A new ultrasonographic method to detect disease activity and predict response to immunosuppressive treatment in Graves ophthalmopathy. *Ophthalmology* 100(4):556-61 (1993)
- Schifferdecker E, Kühnl P, Schoffling K, Manfras B, Holzberger G, Spielman W. Immunogenic markers in patients with Graves' disease. *Klin Wochenschr* 69: 256-260. (1991)
- Smith TJ, Murata Y, Horwitz AL, Philipson L, Refetoff S. Regulation of glycosaminoglycan synthesis by thyroid hormone in vitro. *J Clin Invest* 70:1066-1073 (1982)
- Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev* 10:366-391 (1989)
- Sorisky A, Pardasani D, Gagnon A, Smith TJ: Evidence of adipocyte differentiation in human orbital fibroblasts in primary culture. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3428-3431 (1996)
- Tallstedt L, Lundell G, Topping O, Wallin G, Ljungkgrén J-G, Blomgren H, Taube A and the Thyroid Study Group. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* 326:1733-1738 (1992)

- 
- Tamási L, Dézsi A, Sonkoly I, Kiss E, Balázs C, Szegedi G. Immunopathologiai betegségek epidemiológiai vizsgálata Hajdú-Bihar megyei lakossági mintában. *Orv. Hetil.* 128:2101-2105 (1987)
- Tellez M, Cooper J, Edmonds C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36:619-628. (1992)
- Utech CI, Khatibnia U, Winter PF, Wulle KG. MR T2 relaxation time for the assessment of retrobulbar inflammation in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1995; 5:185-193.
- Werner SC, Coleman DJ, Franzen LA. Ultrasonographic evidence of a consistent orbital involvement in Graves' disease. *New Engl J Med* 290:1447-1450 (1974)
- Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the ad hoc committee of the American Thyroid Association. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44, 203-204 (1977)
- Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag Mourits M, Koornneef L. Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic Res* 21:73-82 (1989)
- Wiersinga WM, Gerding MN, Prummel MF & Krenning EP. Octreotide scintigraphy in thyroideal and orbital Graves' disease. *Thyroid* 8:433-436 (1998)
- Wiersinga WM, Prummel MF. An evidence-based approach to the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Endocr Metab Clin North Am* 29:297-319 (2000)
- Willinsky RA, Arenson AM, Hurwitz JJ, Szalai J. Ultrasonic B-scan measurement of the extra-ocular muscles in Graves' orbitopathy. *J Can Assoc Radiol.* 35: 171-173 (1984)
- Yokoyama N, Nagataki S, Uetani M, Ashizawa K, Eguchi K. Role of magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 12(3):223-7 (2002)

**Az értekezésben felhasznált in extenso közlemények:**

1. Szűcs Farkas Zs., Tóth J., Balázs E., Galuska L., Szakáll Sz. jr., Nagy E.: MR vizsgálatok technikája endocrin ophthalmopathiában. Magyar Radiológia 5-6. 135-9. (2000).
2. Szucs Farkas Z., Toth J., Balazs E., Galuska L., Burmann KD, Karanyi Z., Leovey A., Nagy E.: Using morphological parameters of extraocular muscles for diagnosis and follow-up of Graves' ophthalmopathy: diameters, areas or volumes? Am J Roentgenol 179, 1005-1010. (2002) **IF:1.998**
3. Galuska I, Leovey A, Szucs-Farkas Z, Garai I, Szabo J, Varga J, Nagy EV. SPECT using  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA for assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a comparison with the results from MRI. Nucl Med Commun 23, 1211-1216. (2002) **IF:1.19**
4. Galuska L, Varga J, Szucs-Farkas Z, Garai I, Boda J, Szabo J, Leovey A, Nagy EV. Active retrobulbar inflammation in Graves' ophthalmopathy visualized by Tc-99m DTPA SPECT. Clin Nucl Med (2003) in press. **IF:0.361**
5. Galuska L, Nagy EV, Szűcs-Farkas Zs., Szabados L, Garai I, Szabó J, Varga J, Leövey A. Az autoimmun folyamat aktivitásának megítélése izotópdiagnosztikai módszerekkel endocrin orbitopathiában: a  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, a  $^{99m}\text{Tc}$ -depreotide SPECT és az MR összehasonlítása. Orv. Hetil (2003) in press
6. Szűcs Farkas Zs., Galuska L., Nagy E.: Modern képalkotó eljárások endocrin ophthalmopáthiában. Orv Hetil (közlésre benyújtva)