

Artykuł na zaproszenie Redakcji • Invited article

Choroba Graves'a ze szczególnym uwzględnieniem roli radioterapii

M. Heinrich Seegenschmiedt 1, Reinhard Heyd 2, Joachim Esser 3, Richard F. Mould 4

Choroba Gravesa, chociaż niezłośliwa, może nieleczona prowadzić do tak poważnych powikłań, jak trwała utrata wzroku. Poniższa praca przedstawia objawy kliniczne tej choroby, zawiera komentarz dotyczący TAO (thyroid-associated orbitopathy) oraz definiuje skale pozwalające określić stopień zaawansowania tej choroby (skala aktywności klinicznej, skala NOSPECS i skala LEMO). Dodatkowo przedstawiliśmy spojrzenie na radioterapię w latach osiemdziesiątych oraz podsumowanie ustaleń ogólnokrajowej ankiety dotyczącej stosowania radioterapii w chorobie Gravesa przeprowadzonej w Niemczech w roku 2003. Następnie omówiliśmy technikę radioterapii w chorobie Gravesa. Wszystkie opisane przypadki kliniczne pochodzą z materiału szpitala im. Alfreda Kruppa w Essen.

Słowa kluczowe: choroba Gravesa, oftalmopatia, orbitopatia, radioterapia, wole toksyczne

Wstęp

Robert James Graves (1796-1853), Irlandczyk, zapisał się na trwałe w pamięci potomnych jako autor opublikowanego w 1833 roku* opisu wola przebiegającego z wytrzeszczem [1]. Ten lekarz, syn duchownego z Dublinia prowadził w młodości barwne życie. Między innymi podczas podróży po Europie został aresztowany przez Austriaków za rzekome szpiegostwo na rzecz Niemiec, a to wyłącznie z powodu biegłej znajomości języków. Inny fascynujący epizod to poskromienie buntu na statku pływającym po Morzu Śródziemnym, który to statek Graves następnie uratował przejmując na nim dowództwo. W późniejszym okresie swojego życia Graves został naczelnym lekarzem Szpitala Meath w Dublinie [2].

Unieśmiertelniająca nazwisko Gravesa choroba znana jest również pod innymi nazwami. Należą do nich: oftalmopatia Gravesa, choroba Basedowa, wole toksyczne, choroba Fajani, choroba Parry'ego oraz określenia łacińskie – *tachycardia strumosa exophthalmica* i *cachexia exophthalmica* [3].

Schorzenie to można zdefiniować [4] jako "wytrzeszcz spowodowany zwiększoną zawartością wody w obrębie zagłokowych tkanek oczodołu; związany z chorobami tarczycy, zwykle nadczynnością tarczycy". Inna definicja [3] brzmi „zaburzenie czynności tarczycy o nieznanym etiologii, prawdopodobnie o charakterze autoimmunologicznym, występujące zazwyczaj u kobiet, charakteryzujące się występowaniem tyreotoksykozy z rozlanym wolem, wytrzeszczem i obrzękiem przedgoleniowym, lub dowolną kombinacją tych trzech objawów. Znaki i symptomy choroby obejmują osłabienie, złą tolerancję ciepła, nadmierne pocenie, utratę masy ciała, uczucie szybkiego bicia serca oraz drżenie rąk i języka. Niektórzy pacjenci mają różnego stopnia wytrzeszcz. U większości chorych stwierdza się obecność immunoglobulin stymulujących tarczycę (TSI), które powodują wzmożoną sekrecję hormonów tarczycy poprzez łączenie się z receptorami dla TSI obecnymi na komórkach tarczycy”.

Ponadto [5] „tkanki pierwotnie wciągnięte w proces chorobowy obejmują mięśnie wewnątrzgałkowe, a wskazaniem do leczenia jest wtórne do wytrzeszczu odślonięcie rogówki oraz ucisk na nerw wzrokowy, który może doprowadzić do trwałej utraty wzroku. W postawieniu rozpoznania pomocna jest tomografia komputerowa (CT), w której można stwierdzić pogrubienie mięśni wewnątrzgałkowych. Leczenie obejmuje w pierwszej kolejności stosowanie sterydów, ale w sytuacji gdy są one nieskuteczne pomocna może być radioterapia”.

¹ Department of Radiation Oncology & Nuclear Medicine
Alfried-Krupp-Krankenhaus
Essen-Rüttenscheid, Germany

² Strahlenklinik,
Klinikum Offenbach
Offenbach, Germany

³ Department of Ophthalmology
University of Duisberg-Essen
Essen, Germany

⁴ South Croydon
Surrey
United Kingdom

* Wcześniej odniesienia do opisanego choroby Gravesa w literaturze podają rok 1835 jako rok publikacji opisu, wraz z odsyłaczem do „Clinical lectures, *London Med & Surg J*, 1835; 7: 516-517”. Przeanalizowano ten numer czasopisma znajdujący się w zbiorach Royal Society of Medicine w Londynie i stwierdzono, że Graves dokonał swojego odkrycia w roku 1833, a zatem dwa lata wcześniej. W ciągu 1833 opublikował on cykl wykładów pod wspólnym tytułem „Clinical lectures” i w wykładzie XIX opisał nową jednostkę chorobową. Błędne odniesienie do 1835 odnosi się do wykładu Broussaisa M i Gully'ego JM „Course of general pathology and therapeutics”.

Częstość występowania objawów klinicznych

W Tabeli I przedstawiono rozkład objawów klinicznych w oparciu o grupę 120 chorych z pracy Bartleya i Gormana [6] z Mayo Clinic

Tab. I. Częstość występowania objawów klinicznych

Objaw	Częstość [%]
Retrakcja powieki górnej (patognomoniczne)	90
Zajęcie miękkich tkanek zagłokowych: wytrzeszcz	62
Zajęcie mięśni oka (podwójne widzenie)	43
Uszkodzenie rogówki (nadżerki)	10
Uszkodzenie nerwu wzrokowego (utrata wzroku)	6

Orbitopatia pochodzenia tarczycowego Thyroid-associated orbitopathy (TAO)

Choroba Gravesa jest schorzeniem z autoimmunoagresji wykazującym specyfikę narządową. Charakteryzuje ją zazwyczaj triada objawów – nadczynność tarczycy, orbitopatia i obrzęk przedgoleniowy [7]. Orbitopatia przyjmuje ewidentną postać u 20-50% chorych [8]. W 90% przypadków wiąże się z nadczynnością tarczycy; zazwyczaj pojawia się w ciągu 18 miesięcy od pierwszych objawów nadczynności tarczycy [9]. W Tabeli II przedstawiono roczne obciążenie pracą niemieckich ośrodków leczniczych związane z leczeniem choroby Gravesa oceniane w latach

1995-1998. Przy założeniu, że na jeden ośrodek przypada rocznie 10 chorych – 90% z 20-50% daje 2-5 przypadków chorych z TAO rocznie zgłaszających się do jednego ośrodka. Pomimo, że choroba Gravesa występuje stosunkowo rzadko, to jednak wydaje się, że możliwe byłoby przeprowadzenie badania klinicznego w grupie chorych z TAO. Niemniej badanie takie musiałyby być prowadzone w skali całego kraju, albowiem tylko w takich warunkach możliwe by było zrekrutowanie odpowiednio dużej liczby chorych w rozsądnym czasie.

Aktywność kliniczna oceniania wg skal punktowych

Aktywność kliniczna oceniana jest wg skali punktowej w zakresie od 1 do 10. Skala ta, zaadaptowana z prac Mouritsa i wsp. [11] i Weetmana i wsp. [12] została przedstawiona na Ryc. 1. Pacjenci z zaawansowaną oftalmopatią zapalną w przebiegu choroby Gravesa powinni być leczeni lekami przeciwzapalnymi lub radioterapią w celu zapobieżenia takim komplikacjom, jak zwłóknienia. U pacjentów bez cech zapalnej oftalmopatii można zastosować wczesne leczenie operacyjne. Należy jednak pamiętać, że odróżnienie komponenty zapalnej od niezapalnej nastręcza w przypadku choroby Gravesa bardzo wiele trudności. Z tego względu przedstawiamy prostą klasyfikację kliniczną (Ryc. 1) pozwalającą na odróżnienie tych dwóch postaci choroby.

Klasyfikacja ta opiera się na klasycznych objawach zapalenia, takich jak: ból, zaczerwienienie, obrzęk oraz upośledzenie czynności. Po dwóch kolejnych badaniach

Tab. II. Leczenie choroby Gravesa w wybranych ośrodkach radioterapeutycznych na terenie Niemiec w latach 1995-1998 [10]

Parametr	1995	1996	1997	1998
Liczba ośrodków	138	141	144	145
Całkowita liczba przypadków	1154	1314	1423	1518
Średnia liczba przypadków na jeden ośrodek	8,3	9,3	9,9	10,5
Zakres przypadków na jeden ośrodek	0-50	0-75	0-100	0-100

1. Ból przy ruchu oka
2. Wrażenie ucisku

3. Obrzmienie powieki oka
4. Nastrzyknięcie rogówki
5. Obrzęk spojówki
6. Obrzmienie mięśnia łzowego
7. Zaczerwienienie powieki oka



8. Wysadzenie oka > 2mm w okresie 3 miesięcy
 9. Zakłócenie ruchu oka w czasie 3 miesięcy
 10. Utrata zdolności wzrokowej w czasie 3 miesięcy
- } Postęp choroby

chorego można określić jego stan kliniczny w skali od 0 do 10. W toku badania retrospektywnego mającego na celu ocenę skuteczności wspomnianej klasyfikacji stwierdziliśmy, że pacjenci, którzy w momencie rozpoczęcia leczenia uzyskali 3 punkty lub więcej, odpowiadali dobrze na leczenie lekami przeciwzapalnymi, podczas gdy u pacjentów z niższym poziomem aktywności klinicznej choroby odpowiedź na leczenie farmakologiczne nie była tak dobra.

Porównując ocenę punktową aktywności choroby sprzed rozpoczęcia leczenia ze stopniem przerostu mięśni zewnątrzgałkowych zaobserwowanym w badaniu CT stwierdziliśmy, że te dwa parametry korelują ze sobą w stopniu znamionym. Im wyższa punktacja, tym znaczniejszy przerost mięśni. Pozwala nam to stwierdzić, że wspomniana klasyfikacja pozwala właściwie dobrać sposób postępowania.

Systemy punktacji NOSPECS i LEMO

System NOSPECS, opublikowany pierwotnie w 1969 roku i zmodyfikowany przez Wernera w roku 1977 [13], został przedstawiony w Tabeli III. W klasie od 1 do 6 lekarz musi dobrać również stopień ciężkości objawów – 0, A, B lub C. Chociaż system ten jest szeroko stosowany, to jednak zawiera on wiele niedokładności. Bardziej nowoczesny i jednorodny jest system LEMO [14, 15]. LEMO w założeniu ma uzupełniać system NOSPECS, a jego

Tab. III. Kasyfikacja NOSPECS pozwalająca na określenie stopnia zaawansowania objawów oftalmopatii endokrynej

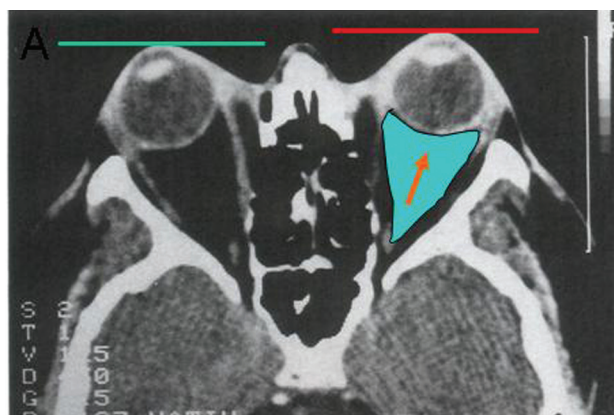
Klasa	Oftalmopatia endokryjna
0	N = bez znaków i objawów
1	O = tylko znaki, bez objawów (np. retrakcja powieki)
2	S = Zajęcie tkanek miękkich (np. obrzęk powiek)
3	P = Wytrzeszcz (położenie gałki ocznej w stosunku do nosa)
4	E = Zajęcie zewnętrznych mięśni gałki ocznej
5	C = Zajęcie rogówki (zapalenie, zaczerwienienie)
6	S = Utrata wzroku (spowodowana uszkodzeniem nerwu wzrokowego)

cztery kategorie, przedstawione w Tabeli IV, odpowiadają wartościom liczbowym od 0 do 4, zależnie od stopnia nasilenia choroby. A zatem stan L1 E1 M2 O0 odpowiada oftalmopatii na tle endokrynologicznym z obrzękiem powiek, wytrzeszczem i pseudoporażeniem mięśni zewnętrznych oka, ale bez zajęcia nerwu wzrokowego

Na Rycinie 2 przedstawiono chorego, u którego wykonano egzotalmometrię z zastosowaniem tomografii komputerowej i u którego stwierdzono stopień 3 wg skali NOSPECS.

Tab. IV. Kategorie i stopnie nasilenia objawów wg klasyfikacji LEMO

Kategoria	Stopień nasilenia objawów
L – powieka	0 brak
	1 tylko obrzęk powiek
	2 faktyczna retrakcja (upośledzenie zamykania powiek)
	3 retrakcja i obrzęk powieki górnej
E – wytrzeszcz	4 retrakcja i całkowity obrzęk powiek
	0 brak
	1 bez upośledzenia zamykania powiek
	2 konieczne zastrzyki podspojówkowe każdego ranka
M – zmiany mięśniowe	3 konieczne powtarzane zastrzyki podspojówkowe
	4 powikłania ze strony rogówki
	0 brak
	1 stwierdzone tylko w badaniach obrazowych
O – nerw wzrokowy	2 niedowład rzekomy
	3 porażenie rzekome
	0 brak
	1 tylko w zakresie widzenia barw, lub stwierdzalne dzięki badaniu potencjałów wywołanych
	2
	3



A



B

Ryc. 2. Egzotalmometria z zastosowaniem technik tomografii komputerowej (A) rozrost tkanki tłuszczowej zagałkowej i (B) obrzęk mięśni zewnątrzgałkowych. Skala NOSPECS 3



Ryc. 3. Pacjent z chorobą Gravesa przebiegającą z zajęciem nerwu wzrokowego. Skala NOSPECS 6

Na Rycinie 3 przedstawiono chorego z bardziej zaawansowaną chorobą Gravesa, przebiegającą z zajęciem nerwu wzrokowego, zakwalifikowanego jako stopień 6 wg skali NOSPECS. W tym przypadku doszło do ucisku na nerw wzrokowy w przebiegu masywnego pogrubienia mięśni okoruchowych w obrębie stożka mięśniowego. W konsekwencji doszło do upośledzenia wzroku (utrata widzenia w brzeźnych obszarach pola widzenia), upośledzenia widzenia barw, patologicznych wyników badania wzrokowych korowych potencjałów wywołanych (VECP).

Przegląd postępowania radioterapeutycznego – lata osiemdziesiąte

Krótki przegląd z końca lat 80. dotyczący stosowania radioterapii w chorobie Gravesa jako metodę najczęściej stosowaną opisuje bezpośrednie napromienianie z jednego źródła bocznego z przysłoną; stosowana była dawka 15-20 Gy w 10 frakcjach, która wystarcza do złagodzenia symptomów [16-20]. Uważano również, że wiązka elektronów o mocy 12-15 MeV może być doskonała w postępowaniu terapeutycznym, ale w tym przypadku podkreślano

konieczność zastosowania specjalnych środków ostrożności w razie stosowania wiązki protonów, tak aby nadmiernie nie napromienić nerwu wzrokowego lub drugiego oka [5]. Odpowiedź ze strony zdrowych tkanek w obrębie oczodołu na napromienianie przedstawiono w Tabeli V [21].

Ankieta dotycząca stosowania radioterapii w chorobie Gravesa na terenie Niemiec, 2003

Najnowsze dane dotyczące stosowania radioterapii w chorobie Gravesa w okresie od 1995 do 1998 roku pochodzą z ankiety, którą przeprowadzono w 1532 ośrodkach na terenie całych Niemiec (nie wszystkie ośrodki odpowiedziały w każdym roku ankietowania). Ankiety przeprowadziła German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD) Niemieckiego Towarzystwa Radioterapii (DEGRO) [10]. W Tabeli II przedstawiono wcześniej dane statystyczne dotyczące obciążenia pracą poszczególnych ośrodków w związku z leczeniem chorych z chorobą Gravesa. Dane dotyczące zastosowania technik radioterapeutycznych przedstawiło zaledwie

Tab. V. Reakcjach zdrowych tkanek w obrębie oczodołu na napromienianie, wg Moss i Cox [21]

Struktura	Bezpieczny zakres dawki	Dawka toksyczna
Rzęsy		> 20 Gy w dwa tygodnie
Powieka	40-50 Gy w 4-5 tygodni	
Gruzoł łzowy	30-40 Gy	
Rogówka	30-40 Gy	> 60 Gy
Soczewka	< 2 Gy w jednej dawce lub < 4 Gy w 3-12 tygodni lub < 5,5 Gy w 12 tyg.	
Siatkówka	< 40-50 Gy sumarycznie	> 20 Gy w jednej dawce
Nerw wzrokowy	< 50-60 Gy	

135/152 ośrodków. Zostały one podsumowane w Tabeli VI i VII.

Jednoczesne podawanie kortykosteroidów prowadzono rutynowo w 14% ośrodkach. Początkowa dawka kortykosteroidów wynosiła 20-100 mg. W 75% ośrodków decyzja co do włączenia terapii sterydowej zależała od uprzednio zastosowanych metod leczenia lub leczenie sterydami nakładało się na początek radioterapii.

Technika radioterapii

Guz rzekomy oczodołu

Ponieważ guz rzekomy oczodołu może znajdować się w dowolnym miejscu w obrębie oczodołu i jest wysoce prawdopodobne, że może mieć charakter wieloogniskowy, w takich przypadkach zalecana jest wysoce zindywidualizowana technika napromieniania w oparciu o planowanie 3D z zastosowaniem tomografii komputerowej. W przypadku zmian powierzchniowych w odcinku przednim można zastosować napromienianie z zastosowaniem wiązki elektronów, co pozwala na osiągnięcie wystarczającej dystrybucji dawki i umożliwia optymalną ochronę soczewki. Ponadto w tych przypadkach zmiany chorobowe pojawiają się zazwyczaj po jednej stronie i mogą być leczone z zastosowaniem jednego pola fotonów z rozszczepieniem wiązki lub odchyleniem jej do tyłu w celu ochrony soczewki po stronie przeciwnej. Zazwyczaj podaje się dawkę 20 Gy w pięciu cotygodniowych frakcjach po 2 Gy zastosowanych na izodozę 100% przy założeniu, że izodoza 95% obejmuje pole tarczowe.

Orbitopatia naciekowa

Pole tarczowe w przypadku radioterapii prowadzonej w orbitopatii naciekowej powinno obejmować mięśnie okoruchowe wciągnięte w proces chorobowy (aż do odległości 5-6 mm za szczytem krzywizny soczewki). Rzadko napromienia się jedną gałką oczną. Aby zapewnić maksymalną ochronę soczewki stosuje się technikę rozszczepienia wiązki lub odchyła się ku tyłowi oba przeciwległe portale. Planowanie leczenia powinno opierać się na technice 3D i tomografii komputerowej. Pozwala to ocenić stopień asymetrii wytrzeszczu. Techniki obejmujące stoso-

Tab. VI. Szczegółowe przedstawienie technik radioterapii stosowanych w 135 ośrodkach:

dane zostały przedstawione w procentach [10]
x w 23% przypadków stosowano obie techniki, w 30% przypadków stosowano dodatkową osłonę ołowianą wokół oczodołu w celu ochrony pobliskich struktur mózgowych oraz tkanek miękkich

Parametr	Zastosowanie w ośrodkach (%)
System unieruchomienia za pomocą maski twarzowej	82
Proste podparcie głowy	17
Brak unieruchomienia	1
Zastosowanie CT do planowania leczenia	67
Ustawienie źródła w oparciu o dane z symulatora	27
Brak planowania leczenia	7
1-5° rotacja ramienia akceleratora liniowego ku tyłowi celem ochrony soczewki ^x	60
Asymetria zakresów pól od strony brzusznej lub blokowanie połowy wiązki celem ochrony soczewki ^x	60

Tab. VII. Dane dotyczące frakcjonowania i dawek całkowitych. Standardowe rozmiary pól odpowiadały zakresowi od 2,5 x 2,5 cm² do 6,0 x 8,0 cm² [12]. Frakcjonowanie dawki stosowane było przez 128 ośrodków, a dane dotyczące dawki całkowitej zgromadzone ze 129 ośrodków

Parametr	Zastosowanie w ośrodkach(%)
Schemat frakcjonowania	
5 x 2,0 Gy	50
5 x 1,0 Gy	11
5 x 1,8 Gy	7
5 x 1,5 Gy	6
3 x 1,0 Gy	6
4 x 2,0 Gy	5
Inny	15
Dawka całkowita	
20 Gy	30
16 Gy	29
15 Gy	8
Inna	33

wanie osłon blokowych pozwalają zredukować ryzyko uszkodzenia w toku napromieniania sąsiadujących tkanek. Napromienienie przysadki mózgowej, niegdyś zalecane, zostało obecnie zarzucone i nie odgrywa roli we współczesnych metodach radioterapii wykorzystywanych w leczeniu orbitopatii. Zazwyczaj stosuje się dawkę 20,0 Gy w pięciu cotygodniowych frakcjach po 2,0 Gy.

Planowanie leczenia

Na Rycinie 4 przedstawiono plan leczenia orbitopatii w chorobie Gravesa, podczas gdy Ryc. 5 przedstawia modele unieruchomienia stosowane w Essen.

Stan przed i po leczeniu

Na rycinie 6 przedstawiono 42-letnią kobietę z oftalmopatią naciekową przed i po napromienieniu do dawki 16 Gy z jednoczesnym stosowaniem kortykosteroidów.

Dyskusja

Napromienianie oczodołu stało się integralnym elementem wieloprofilowego leczenia orbitopatii naciekowej. Najczęściej prowadzi się radioterapię w stadiach od II do V wg ATA po wcześniejszej nieadekwatnej odpowiedzi na systemowe stosowanie steroidów w sytuacjach, gdy ko-

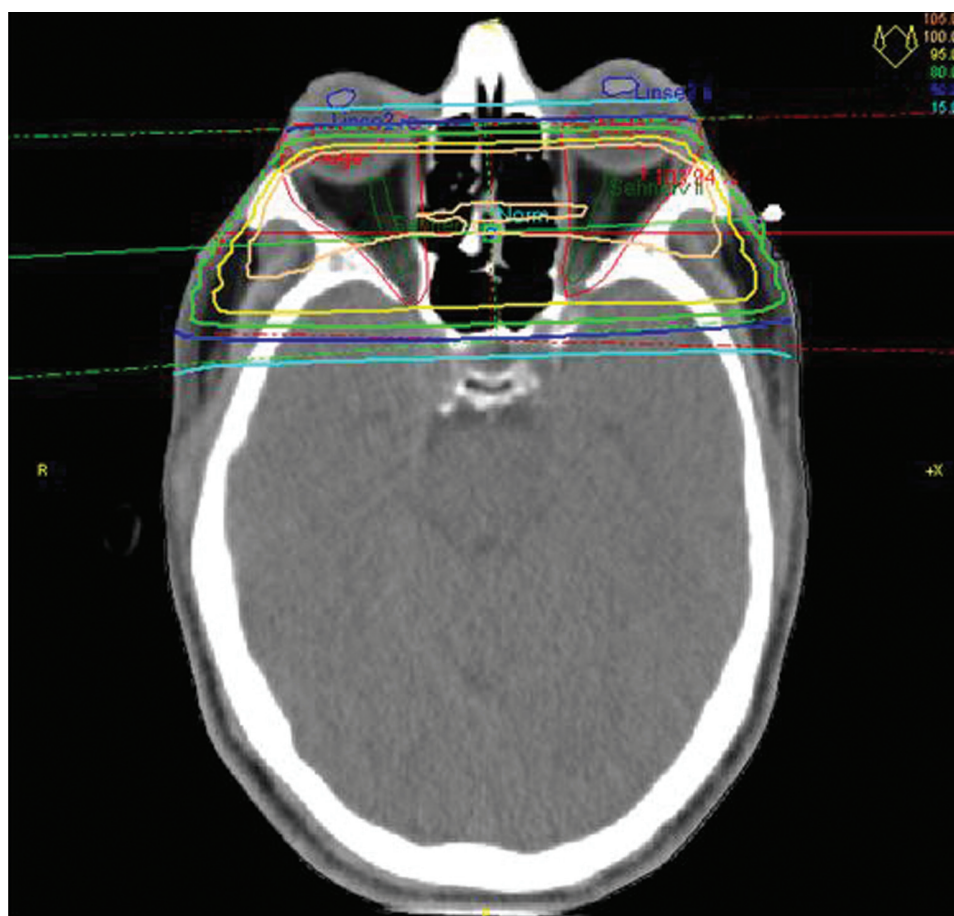
nieczne jest natychmiastowe podjęcie leczenia. Skuteczność napromieniania była oceniana w licznych badaniach. W literaturze pojawiły się doniesienia o wahanii się jej w zakresie od 30% do 97%, średnio osiągając 69,5%. Zazwyczaj konieczny jest 6-12-miesięczny okres obserwacji aby ocenić ostateczne wyniki leczenia.

Radioterapia pełni istotną rolę również w leczeniu pacjentów, u których doszło do zajęcia mięśni, co zaobserwowano w toku randomizowanych badań prospektywnych porównujących stosowanie radioterapii z „sham-irradiation” [22] oraz z systemowym stosowaniem steroidów.

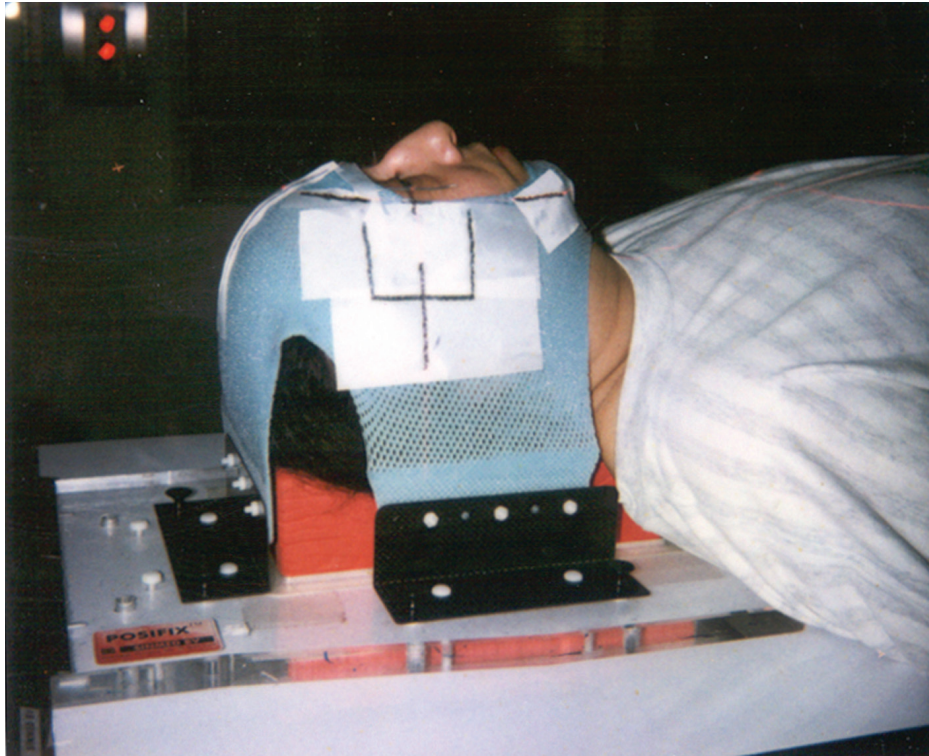
Znaczne nasilenie objawów w początkowym okresie choroby, palenie tytoniu, pojawianie się objawów z opóźnieniem oraz opóźnienie rozpoczęcia radioterapii o 6-7 miesięcy, płeć męska, zaawansowany wiek i niewystarczające opanowanie nadczynności tarczycy stanowią potwierdzone czynniki prognostyczne wpływające na wyniki leczenia.

Podczas gdy techniki radioterapii są w znacznym stopniu standaryzowane, optymalne schematy frakcjonowania dawek nie zostały jednoznacznie określone. Jak wykazało przeprowadzone na terenie Niemiec badanie ankietowe [12] całkowite dawki w zakresie 16,0-20,0 Gy są stosowane w pięciu cotygodniowych frakcjach po 1,6-2,0 Gy.

Nie został jednoznacznie określony charakter komórek docelowych podczas radioterapii – rozważa się



Ryc. 4. Planowanie leczenia z wykorzystaniem technik 3D-CT. W górnym prawym roguryciny znajduje się legenda kolorów dla poszczególnych 6 izodoz: 105 cGy, 100 cGy, 95 cGy, 80 cGy, 50 cGy i 15 cGy



Ryc. 5. Unieruchomienie chorego. Pola zaznaczone na odlewie



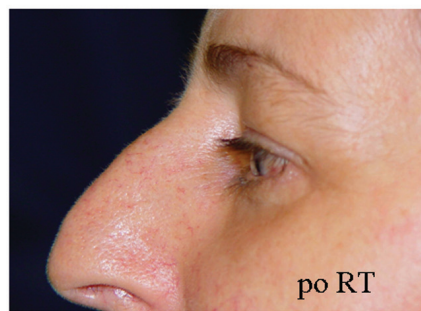
przed RT



po RT



przed RT



po RT

Ryc. 6. Choroba Gravesa – obraz przed i po leczeniu

zarówno rolę limfocytów, jak i komórek mezenchymalnych. Z tego powodu nie istnieją modele terapeutyczne *in vivo* ani *in vitro*, które umożliwiłyby przeprowadzenie badań eksperymentalnych w celu oceny dawki. Ponadto ze względu na mało liczne grupy chorych nadal nie można stwierdzić czy jednoczesne stosowanie radioterapii i sterydów daje klinicznie lepsze wyniki niż samo napromienianie.

Wnioski

Nasze wnioski są zbieżne z wnioskami wyciągniętymi z badania ankietowego przeprowadzonego na terenie Niemiec [10]. Zdecydowanie zalecamy regularną re-ewaluację ogólnokrajowych sposobów postępowania zarówno w przypadku schorzeń łagodnych, jak i złośliwych oraz wprowadzenie na wszystkich poziomach programów kon-

troli jakości zarówno na poziomie krajowym, jak i międzynarodowym. Badania prospektywne, techniczne i kliniczne powinny być prowadzone w celu usprawnienia stosowanych technik chemioterapii oraz poprawy dźwiękofalowych wyników w orbitopatii naciekowej (TAO).

M. Heinrich Seegenschmiedt MD

Department of Radiation Oncology & Nuclear Medicine
Alfried-Krupp-Krankenhaus
Alfried-Krupp-Strasse 21
45117 Essen-Rüttenscheid
Germany
e-mail: heinrich.seegenschmiedt@krupp-krankenhaus.de

23. Prummel MF, Mourits MP, Blank L i wsp. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993; 342: 949-54.

Otrzymano: 11 kwietnia 2006
Przyjęto do druku: 17 Maja 2006

Piśmiennictwo

- Graves RJ. Clinical lectures at the Meath Hospital, or County of Dublin Infirmary, Session 1832-33. Lecture XIX. Pneumonia – Value of auscultation – Phlegmasia dolens – Blindness – Pneumothorax. *London Med & Surg J* 1833; 3: 358-62.
- Moll JMH. Robert James Graves (1796-1853). *J Med Biol* 1996; 4: 44.
- Dorland's medical dictionary*. 27th wyd. Philadelphia: WB Saunders; 1988, s. 486.
- Siedman's medical dictionary*. 27th wyd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, s. 1268.
- Markoe AM, Brady LW, Grant GD et al. Radiation therapy of ocular disease. W: Perez CA, Brady LW (red.). *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1987, s. 454.
- Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. *Amer J Ophthalmol* 1995; 119: 792-5.
- Smitt MC, Donaldson SS. Radiation therapy for benign diseases of the orbit. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: 179-89.
- Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Eng J Med* 1993; 329: 1468-75.
- Smitt MC, Donaldson SS. Radiation therapy for benign diseases of the orbit. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: 179-89.
- Heyd R, Seegenschmiedt MH, Strassmann G i wsp. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: results of a national survey. *Strahlentherapie* 2003; 179: 372-6.
- Mourits MP, Kornneef L, Wiersinga WMi i wsp. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 639-44.
- Weetman A. Thyroid associated eye disease: pathophysiology. *Lancet* 1991; 338: 25-8.
- Werner S. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. Recommendations of the Ad Hoc Committee of the ATA. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 203-6.
- Heufelder E, Schworm D, Hofbauer C. Die endokrine Orbitopathie: Aktueller Stand zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Deutsche Arztebl* 1996; 93: A1336-42.
- Heufelder AE. Endokrine Orbitopathie – Was soll man tun? *Endokrinologie Informationen* 2003; 27: 66-73.
- Beierwaltes WH. X-ray treatment of malignant exophthalmos: report on 28 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1953; 13: 1090-1100.
- Blahut RJ, Beierwaltes WH, Lampe I. Exophthalmos response during roentgen therapy. *Am J Roentgenol* 1963; 90: 261-8.
- Donaldson SS, McDougall IR, Egbert PR i wsp. Treatment of orbital pseudotumor (idiopathic orbital inflammation) by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 79-86.
- Knowles DM, Jacobiec FA. Orbital lymphoid neoplasms. *Cancer* 1980; 46: 576-89.
- Ravin JG, Sisson JC, Knapp WT. Orbital radiation for the ocular changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1975; 79: 285-8.
- Moss WT. The orbit. In: Moss WT, Cox JD (red.). *Radiation oncology: rationale, technique, results*. 6th edn. St Louis: CV Mosby; 1989, s. 173-83.
- Mourits MP, van Kempen-Hartevelde ML, Garcia MB i wsp. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 355: 1505-9.