

УДК 617.761:616.441–008.63–073

## Определение степени подвижности глаза у больных эндокринной офтальмопатией методом автоматизированного анализа двухмерных изображений глазных яблок

С. И. Полякова, Н. Н. Бушуева, д-ра мед. наук, А. Каяли, аспирант, Д. В. Романенко, В. Г. Шишкина, врач

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

E-mail: wk-1984@mail.ru

**Вступ.** Одним із провідних механізмів в патогенезі ендокринної офтальмопатії (ЕОП) є порушення стану екстраокулярних м'язів (ЕОМ), що призводить до розвитку екзофтальму і порушення рухливості очних яблук, викликаючи у хворого диплопію і погіршуючи якість його життя, аж до інвалідності.

**Мета:** вивчити можливість визначення рухливості очних яблук у хворих ЕОП за допомогою метода автоматизованого аналізу двомірних зображень очних яблук у восьми діагностичних положеннях погляду.

**Матеріал і методи.** Обстежено 136 очей хворих ЕОП, які лікувалися в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» методом автоматизованого аналізу двомірних зображень очних яблук у 8 діагностичних положеннях погляду: вгору, вниз, назовні, досередини, вгору-назовні, вгору-досередини, вниз-назовні, вниз-досередини.

**Результати.** Отримано метричні характеристики ступеня рухливості очних яблук в різних напрямках погляду в міліметрах. Встановлено, що найменший ступінь рухливості визначається по вертикалі при погляді догори і вниз (2,82 (1,1) мм і 2,82 (1,06) відповідно), найбільша — при погляді догори-назовні (3,66 (1, 15) мм) і донизу-назовні (3,83 (0,96) мм).

Визначення ступеня рухливості ока методом автоматизованого аналізу двомірних зображень очних яблук в 8 діагностичних положеннях погляду у хворих ЕОП в динаміці спостереження після проведеного лікування дозволяє достовірно оцінити ефективність проведеної терапії ( $p < 0,00004$ ).

**Висновок.** Метод автоматизованого аналізу двомірних зображень очних яблук у 8 напрямках погляду у хворих ЕОП дозволяє об'єктивно оцінити ступінь рухливості очей при бінокулярном дослідженні за даними її метричних показників і може бути використаний для визначення функціонального стану ЕОМ в динаміці спостереження та оцінці ефективності проведеного лікування.

**Ключевые слова:** эндокринная офтальмопатия, подвижность глаз, двухмерные изображения глазных яблок

**Ключові слова:** ендокринна офтальмопатія, рухливість очей, двомірні зображення очних яблук

## Determination of the degree of the eye mobility in patients with endocrine ophthalmopathy by the method of automated analysis of two dimensional images of the eye-balls

Polyakova S. I., Bushuyeva N. N., Kayali A., Romanenko D. V., Shishkina V. G.

State Institution «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of National Medical Academy of Ukraine»; Odessa (Ukraine)

**Introduction.** One of the major mechanisms in the pathogenesis of endocrine ophthalmopathy (EOP) is a disorder of the state of the extraocular muscles (EOM), which leads to the development of exophthalmos and impaired mobility of the eyeball, causing diplopia in the patient and worsening the quality of his life until the disability.

**Objective:** To explore the possibility of determining the mobility of the eyeball in patients with EOP using 3.83 (0.96) mm in the eight diagnostic positions of the gaze.

**Material and methods.** There were examined 136 eye of EOP patients treated at the SI «Institute of the Eye Diseases and Tissue Therapy after V. P. Filatov of NAMS of Ukraine» by the automated analysis of two-dimensional images of eye-balls in 8 diagnostic positions of the gaze: up, down, outwards, inwards, upwards, outwards, upwards, inwards, outwards, down, down-medially.

© С. И. Полякова, Н. Н. Бушуева, А. Каяли, Д. В. Романенко, В. Г. Шишкина, 2014

**Results.** *There were obtained the metric characteristics of the mobility of the eye-balls in different directions of the gaze in millimeters. It is found that the smallest degree of mobility is determined by the vertical when looking upside down (2.82 (1.1) mm and 2.82 (1.06), respectively), the highest — when looking outwards up- (3.66 (1.15) mm) and downwardly-outwardly (3.83 (0.96) mm).*

*Determining the degree of mobility of the eye by the automated analysis of two-dimensional images of eyeballs in 8 diagnostic gaze positions in patients with EOP in the dynamics of observation after treatment can reliably assess the effectiveness of the therapy ( $p < 0.00004$ ).*

**Conclusion.** *The method for automated analysis of two-dimensional images of eye-balls in 8 gaze directions in EOP patients allows to estimate the degree of mobility of the eye in the binocular study with the data of its metrics and can be used to determine the functional state of the EOM in the dynamics of monitoring and evaluating the effectiveness of the treatment.*

**Key words:** endocrine ophthalmopathy, eye mobility, two dimensional images of the eye-balls

**Введение.** До настоящего времени как эндокринологи, так и офтальмологи дискутируют, является ли эндокринная офтальмопатия (ЭОП) проявлением дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) или может считаться самостоятельным заболеванием. Ежегодно ЭОП диагностируется у 16 из 100 тыс. женщин и у 3 из 100 тыс. мужчин [2]. Несмотря на то, что термин «**эндокринная офтальмопатия**» был предложен R. Graues еще в 1835 году при описании глазных симптомов при базедовой болезни или гипертиреозе, он по-прежнему остается наиболее употребляемым как среди офтальмологов, так и эндокринологов, поскольку термин «офтальмопатия» подразумевает возможность развития патологического процесса в любой части органа зрения, а термин «эндокринная» указывает на участие в процессе эндокринной системы, частью которой и является ЩЖ без определения ее функционального состояния.

В последние годы ЭОП считают аутоиммунным заболеванием, вовлекающим в патологический процесс глаз и все ткани орбиты в виде иммуномедиаторного воспаления экстраокулярных мышц (ЭОМ) и орбитальной клетчатки [2], проявляющимся экзофтальмом и офтальмоплегией различной степени [10, 15] и причиняющим серьезный функциональный и психосоциальный вред [8]. По мнению Neufelder A. E. и Weetman A. P., ЭОП — самостоятельное генетически детерминированное аутоиммунное заболевание [10, 15].

Большинство авторов считают, что патогенез развития экзофтальма при ЭОП происходит за счет трех практически равноценных факторов: увеличения объема экстраокулярных мышц (ЭОМ) в результате клеточной инфильтрации, увеличения объема орбитального жира на фоне нарушенного адипогенеза и отека мягких тканей орбиты, в основном ЭОМ и орбитальной клетчатки, в результате избыточного накопления гликозаминогликанов. Еще одним важным фактором является также нарушение венозного кровотока в орбите. Это обуславливает разнообразие клинической симптоматики, степень тяжести и активности процесса [1–4, 6, 9, 11, 12, 14].

Экзофтальм, при этом, как правило, двусторонний, ограничение подвижности глазных яблок, вызывающее двоение, нередко приводит к функциональному дискомфорту и психологическому стрессу, ухудшая качество жизни пациента и становясь причиной его инвалидизации.

Определение объема подвижности глазных яблок проводится в градусах методом периметрии в четырех меридианах (0°, 90°, 180°, 270°) или координиметрии по Hess, Lancaster [7, 13]. Однако при использовании этих методов присутствует определенная доля субъективизма как со стороны пациента, так и обследующего, что может существенно влиять на объективность получаемых данных. Кроме того, этим методом подвижность глаз определяется монокулярно, что не соответствует естественным бинокулярным условиям функционирования глазодвигательного аппарата. В связи с этим, поиск новых более объективных методов диагностики подвижности глазных яблок является, на наш взгляд, важным и актуальным. С этой целью нами был применен метод автоматизированного анализа двухмерных изображений глазных яблок в диагностических положениях взора, разработанный в ГУ «Институт ГБ и ТТ им. В. П. Филатова НАМН Украины» [5].

**Цель исследования:** изучить возможность определения подвижности глазных яблок у больных ЭОП при помощи метода автоматизированного анализа двухмерных изображений глазных яблок в восьми диагностических положениях взора.

### Материал и методы

Методом автоматизированного анализа двухмерных изображений глазных яблок в 8 диагностических положениях взора обследовано 136 глаз больных ЭОП, лечившихся в ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины». Средний возраст больных ЭОП был 50,5(13,4) лет.

Обследование проводилось по разработанной методике [5]. Оценивалась степень подвижности глазных яблок в восьми положениях взора: вверх, вниз, кнаружи, кнутри, вверх-кнаружи, вверх-кнутри, вниз-кнаружи, вниз-кнутри (рис. 1).



Рис. 1. Протокол исследования подвижности глаз методом автоматизированного анализа двумерных изображений глазных яблок

Результаты обследования заносились в созданную электронную базу данных и обрабатывались с использованием статистической программы «Statistics 9».

**Результаты и их обсуждение**

Средние значения степени подвижности глаза в 8 диагностических положениях взора, полученные методом автоматизированного анализа двухмерных изображений глазных яблок у больных ЭОП, представлены в таблице 1.

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что наименьшая степень подвижности глаза у больных ЭОП была при вертикальном направлении взора вверх — 2,82 (1,1) мм и вниз — 2,82 (1,06). При горизонтальном направлении взора степень подвижности глазных яблок у больных ЭОП была несколько выше и составила 3,43 (1,01) мм при направлении взора кнаружи и 3,24 (1,05) мм при направлении взора кнутри. Наибольшая степень подвижности глаза у больных ЭОП отмечена при направлении взора в косых направлениях, особенно вверх-кнаружи — 3,66 (1,15) мм и вниз-кнаружи — 3,83 (0,96) мм. Достоверность полученных различий наглядно отражена на диаграмме (рис. 2).

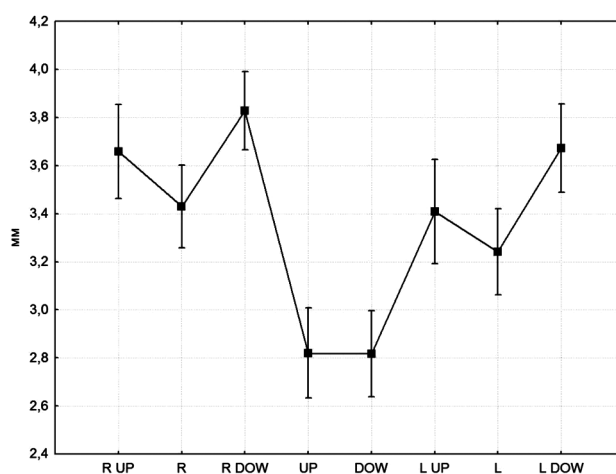
Среднее значение суммарной степени подвижности глаза по данным автоматизированного анализа двухмерных изображений глазных яблок у больных ЭОП составило 26,9 (5,88) мм при медиане 27,0 мм, минимальной величине 2,0 мм и максимальной — 48,0 мм.

Распределение больных ЭОП в зависимости от среднего значения суммарной степени подвижности глазного яблока по всем 8 направлениям исследования представлено на рисунке 3.

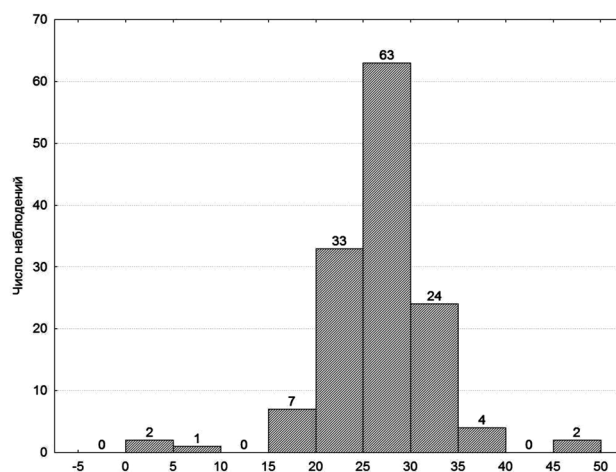
Как следует из рисунка 3, у большинства больных ЭОП — 120 глаз (88,2 %) среднее значение суммарной степени подвижности глазного яблока находилось в диапазоне 20–35 мм. Минимальные значения суммарной степени подвижности глазного

яблока наблюдались на 3 глазах и были в диапазоне 0–10 мм, максимальные значения суммарной степени подвижности глазных яблок отмечены на двух глазах в диапазоне 45–50 мм.

Обычно клиницисты оценивают подвижность глазных яблок субъективно, предлагая больному посмотреть в разных направлениях (вверх, вниз, кнаружи, кнутри) и, констатируя факт ограничения подвижности, описывать это словами «не ограничена», «ограничена», «отсутствует». Мы назвали такой метод определением «клинической» подвижности и провели сравнительный анализ степени ограничения подвижности, определенной методом автоматизированного анализа двухмерных изобра-



**Рис. 2.** Среднее значение и разброс значений степени подвижности глазного яблока в восьми направлениях взора, полученных методом автоматизированного анализа двухмерных изображений глазных яблок, у больных ЭОП



**Рис. 3.** Гистограмма распределения больных ЭОП в зависимости от среднего значения суммарной степени подвижности глазного яблока по 8 направлениям исследования методом автоматизированного анализа двухмерных изображений глазных яблок. По оси x — значения суммарной степени подвижности глаза в мм.

**Таблица 1.** Средние значения (M(SD)) степени подвижности глаза в 8 диагностических положениях взора, полученные методом автоматизированного анализа двухмерных изображений глазных яблок (n=136 глаз) у больных ЭОП

Направление исследования (взора)	Степень подвижности глаза (мм)				
	Среднее значение (M)	Медиана	Минимум	Максимум	SD
Вверх-кнаружи	3,66	3,50	0,00	7,00	1,15
Кнаружи	3,43	3,50	0,00	6,00	1,01
Вниз-кнаружи	3,83	3,50	0,00	7,00	0,96
Вверх	2,82	3,00	0,00	5,30	1,10
Вниз	2,82	3,00	0,00	6,00	1,06
Вверх-кнутри	3,41	3,50	1,00	8,50	1,28
Кнутри	3,24	3,00	0,00	7,50	1,05
Вниз-кнутри	3,67	4,00	0,00	6,50	1,08

**Таблица 2.** Сравнительная оценка средних значений (M(SD)) степени ограничения подвижности глаза, определенной методом автоматизированного анализа двухмерных изображений глазных яблок, у больных ЭОП с и без ограничения «клинической» подвижности

Направление исследования (взора)	Клиническая подвижность		Уровень различий р
	не ограничена n=36	ограничена n=100	
	Подвижность при исследовании в мм		
	M(SD)	M(SD)	
Вверх-кнаружи	3,5 (1,0)	3,7(1,2)	0,5
Кнаружи	3,3(0,9)	3,5(1,0)	0,4
Вниз-кнаружи	3,8(0,9)	3,8(1,0)	0,9
Вверх	2,8(0,9)	2,8(1,2)	0,9
Вниз	2,8(1,0)	2,8(1,1)	0,9
Вверх-кнутри	3,5(1,2)	3,4(1,3)	0,5
Кнутри	3,2(0,8)	3,2(1,1)	1,0
Вниз-кнутри	3,6(1,1)	3,7(1,1)	0,7

жений глазных яблок, у больных ЭОП с ограничением и без ограничения «клинической» подвижности (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в таблице 2, достоверных различий в степени ограничения подвижности глаза у больных ЭОП с ограничением и без ограничения «клинической» подвижности не выявлено. На наш взгляд, это может быть связано с тем, что при проведении компьютерно-томографического (КТ) исследования орбит у больных ЭОП было выявлено утолщение ЭОМ относительно нормы независимо от наличия или отсутствия ограничения «клинической» подвижности глаза (табл. 3).

Из данных, представленных в таблице 3, видно, что в сравнении с нормальными значениями толщина ЭОМ у больных ЭОП достоверно увеличена в 1,3–1,7 раз ( $p < 0,0001$ ). Утолщение ЭОМ у больных ЭОП отмечается как при нарушении «клинической» подвижности, так и без нее. При этом следует отметить, что данные КТ позволяют выявить утолщение ЭОМ уже тогда, когда «клиническая» подвижность еще не нарушена.

**Таблица 3.** Толщина ЭОМ мышц, по данным КТ, у больных ЭОП при различиях в «клинической» подвижности глаза и в сравнении с нормой

Экстра-окулярная мышца (ЭОМ)	Толщина мышц в норме (мм)	Толщина мышцы (мм) при нормальной подвижности глаза M(SD), n=63	Толщина мышцы (мм) при ограничении подвижности глаза M(SD), n=267	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
	1	2	3			
Наружная	2,4	2,67 (0,70)	3,45 (1,88)	0,12	0,002	0,0004
Нижняя	5,3	6,20 (2,07)	8,34 (2,90)	0,007	0,0000	0,0000
Внутренняя	3,0	4,09 (2,06)	5,43 (2,57)	0,001	0,0000	0,0001
Верхняя	5,5	6,42 (1,86)	7,32 (2,43)	0,003	0,0000	0,007

Примечание: p<sub>1-2</sub> — уровень различий между толщиной мышц в норме и у больных ЭОП без ограничения подвижности глаза; p<sub>1-3</sub> — уровень различий между толщиной мышц в норме и у больных ЭОП с ограничением подвижности глаза; p<sub>2-3</sub> — уровень различий между толщиной мышц у больных ЭОП с и без ограничения подвижности глаза.

Сохранение «клинической» подвижности у больных ЭОП, при уже измененных ЭОМ, позволяет предположить, что у таких больных увеличение ЭОМ связано со степенью отека тканей, когда в мышечной ткани происходит клеточная инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, нейтрофилами, плазмócитами, тучными и гистиоцитарными клетками. Эти изменения, приводя к резкому увеличению мышечной массы ЭОМ, не влияют при этом на их функциональную активность. У больных с ограничением «клинической» подвижности глаза и утолщением ЭОМ развивается уже вторая стадия процесса — стадия фиброза, когда происходит активация фибробластов, стимулирующих продукцию гликозаминогликанов и приводящих к развитию фиброза в мышечной ткани и окружающей клетчатке, нарушая сократительную способность мышц и вызывая ограничение подвижности глаза. Толщина ЭОМ у больных с ограниченной подвижностью достоверно больше как по отношению к норме, так и толщине ЭОМ у больных без ограничения подвижности (табл. 3).

Мы также провели сравнительный анализ среднего значения суммарной степени подвижности глаз и средних значений степени подвижности глаза во всех восьми направлениях взора, определенных методом автоматизированного анализа двухмерных изображений глазных яблок, у больных ЭОП до и после лечения (табл. 4).

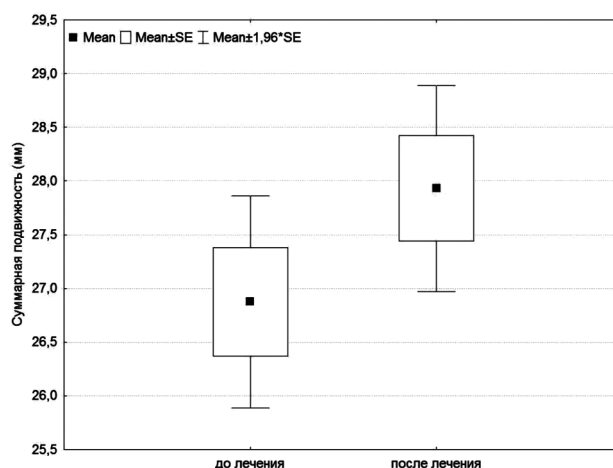
Данные, приведенные в таблице 4, свидетельствуют о достоверном увеличении подвижности глазных яблок у больных ЭОП после проведения лечения ( $p < 0,00004$ ), что наглядно видно на рисунке 4.

**Заключение.** Таким образом, примененный метод автоматизированного анализа двухмерных изображений глазных яблок в восьми направлениях взора у больных ЭОП, позволяет более объективно оценить состояние подвижности глаза с фиксацией полученных результатов в виде протокола исследования с фотографированием глазных яблок в различных положениях исследования

**Таблица 4.** Степень ограничения подвижности глаза, определенная методом автоматизированного анализа двухмерных изображений глазных яблок, у больных ЭОП до и после лечения

Направление взора	Среднее значение степени подвижности глаза в мм; M (SD), n=136		Разница значений Δ	Уровень различий p
	До лечения	После лечения		
Вверх-кнаружи	3,7(1,2)	4,0(1,1)	-0,3	0,00000
Кнаружи	3,4(1,0)	3,8(1,0)	-0,4	0,00000
Вниз-кнаружи	3,8(1,0)	4,1(1,0)	-0,3	0,00000
Вверх	2,8(1,1)	3,1(1,0)	-0,3	0,00001
Вниз	2,8(1,1)	3,1(1,0)	-0,3	0,00000
Вверх-кнутри	3,4(1,3)	3,8(1,2)	-0,4	0,00000
Влево	3,2(1,1)	3,5(1,0)	-0,3	0,00000
Вниз-кнутри	3,7(1,1)	4,0(1,0)	-0,3	0,00000
Суммарное значение степени подвижности	26,9(5,9)	27,9(5,7)	-1,0	0,00004

подвижности. Данная методика обследования проста в исполнении и может быть использована для оценки состояния глазодвигательного аппарата у больных ЭОП в процессе лечения. Результаты бинокулярного исследования позволяют



**Рис. 4.** Средние значения и разброс данных степени подвижности глазных яблок, определенной методом автоматизированного анализа двухмерных изображений глазных яблок, у больных ЭОП до и после лечения

более точно оценить функциональное состояние глазодвигательных мышц для определения целесообразности проведения хирургического вмешательства и его объема у больных ЭОП с целью устранения диплопии.

### Литература

1. Бровкина А. Ф. Болезни орбиты / А. Ф. Бровкина. — М., 2008.
2. Бровкина А. Ф. Эндокринная офтальмопатия / А. Ф. Бровкина. — М. : ГЭОТАР — Медиа, 2008. — 184 с.
3. Дроздовская В. С. Аутоиммунные дистиреоидные офтальмопатии (офтальмопатия Грейвса) / В. С. Дроздовская, Н. А. Гончарова, И. А. Денисов // Офтальмол. журн. — 2013. — № 1. — С. 40–46.
4. Николок А. М. Значення окулометричних показників у диференціації клінічних форм ендокринної офтальмопатії / А. М. Николок // Офтальмол. журн. — 2012. — № 6. — С. 71–75.
5. Патент 62260 Україна, МПК (01.2011) А 61 И 3/00. Спосіб визначення кута косоокості / Бушуєва Н. М., Романенко Д. В., Пелипенко О. В.; заявник та патентовласник ДУ «Інстит очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». — № 201015549; заявл. 23.12.2010; опубл. 25.08.2011, Бюл. № 16.
6. Bahn R. S. Graves Ophthalmopathy / R. S. Bahn // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 726–738.
7. Duong H.-V. Q. Eye globe anatomy [электронный ресурс] / H.-V. Q. Duong, T. R. Gest // Medscape. com Library. — Режим доступа к статье : <http://emedicine.medscape.com/article/1923010-overview>.
8. Fung S., Malhotra R., Selva D./Thyroid orbitopathy.// Aust. Fam. Physician., 2003, V 32, № 8, p. 615–620.
9. Hatton M. The pathophysiology of thyroid associated ophthalmopathy / M. Hatton, P. Rubin // Ophthalmol. Clin. North. Am. — 2002. — № 15. — P. 113–119.
10. Heufelder A. E. Patogenesis of ophthalmopathy in autoimmune thyroid disease / A. E. Heufelder // Reviews in endocrine and metabolic disorders. — 2000. — № 1. — P. 87–95.
11. Jankauskiene J. Investigations of ocular changes, extraocular muscle thickness, and eye movements in Graves' ophthalmopathy / J. Jankauskiene, D. Imbrasiene // Medicina (Kaunas). — 2006. — Vol.42. — № 11. — P. 900–903.
12. Kuriyan A. E. The eye and thyroid disease / A. E. Kuriyan, R. P. Phipps, S. E. Feldon // Curr. Opin. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 19(6). — P. 499–506.
13. Lang J. Strabismus: Diagnostik, Schiefenformen, Therapie / J. Lang; [5 bearbeitete Auflage]. — Bern : Verlag Hans Huber. — 2003. — 403p.
14. Smith T. J. Pathogenesis of Graves orbitopathy: A 2010 update / T. J. Smith // J. Endocrinol. Invest. — 2010. — Vol. 33. — P. 414–421.
15. Weetman A. P. Patogenesis overview // 7th International Symposium on Graves Ophthalmopathy, Pisa, 6–8 February 2003. — Pisa, 2003. — P. 9–10.

Поступила 30.10.2014

*References*

1. **Brovkina AF.** Diseases of the orbit. M.; 2008.
2. **Brovkina AF.** Endocrine ophthalmopathy. M.: GEOTAR-Media; 2008. 184 p.
3. **Drozdovskaya VS, Goncharova NA, Denisyuk IA.** Autoimmune nonsteroid ophthalmopathies (grave's orbitopathy). *Oftalmol Zh.* 2013;1:40–6. Russian.
4. **Nikolyuk AM.** Value ocular metric parameters in differentiating clinical forms of endocrine ophthalmopathy. *Oftalmol Zh.* 2012;6:71–5. Ukrainian.
5. Patent 62260 Ukraine, MPK (01.2011) A 61 H 3/00. Method of determining the angle of strabismus. Bushuieva NM, Romanenko DV, Pelipenko OV; Appl. And owner The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy. № 201015549; appl. 23.12.2010; publ. 25.08.2011, Bul. № 16.
6. **Bahn R S.** Graves Ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.* 2010;362:726–38.
7. **Duong H-VQ.** Eye globe anatomy. *Gest. Medscape. com Library.* Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1923010-overview>.
8. **Fung S, Malhotra R, Selva D.** Thyroid orbitopathy. *Aust. Fam. Physician.* 200;32(8):615–20.
9. **Hatton M, Rubin P.** The pathophysiology of thyroid associated ophthalmopathy. *Ophthalmol. Clin. North. Am.* 2002;15:113–9.
10. **Heufelder A. E.** Patogenesis of ophthalmopathy in autoimmune thyroid disease. *Reviews in endocrine and metabolic disorders.* 2000;1:87–95.
11. **Jankauskiene J, Imbrasiene D.** Investigations of ocular changes, extraocular muscle thickness, and eye movements in Graves' ophthalmopathy. *Medicina (Kaunas).* 2006;42(11):900–3.
12. **Kuriyan AE, Phipps RP, Feldon SE.** The eye and thyroid disease. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2008;19(6):499–506.
13. **Lang J.** Strabismus: Diagnostik, Schielformen, Therapie. Bern: Verlag Hans Huber; 2003. 403p.
14. **Smith TJ.** Pathogenesis of Graves orbitopathy: A 2010 update. *J. Endocrinol. Invest.* 2010;33:414–21.
15. **Weetman AP.** Patogenesis overview. 7th International Symposium on Graves Ophthalmopathy, Pisa, 6–8 February 2003. Pisa, 2003: 9–10.

*Received 30.10.2014*