

**LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO
V OLOMOUCI**



**Změny v kyslíkové saturaci retinálních cév u pacientů
s akutní retrobulbární neuritidou měřené pomocí
automatické retinální oxymetrie**

Disertační práce

Obor Neurologie

MUDr. Tereza Svrčinová

Olomouc 2020

Autorské prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracovala samostatně s použitím uvedené literatury.

V Olomouci dne 30. 3. 2020

MUDr. Tereza Svrčinová

Poděkování

Ráda bych poděkovala mému školiteli prof. MUDr. Janu Marešovi, Ph.D., MBA, za jeho podporu a vedení během mého studia.

Velké díky patří všem kolegům z Neurologické kliniky FNOL za jejich pomoc při vlastním výzkumu, podnětné připomínky k publikacím a velkou podporu a motivaci během celého mého studia. Jmenovitě MUDr. Michalovi Královi, MUDr. Andree Bártkové, MUDr. Vladimíře Sládkové, MUDr. Tomášovi Dorňákovi a MUDr. Pavlu Hokovi.

Díky patří prof. MUDr. Petru Kaňovskému Csc. a primáři MUDr. Pavlovi Otrubovi za vytvoření pracovních podmínek a věcnou pomoc během výzkumu.

Nemalý dík patří i spolupracovníkům z Oční kliniky, kteří se podíleli na vyšetřování pacientů s retrobulbární neuritidou. Jmenovitě chci poděkovat doc. MUDr. Martinu Šínovi a MUDr. Ireně Šínové, bez jejich spolupráce by tato práce nevznikla.

Dále bych chtěla poděkovat své rodině za trpělivost a podporu.

Obsah

Autorské prohlášení.....	2
Poděkování	3
Obsah.....	4
Seznam zkratk	7
1. Úvod do problematiky	10
2. Anatomické a fyziologické poznatky	11
2.1 Sítnice	11
2.2 Fotoreceptory	12
2.3 Zrakový nerv	13
2.4 Zraková dráha	14
2.5 Cévní zásobení sítnice	17
3. Retrobulbární neuritida	18
3.1 Epidemiologie	18
3.2 Klinické projevy	19
3.2.1 Typická retrobulbární neuritida.....	19
3.2.2 Atypická retrobulbární neuritida	20
3.3 Riziko konverze do RS	22
3.4 Diferenciální diagnostika retrobulbární neuritidy.....	23
3.4.1 Autoimunitní zánětlivá neinfekční onemocnění	23
3.4.2 Autoimunitní zánětlivá systémová onemocnění	26
3.4.3 Ischemická optická neuropatie	30
3.4.4 Nádorem podmíněné optické neuropatie.....	31
3.4.5 Ostatní příčiny retrobulbární neuritidy	32
4. Diagnostické možnosti u retrobulbární neuritidy	35
4.1 Oční vyšetření	35

4.1.1	Vyšetření očního pozadí.....	35
4.1.2	Vyšetření barvocitu	37
4.1.3	Vyšetření zrakové ostrosti.....	38
4.1.4	Vyšetření kontrastní citlivosti	39
4.2	Zrakové evokované potenciály	40
4.3	Elektroretinogram	42
4.4	Optická koherentní tomografie (OCT)	43
4.5	Automatická retinální oxymetrie	45
4.6	Ultrazvukové vyšetření (UZ).....	48
4.7	Magnetická rezonance (MR)	49
4.8	Likvorologické vyšetření	52
5.	Cíle disertační práce.....	53
6.	Změny kyslíkové saturace a vrstvy nervových buněk sítnice u pacientů s retrobulbární neuritidou – pilotní studie	54
6.1	Úvod.....	54
6.2	Soubor pacientů.....	54
6.3	Metodika práce	56
6.4	Výsledky	59
6.5	Diskuse.....	64
7.	Změny kyslíkové saturace a vrstvy nervových buněk sítnice u pacientů s retrobulbární neuritidou po šesti měsících sledování.....	67
7.1	Úvod.....	67
7.2	Soubor pacientů.....	68
7.3	Metodika práce	68
7.4	Výsledky.....	70
7.5	Diskuse	76
8.	Závěr	78
9.	Souhrn česky.....	79

10.	Summary	81
11.	Seznam použité literatury	83
12.	Publikační činnost.....	99
12.1	Práce související s disertační prací.....	99
12.1.1	Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF	99
12.1.2	Přehledné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech.....	99
12.1.3	Publikovaná abstrakta	99
12.1.4	Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech.....	101
12.2	Ostatní publikace	102
12.2.1	Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF	102
12.2.2	Původní vědecké publikace uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech	103
12.3	Seznam citací	104
13.	Seznam řešených grantů	107
14.	Ocenění	108
15.	Přílohy.....	109

Seznam zkratek

a. artérie

ADC (apparent diffusion coefficient) aparentní difuzní koeficient

AION (anterior ischemic optic neuropathy) přední ischemická optická neuropatie

AQP4 akvaporin 4

AS arteriální saturace

A-V arterio-venózní

BN Behçetovanemoc

CIS (clinically isolated syndrome) klinicky izolovaný syndrom

CGL corpus geniculatum laterale

CNS centrální nervové soustavy

CSF (cerebrospinal fluid) mozkomíšní mok

CRION (chronic relapsing inflammatory optic neuritis) chronická relabující retrobulbární neuritida

CRP C-reaktivní protein

č. číslo

DWI (diffusion-weighted imaging) difuzně vážené zobrazení

EDV (end-diastolic velocity) maximální diastolická rychlost

ERG elektroretinogram

ETDRS Early Treatment Diabetic Retinopathy Study optotypy

FLAIR fluid-attenuated inversion recovery

GCL (ganglion cell layer) vrstva gangliových buněk

HLA human leukocyte antibodies

Ig imunoglobulin

LETM longitudinální extenzivní transverzální myelitidou

MR magnetická rezonance

NMO neuromyelitis optica

NMODS neuromyelitis optica spectrum disorders

OCB (oligoclonal banding) oligoklonální syntéza

OCT (optical coherence tomography) optická koherentní tomografie,

ONTT *The Optic Neuritis Treatment Trial*

PCR (polymerase chain reaction) polymerázová řetězová reakce

PI pulsatilní index

PION (posterior ischemic optic neuropathy) zadní ischemická optická neuropatie

PSV (peak systolic velocity) maximální systolická rychlost

RAPD relativní aferentní pupilární defekt

RI rezistenční index

RN retrobulbární neuritida

RNFL (retinal nerve fibre layer) vrstva nervových vláken

RS roztroušená skleróza

SLE systémový lupus erythematoses

STIR (short tau inversion recovery) saturace inverzním pulzem

SS Sjögrenův syndrom

UZ ultrazvuk

VEP (visual evoked potentials) zrakové evokované potenciály

VS venózní saturace

1. Úvod do problematiky

Roztroušená skleróza (RS) je chronické imunitně zprostředkované zánětlivé onemocnění s následnými neurodegenerativními procesy, obvykle postihuje mladší osoby v produktivním věku a je také hlavní příčinou netraumatického neurologického postižení mladých lidí ve Spojených státech a Evropě (Dutta a Trapp 2011). RS ovlivňuje sociální život (Rao et al. 1991; A. Hakim et al. 2000; Stenager et al. 1994) a představuje finanční zátěž pro ekonomiku v západním světě (Kobelt et al. 2017; Hartung 2017). Ke snížení rizika dalšího relapsu a progresu postižení u pacientů s RS přispívá včasná léčba (Freedman et al. 2014). Z tohoto důvodu má prvořadý význam včasná diagnostika a léčebný zásah k zastavení progresu nemoci. Bohužel v současné době neexistuje spolehlivý biomarker pro sledování progresu nemoci a odpovědi na léčbu (Axisa a Hafler 2016). Porozumění patofyziologickým procesům RS může vést nejen ke zlepšení cílení léčby s následným snížením progresu postižení, zlepšením kvality života a snížením nákladů spojených s léčbou a fyzickým hendikepem nemocných..

Příznaky RS jsou velmi heterogenní, nicméně retrobulbární neuritida (RN) je jedním z nejčastějších projevů (Britze a Frederiksen 2018). Je charakterizovaná destrukcí myelinové pochvy a nervových vláken v zrakovém nervu, což má za následek zhoršené vidění až slepotu (Toosy, Mason, a Miller 2014). U 15–25 % pacientů trpících RS je RN první klinickou manifestací a 50–60 % nemocných RN prodělá v průběhu nemoci (Berg et al. 2015; Costello 2013). Riziko konverze do definitivní RS po prodělané RN, jako první demyelinizační příhodě, může pomoci předvídat nález na magnetické rezonanci (MR). U pacientů s více než jednou demyelinizační lézí na MR je riziko konverze do RS asi 72 % (Kale 2016).

2. Anatomické a fyziologické poznatky

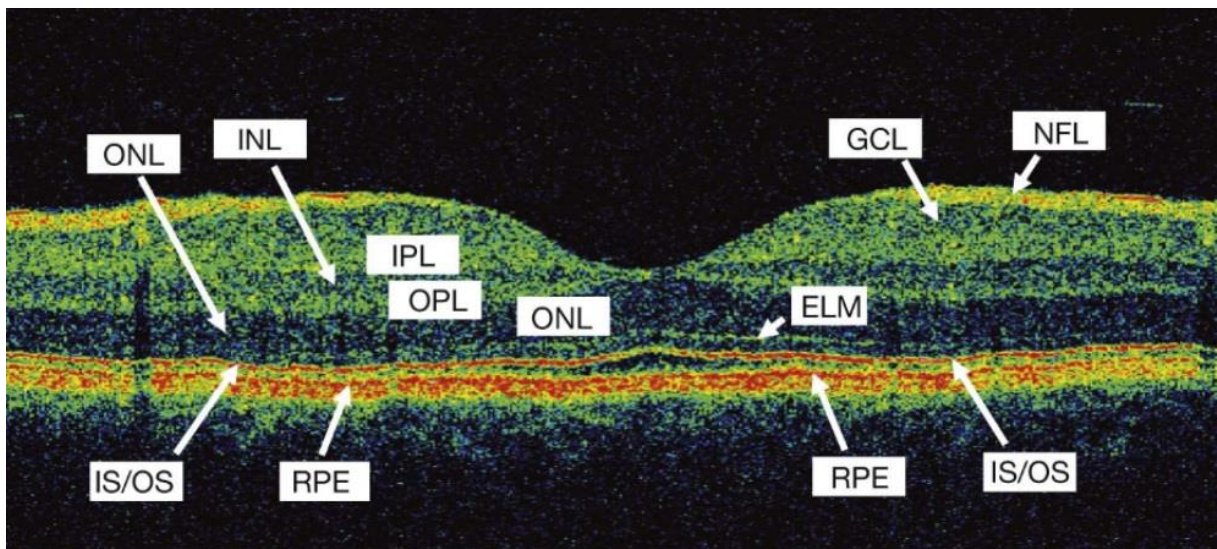
2.1 Sítnice

Sítnice (retina) je vnitřní výstelka očního bulbu vzniklá jako výchlipka diencefala. Z funkčního hlediska můžeme sítnici rozdělit na *pars optica* (obsahující fotoreceptory a neuroepitel) a *pars ceaca retinae* (bez fotoreceptorů, pokrývá duhovku a řasnaté těleso).

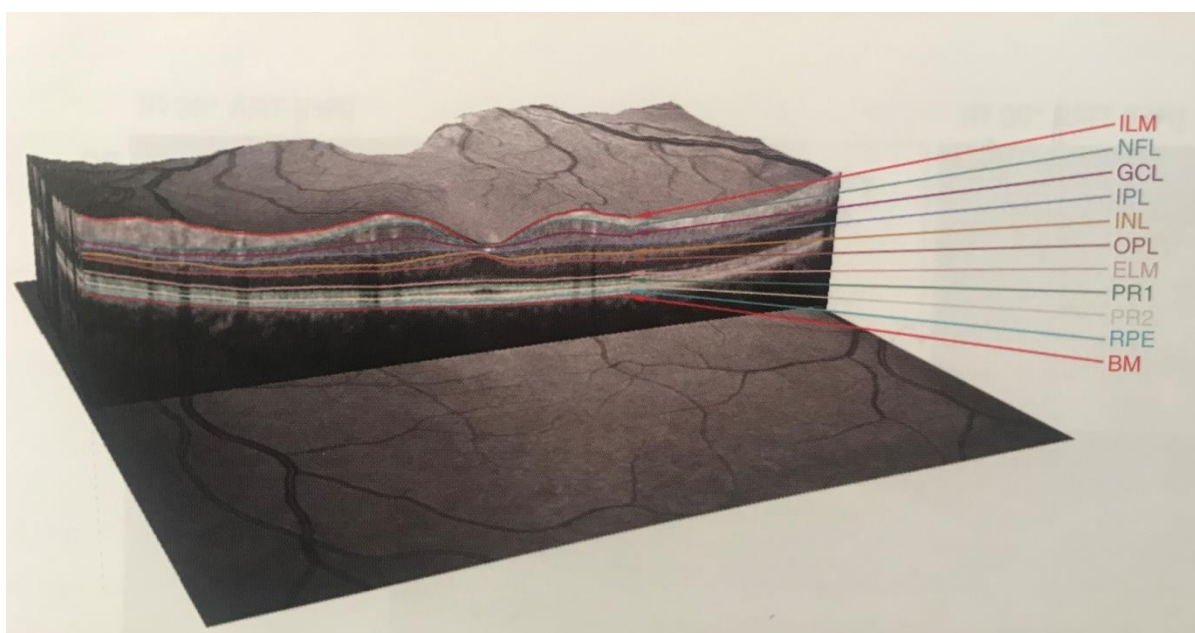
Mimo oblast optického disku, žluté skvrny a *pars ceaca* je sítnice uspořádána v jedenácti vrstvách, kterými musí projít světelný paprsek (viz obrázek č. 1 a 2) (Calabresi, Balcer, a Frohman 2015). V současnosti lze sítnici zobrazit pomocí optické koherentní tomografie (OCT).

- **Pigmentový epitel** (retinal pigment epithelium, **RPE**) slouží k výživě a transportu kyslíku pro fotoreceptory.
- **Vrstva tyčinek a čípků** (photoreceptor outer/inner segment, **OIS**) obsahuje světločivné výběžky fotoreceptorů.
- **Stratum limitans externum** (external limiting membrane, **ELM**) z podpůrných Müllerových buněk.
- **Zevní vrstva jader** (outer nuclear layer, **ONL**), tj. jader tyčinek a čípků.
- **Zevní plexiformní vrstva** (outer plexiform layer, **OPL**) obsahuje spoje mezi fotoreceptory a bipolárními buňkami.
- **Vnitřní vrstva jader** (inner nuclear layer, **INL**) - jádra bipolárních buněk a buněk střední vrstvy sítnice (amakrinní, horizontální) tvoří tzv. ganglion retinae.
- **Vnitřní plexiformní vrstva** (inner plexiform layer, **IPL**) je vrstva synapsí mezi buňkami bipolárními a gangliovými.
- **Vrstva gangliových buněk** (ganglion cell layer, **GCL**) jádra gangliových buněk tzv. ganglion opticum.
- **Vrstva nervových vláken** (retinal nerve fiber layer, **RNFL**) obsahuje nemyelinizované axony gangliových buněk.
- **Stratum limitans internum** (internal limiting membrane, **ILM**) z podpůrných Müllerových buněk.

Obrázek č. 1: Vrstvy sítnice zobrazené pomocí optické koherentní tomografie (high resolution) převzato z Kanski et al. 2011. (Kanski, Bowling, a Nischal 2011)



Obrázek č. 2: Trojrozměrný obraz sítnice s popisem jednotlivých vrstev. Převzato z Calabresi et al. 2015 (Calabresi, Balcer, a Frohman 2015)



2.2 Fotoreceptory

Fotoreceptory (světločivné elementy) sítnice jsou tyčinky a čípky. Tyčinky jsou uloženy zejména na periférii sítnice, slouží k perifernímu vidění. K jejich aktivaci postačí malé množství světla, fungují i za šera a slouží k černobílému vidění. Obsahují molekulu pigmentu rodopsinu (Čihák et al. 2001; Ambler, Bednařík, a Růžička 2008; Calabresi, Balcer, a Frohman 2015). Čípky reagují až na světlo vyšší intenzity, slouží k barevnému

vidění a jsou umístěny zejména ve žluté skvrně. Čípky obsahují tři rozdílná barviva idopsinu reagující na světlo různé vlnové délky a vímají tři základní barvy (modrá, červená a zelená) (Čihák et al. 2001; Ambler, Bednařík, a Růžička 2008). Funkcí fotoreceptorů je převod světelného elektromagnetického záření na bioelektrické potenciály (Ambler, Bednařík, a Růžička 2008).

2.3 Zrakový nerv

Zrakový nerv je součástí centrálního nervového systému, ve skutečnosti se jedná o zrakovou dráhu, nikoli o periferní nerv v pravém slova smyslu. Označení zrakový nerv by mělo být používáno jen pro přední část tohoto silně myelinizovaného traktu jdoucího od očního bulbu po chiasma opticum. Je tvořen přibližně 1,2 milionem axonů vycházejících z gangliových buněk a je standardně dělen do čtyř částí: intraokulární, intraorbitální, intrakanalikulární a intrakraniální (A. Sadun 2009; A. A. Sadun, Johnson, a Smith 1986; Ambler, Bednařík, a Růžička 2008). Axony jsou retinotopicky uspořádány a toto uspořádání si zachovávají v průběhu optického traktu, optické radiace i v zrakovém kortexu (Ambler, Bednařík, a Růžička 2008). Axony retinálních gangliových buněk směřují k hlavě zrakového nervu (optický disk) jako nemyelinizovaná vlákna a později, po průchodu přes lamina cribrosa, jsou obaleny myelinem tvořeným oligodendrocyty (Ambler, Bednařík, a Růžička 2008). Myelinizace začíná během intrauterinního vývoje a při narození se zastaví u lamina cribrosa, nicméně u 1 % populace se může myelin šířit anomálně přes laminu, aby myelinizoval vrstvu peripapilárního nervového vlákna sítnice (A. Sadun 2009). Kromě axonů gangliových buněk, astrocytů (podpůrné funkce, funkce hematoencefalické bariéry) a oligodendrocytů (tvořících myelin) se v zrakovém nervu vyskytuje mikroglie a makrofágy. Jedná se o buňky patřící k imunitnímu systému, které se mohou migrovat do centrálního nervového systému a pravděpodobně způsobují apoptózu gangliových buněk sítnice během vývoje nebo při různých onemocněních (A. Sadun 2009; A. A. Sadun, Johnson, a Smith 1986; A. A. Sadun, Johnson, a Schaechter 1986).

Intraokulární část optického nervu je dlouhá asi 1 mm a je známá i pod označením optický disk. Axony gangliových buněk sítnice musí projít z oblasti vyššího intersticiálního tlaku (nitrooční komora) do zóny s nižším tlakem (retrobulbární prostor) (A. Sadun 2009). Intraorbitální část zrakového nervu měří asi 25 mm a je obalena

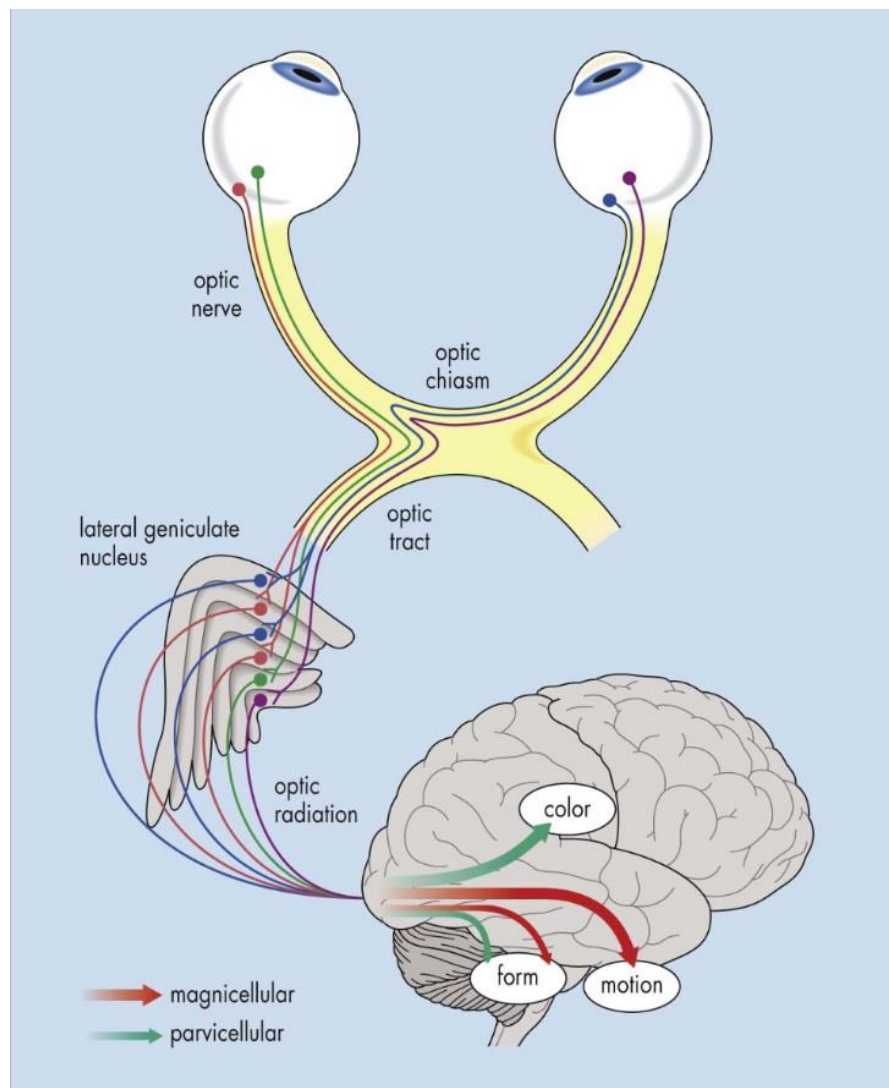
durou, arachnoideou a piou mater. Subarachnoidální prostor je vyplněn mozkomíšním mokem a komunikuje s intrakraniálním subarachnoidálním prostorem (A. Sadun 2009; Ambler, Bednařík, a Růžička 2008). Zrakový nerv prostupuje prstencem z vaziva šlach přímých okohybných svalů a skrze foramen opticum prochází do canalis opticus (Ambler, Bednařík, a Růžička 2008). Kostěný optický kanál běží posteromediálně v malém křídle kosti klínové a je přibližně 4-10 mm dlouhý. V optickém kanále probíhá současně i oftalmická arterie a okulární sympatické nervy. Intrakraniálně zrakový nerv postupuje mediálně vzhůru pod úhlem 45° směrem k chiasma opticum. Tento úsek zrakového nervu je asi 16 mm dlouhý a probíhá nad kavernózním sinem, kaudálně od frontálního laloku a arteria cerebri anterior a předních komunikant, na boční stranu chiasmatu může naléhat vnitřní krkavice (Ambler, Bednařík, a Růžička 2008).

2.4 Zraková dráha

Zraková dráha je čtyřneuronová aferentní senzitivní dráha začínající v sítnici. Obraz zachycený sítnicí je převrácený jak ve směru nahoru dolů (vzhůru nohama), tak i stranově převrácený. První tři neurony této dráhy leží v očním bulbu. Prvním neuronem jsou **tyčinky a čípky** sítnice, druhý tvoří bipolární buňky, jejichž sítnicový soubor se nazývá **ganglion retinae**. Gangliové multipolární buňky tvoří třetí neuron zrakové dráhy a je označován jako **ganglion opticum**. Tyto buňky můžeme rozdělit na magnocelulární (velké), které mají velká receptivní pole, vedou potenciály rychle a slouží k registraci pohybu. Naopak parvocelulárních (malých) gangliových buněk je více, mají malá receptivní pole a vedou barevné informace ze tří typů čípků lokalizovaných ve fovea centralis. Axony gangliových buněk probíhají po povrchu sítnice (vrstva nervových vláken, RNFL) k hlavě optického nervu. Oční bulbus opouští skrze lamina cribrosa sclerae a pokračují jako myelinizovaný **optický nerv** k chiasma opticum. V chiasmatu se kříží část vláken z nasálních polovin sítnice a část vláken z makuly, nekříží se vlákna z temporálních polovin sítnice a zbylé části žluté skvrny. Za chiasmatem vytvoří část axonů z nazální části sítnice Wilbrandovo kolínko zasahující do druhostranného optického nervu. Axony dále pokračují jako **tractus opticus**, přičemž pravý tractus obsahuje vlákna z pravých polovin obou sítnic a levý tractus z levých. Axony se zakončují v **corpus geniculatum laterale** (CGL) thalamu, jehož šestivrstevná stavba se podobá podkově a jednotlivé vrstvy jsou označeny arabskými číslicemi. Aferentace je retinotopicky uspořádána, tři vrstvy neuronů CGL přijímají nezkrížená

vlákna a tři vrstvy přijímají vlákna zkřížená. První dvě vrstvy dostávají informace z magnocelulárních gangliových buněk (registrace pohybu). Zbylé čtyři vrstvy CGL obdrží informace od parvocelulárních gangliových buněk (registrace barev). Ipsilaterální axony retiny se zakončují v 2, 3 a 5 vrstvě CGL, axony z kontralaterální sítnice se zakončí v 1, 4 a 6 vrstvě.

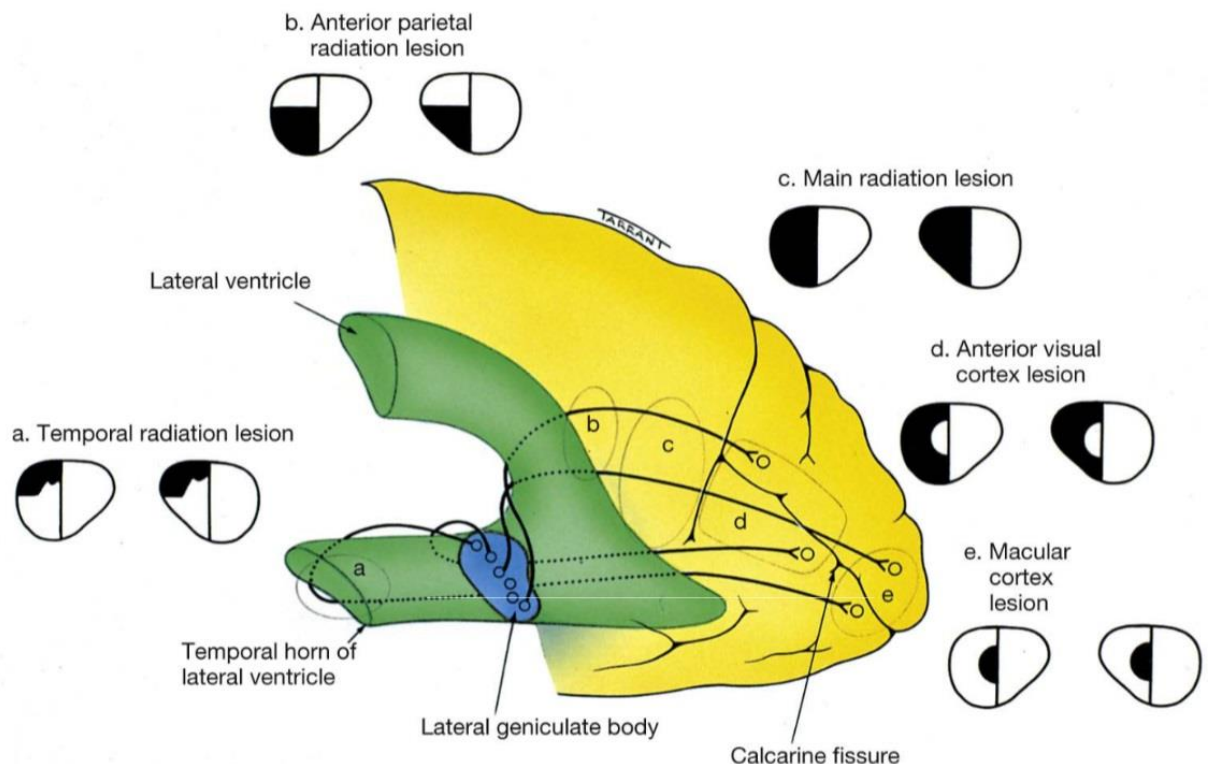
Obrázek č. 3: Chiasma opticum a grafické znázornění magno a parvocelulárního systému, přepojení v CGL. Magnocelulární systém (spodní větev, červeně) se obecně zabývá umístěním a pohybem objektů v zorném poli, zatímco parvocelulární systém (horní větev, zeleně) jemným rozlišováním tvaru a barvy objektů. Převzato z Yandoss a Duker 2014 (Yanoff a Duker 2014).



Čtvrtý neuron zrakové dráhy opouští CGL jako *radiatio optica* neboli tractus geniculocorticalis či Gratioletův svazek. Vějířovitě se rozprostírá a směřuje k okcipitálnímu

laloku do primárního zrakového kortexu. Optická radiace se dělí na dva svazky, dolní svazek tvoří v temporálním laloku tzv. Meyerovu kličku a přenáší informace z dolních kvadrantů sítnice obou očí. Horní svazek prochází parietálním lalokem a obsahuje vlákna z horních kvadrantů sítnice obou očí. Optická radiace je umístěna v nejdorzálnější části zadního raménka capsuly interny a axony se zakončují v area 17 dle Brodmanovy mapy, která se nachází na mediální polovině okcipitálních laloků. I zde je zachováno retinotopické uspořádání, horní segmenty zrakového pole mají projekci pod sulcus calcarinus, zatímco dolní segmenty projikují nad sulcus calcarinus. Fovea centralis má projekci do obou okcipitálních laloků a informace z oblasti makuly zaujímají největší část primárního zrakového kortexu (Čihák et al. 2001; Ambler, Bednařík, a Růžička 2008; Petrovický a Univerzita Karlova 1995; Bähr a Frotscher 2012).

Obrázek č. 4: Grafické znázornění lézí retrochiasmatické zrakové dráhy; a. léze temporální části optické radiace, b. léze parietální části optické radiace přední část, c. léze optické radiace, d. léze otického kortexu přední část, e. léze optického kortexu oblast makulární distribuce, převzato z Kanski (Kanski, Bowling, a Nischal 2011).



2.5 Cévní zásobení sítnice

Hlavní tepnou sítnice je arteria centralis retinae, která je povětšinou větev oftalmické tepny. Tato tenká tepna vniká do zrakového nervu asi 1 cm za očním bulbem, vynořuje se na sítnici v hlavě zrakového nervu, kde začíná její terminální větvení. Dělí se na horní a dolní větev, přičemž každá se dále dělí na temporální a nasální. Jedná se o konečné větve, které vyživují vnitřní vrstvu sítnice až po vnitřní vrstvu jader (Čihák et al. 2001; Ambler, Bednařík, a Růžička 2008). Vnější vrstva sítnice, tzn. tyčinky a čípky, vrstva vnějších jader a plexiformní zevní vrstva je vyživována z choroideální pleteně, jež pochází z větví a. ciliares posteriores breves, které jsou rovněž větví oftalmické tepny. Krev odvádí centrální retinální žíla vznikající spojením žil z kapilární sítě sítnice. Probíhá společně s tepnami, oční kouli opouští přes papilu zrakového nervu, vlévá se do vena ophthalmica superior ústící do sinus cavernosus (Čihák et al. 2001).

3. Retrobulbární neuritida

3.1 Epidemiologie

Celosvětově se incidence retrobulbární neuritidy (RN) pohybuje v rozpětí mezi 0,94–2,18 nových případů na 100 tisíc obyvatel za rok (Toosy, Mason, a Miller 2014), zatímco prevalence je přibližně 115 případů na 100 tisíc obyvatel (Rodriguez et al. 1995; Kaufman et al. 2000; Hoorbakht 2012; Voss et al. 2011). Dostupná data ohledně incidence a prevalence se ovšem výrazně liší, což může být dáno nejen problematickou diagnostikou RN, stářím některých studií, ale především rozdílnými diagnostickými (zařazovacími) kritérii v jednotlivých studiích.

Ve Spojených státech amerických probíhala v letech 1988 až 2006 multicentrická kohortová studie *The Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT), která poskytla informace o průběhu a léčebných výsledcích u pacientů s akutní demyelinizační RN a o riziku rozvoje roztroušené sklerózy (RS). Z výsledků lze vyzorovat i epidemiologická data, incidence RN v USA je odhadována na 5,4 nových případů za rok na 100 tisíc obyvatel (Toosy, Mason, a Miller 2014; Rodriguez et al. 1995; Woung et al. 2011; Optic Neuritis Study Group 2008).

V Evropě jsou recentní epidemiologická data chudá a rozporuplná. Nejvíce studií bylo publikováno v severských zemích, kde incidence RN na 100 tisíc obyvatel za rok činila v Dánsku 3,28 případů (Soelberg et al. 2017) ve Finsku 3 případy (Siuko et al. 2018) a ve Švédsku 1,46 (Jin et al. 1998). Z jižních zemí Evropy jsou epidemiologická data spíše lokálního charakteru. Tým Martínéze-Lapisciny sledoval výskyt RN v Barceloně, kde byla incidence 5,36 nových případů RN ročně (Martínez-Lapiscina et al. 2014). V Chorvatsku byly provedeny dvě lokální studie v oblasti Rijeky a Splitu, zdejší incidence byla 1,6 respektive 2,18 nových případů ročně (Bojić et al. 2004; Loncarek et al. 2005).

Studie podobná ONTT proběhla v Japonsku, jednalo se o multicentrickou studii *The Optic Neuritis Treatment Trial Multicentre Co-operative Research Group* (ONMRG), do které bylo zahrnuto 30 klinických center v Japonsku v letech 1991 až 1996 (Woung et al. 2011). Incidence RN v Japonsku činí zhruba 1,6 nových případů ročně (Wakakura et al. 1995) a v Singapuru 0,83 (Lim et al. 2009).

Vyšší predispozice k rozvoji RN je pozorována u ženského pohlaví, a to jak v Evropské populaci (3:1; Ž:M), tak i v Japonsku (1,22:1; Ž:M) (Toosy, Mason, a Miller 2014). Incidence RN asociované s RS je vyšší u pacientů žijících ve vyšších zeměpisných šířkách, zatímco směrem k rovníku incidence významně klesá (Hoorbakht 2012). Tento fakt se dává do souvislosti s hladinou vitamínu D (25 hydroxyvitamin D) a jeho vlivem na imunitní systém. Existuje korelace mezi sníženou hladinou vitamínu D a zvýšeným rizikem rozvoje RS (Hoorbakht 2012; Munger et al. 2006). Ve studiích bylo potvrzeno, že lidé, kteří migrují před pubertou, mají shodnou incidenci jako původní obyvatelé oblasti, kam migrovali (Hoorbakht 2012).

3.2 Klinické projevy

Neuritida je zánět zrkového nervu, jedná se o nejčastější optickou neuropatii, typicky asociovanou s RS. Existují i atypické formy a to buď ve spojení s jinými autoimunitními nemocemi, infekcemi, nebo izolovaně. Zánět může ušetřit optický disk, pak hovoříme o retrobulbární neuritidě (RN), nebo může způsobit otok optického disku (papillitis). Dochází k poruše zrakové ostrosti, kontrastní senzitivity, barvocitu a defektům v zorném poli. Postižení bývá nejčastěji jednostranné, avšak až 10 % pacientů má postiženy obě oči (de la Cruz a Kupersmith 2006).

3.2.1 Typická retrobulbární neuritida

Běžně se jedná o subakutní jednostrannou poruchu zraku postihující především pacienty kavkazské rasy ve středním věku. Je spojena s retrobulbární bolestivostí, která je akcentována očními pohyby a mnohdy předchází poruše zrakové ostrosti. Pacienti popisují rozmazané nebo zamlžené vidění, přičemž maximum postižení se objevuje do 2 týdnů od rozvoje příznaků. Míra deficitu kolísá od lehkého až po těžké postižení se zachováním percepce světla (Toosy, Mason, a Miller 2014; Cramer et al. 2015; Galetta et al. 2015), u 3 % pacientů je postižení tak závažné, že je postižena i percepce světla („Multiple Sclerosis Risk after Optic Neuritis: Final Optic Neuritis Treatment Trial Follow-Up" 2008). Zpočátku dochází u většiny pacientů k poměrně promptnímu zlepšení zraku, které je následováno pozvolným zlepšením zrakových funkcí v průběhu jednoho roku od rozvoje příznaků. Přes 90 % pacientů má zrakovou ostrost lepší nebo rovnou 20/40 (dle Snellenových optotypů) do jednoho roku od rozvoje příznaků (Toosy, Mason, a Miller 2014; Galetta et al. 2015) a po 15letém sledování ve studii ONTT mělo

72 % pacientů po RN ostrost 20/20 a lepší (Optic Neuritis Study Group 2008). Dochází k různě velkým defektům v zorném poli, nejčastěji se jedná o skotomy centrální, ale mohou být přítomny i výpadky centroekální, altitudinální či hemianopsie (Toosy, Mason, a Miller 2014). V akutní fázi RN bývá porucha barvocitu zejména v oblasti modrožlutého spektra, v chronické fázi je výrazněji poškozeno červeno-zelené spektrum (Toosy, Mason, a Miller 2014; Schneck a Haegerstrom-Portnoy 1997). Mezi další příznaky patří krátké světelné záblesky v zorném poli známé jako fosfény, Uhthoffův fenomén, při kterém dochází k horšení zraku při zvýšení tělesné teploty (při cvičení, po teplé koupeli apod.). Dále je popisován relativní aferentní pupilární defekt (RAPD), při kterém zornice postiženého oka může nejen slaběji reagovat na osvit, může dojít i k tzv. amaurotické reakci s rozšířením zornice (Toosy, Mason, a Miller 2014; Abel, McClelland, a Lee 2019).

3.2.2 Atypická retrobulbární neuritida

Atypická RN je optická neuropatie z jakékoli jiné příčiny než RS. Postihuje častěji pacienty mužského pohlaví mladší 12 let, nebo naopak starší 50 let. Atypické formy se vyskytují více u Afroameričanů a Asiatů. Podezření na atypickou formu RN by mělo vzbuzovat oboustranné postižení zrakového nervu, těžká ztráta zraku (často i porucha percepce světla), progresse zrakového deficitu a nelepšení symptomů ani po 2 týdnech trvání RN. Častá je i absence bolesti, nebo naopak přetrvávání výrazné bolestivosti déle než 2 týdny od rozvoje potíží (Toosy, Mason, a Miller 2014; Kale 2016; Voss et al. 2011; Galetta et al. 2015; Abel, McClelland, a Lee 2019). Během očního vyšetření je popisována edém hlavy zrakového nervu, peripapilární krvácení nebo makulární exudáty (Toosy, Mason, a Miller 2014; Abel, McClelland, a Lee 2019).

Tabulka č. 1: Příznaky typické a atypické retrobulbární neuritidy (převzato a upraveno podle Toosy 2014)

Typická forma retrobulbární neuritidy	Atypická forma retrobulbární neuritidy
věk >12let nebo < 50 let	věk < 12 let nebo > 50 let
kavkazská rasa	afroamerická, asijská rasa
subakutní rozvoj (několik dnů až 2 týdny)	náhly vznik nebo rozvoj delší než 2 týdny
jednostranné postižení, snížení barvocitu, kontrastní citlivosti, defekty zorného pole	oboustranné postižení, rychlé sekvenční postižení zřetelného nervu
retrobulbární bolest, bolestivé oční pohyby	absence bolesti, nebo naopak výrazná bolestivost trvající více než 2 týdny
normální optický disk nebo edém disku, normální nález na makule	výrazný edém či zblednutí disku, atrofie disku, plaménkové hemoragie
spontánní úprava do 2-3 týdnů, bez zhoršení po vysazení kortikoidů	bez spontánního zlepšení, zhoršení příznaků po vysazení kortikoidů

3.3 Riziko konverze do RS

Přibližně 70 % pacientů s již diagnostikovanou RS prodělá RN v dalším průběhu onemocnění. Zánět zrakového nervu může být asi u 25 % pacientů první demyelinizační příhodou (klinicky izolovaný syndrom – CIS). Pro stratifikaci rizika rozvoje RS po první epizodě RN byly posuzovány nálezy na magnetické rezonanci (MR). Výskyt demyelinizačních ložisek v CNS je považován za silný prediktor rozvoje onemocnění.

Pětileté kumulativní riziko rozvoje RS je 30 %, po 12 letech je riziko již 40 % a po 15 letech dojde k potvrzení RS u poloviny pacientů („Multiple Sclerosis Risk after Optic Neuritis: Final Optic Neuritis Treatment Trial Follow-Up" 2008; Beck et al. 2003). Během kohortové multicentrické studie ONTT („Multiple Sclerosis Risk after Optic Neuritis: Final Optic Neuritis Treatment Trial Follow-Up" 2008) probíhající ve Spojených státech amerických hodnotili nálezy na MR mozku, které prokázaly demyelinizační léze u 50 % pacientů s RN („The Clinical Profile of Optic Neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group" 1991). Během pěti let došlo k rozvoji RS u 51 % pacientů s lézemi na MR a jen u 16 % pacientů bez lézí (Optic Neuritis Study Group 1997). Do 15 let dochází ke konverzi u 72 % pacientů s abnormním nálezem na MR, zatímco jen u 25 % pacientů je vstupní nález na MR v normě (Toosy, Mason, a Miller 2014; „Multiple Sclerosis Risk after Optic Neuritis: Final Optic Neuritis Treatment Trial Follow-Up" 2008; Abel, McClelland, a Lee 2019).

Dalším rizikovým faktorem pro rozvoj RS se jeví pohlaví. Rizzo et al. publikoval v roce 1988 studii, kdy během 15letého sledování došlo k rozvoji RS u 74 % žen, ale jen u 34 % mužů po proběhlé RN (Rizzo a Lessell 1988). Vyšší riziko konverze do RS u žen bylo pozorováno i ve studii ONTT („Multiple Sclerosis Risk after Optic Neuritis: Final Optic Neuritis Treatment Trial Follow-Up" 2008). U Asiatů jsou méně častější léze na MR mozku po izolované epizodě zánětu očního nervu, také u nich méně často dochází k rozvoji RS a RN je spíše asociovaná s neuromyelitis optica (Toosy, Mason, a Miller 2014).

Většina studií prokázala vyšší riziko rozvoje RS u pacientů s průkazem intratékální oligoklonální syntézy imunoglobulinů v čase probíhající RN (Jin et al. 2003; Nilsson et al. 2005; Jacobs et al. 1997).

3.4 Diferenciální diagnostika retrobulbární neuritidy

Akutní RN je nejčastější optická neuropatie. Typická RN je projevem demyelinizačního onemocnění a postihuje většinu pacientů s RS. Vyskytují se i atypické formy RN, a to buď ve spojení s jinými autoimunitními nemocemi, nebo izolovaně. Odlišení od ostatních optických neuropatií je zásadní pro výběr léčby a další management pacientů, aby se zabránilo ztrátě zraku. V následující kapitole budou probrány příčiny autoimunitní neinfekční, RN v rámci systémových onemocněních, ischemické optické neuropatie, nádorem podmíněné optické neuropatie a ostatní příčiny RN.

3.4.1 Autoimunitní zánětlivá neinfekční onemocnění

Roztroušená skleróza

Jak již bylo zmíněno, RN je častá optická neuropatie postihující typicky mladé dospělé, ve své typické podobě je nejčastěji asociována s roztroušenou sklerózou (RS). RS je chronické autoimunitní zánětlivé demyelinizační onemocnění centrální nervové soustavy (CNS) vedoucí k demyelinizaci nervových vláken a jejich následné ztrátě. Cílovými antigeny jsou antigeny myelinové pochvy nervových vláken CNS. Zpočátku převažují zánětlivé pochody, které jsou následovány neurodegenerací (Matejíčková et al. 2015). Předpokládají se genetické, imunologické, hormonální a environmentální vlivy. Z nejčastěji uvažovaných rizikových faktorů spojených s manifestací RS je sérologický průkaz protilátek proti viru Ebsteina-Barrové viru (Waubant et al. 2011). Z genetických faktorů je zmiňován lidský antigen HLA *DRB1*1501* (Goodin 2010). Diagnózu RS stanovujeme na základě klinických příznaků a pomocných vyšetřovacích metod. V roce 2017 byla přijata tzv. McDonaldova revidovaná kritéria, podle kterých je k diagnostice RS nutné prokázat diseminaci procesu v čase a prostoru (Thompson et al. 2018). Klinické příznaky a diagnostické nálezy jsou popsány v příslušných kapitolách.

Neuromyelitis optica spectrum disorders – NMOSD

Jedná se o skupinu onemocnění predilekčně postihující zrakový nerv a míchu. Neuromyelitis optica (NMO) poprvé popsal Eugene Devic v 19. století jako oboustranný těžký zánět zrakového nervu vyskytující se společně s transversální myelitidou (Devic, b.r.). Dlouho bylo toto onemocnění považováno za podtyp roztroušené sklerózy, dnes je hodnoceno jako samostatná jednotka a řadíme je mezi autoimunitně zprostředkované astrocytopatie (Wingerchuk et al. 2007; Horakova 2015).

Průběh onemocnění je atakovitý, typicky se projevuje RN anebo longitudinální extenzivní transverzální myelitidou (LETM). RN jsou často oboustranné a dochází k těžké reziduální poruše zraku. Časté jsou i příznaky z postižení oblasti area postrema (singultus, nauzea a vomitus) nebo akutní kmenové léze (diplopie, vestibulární syndrom, hypakusis). Dále se vyskytují příznaky z léze hypothalamu (polyurie, narkolepsie) (Wingerchuk et al. 2007; Horakova 2015; Wingerchuk et al. 2015). Častěji jsou postiženy ženy (4-9 ×). Na MR skenech se nacházejí ložiska lokalizována jak v oblasti optických nervů a míchy, kde léze typicky přesahuje 3 segmenty míšní, tak i v bílé hmotě supra a infratentoriálně (Pittock et al. 2006). Při vyšetření mozkomíšního moku oligoklonální IgG pásy většinou chybí (Matà a Lolli 2011; Wingerchuk et al. 2015).

Z laboratorních markerů detekujeme protilátky proti akvaporinu 4 (AQP4), u kterých se uvádí senzitivita 72 % a specificita 99 % (Waters et al. 2012). Akvaporinu 4 je transmembránový vodní kanál podílející se na udržování vodní homeostázy. Akvaporiny jsou lokalizovány především na astrocytech na vnitřní straně hematoencefalické bariéry (Horakova 2015; Lennon et al. 2004). Protilátky jsou typu IgG (AQP4-IgG) po svém navázání na cílový antigen spouštějí imunitní reakci s aktivací komplementu, tvorbou infiltrátů z makrofágů, granulocytů či eozinofilů. V diagnostice RN můžeme využít i OCT, kdy dochází k výraznějším změnám RNFL a tato diagnóza by měla být vyloučena, pokud je pokles v RNFL větší než 15 µm na postiženém oku (Toosy, Mason, a Miller 2014).

Dnes jsou akceptována nová diagnostická kritéria schválená v roce 2015, kde je používán termín *neuromyelitis optica spectrum disorders* (NMOSD) (Wingerchuk et al. 2015).

Tabulka č. 2: Diagnostická kritéria pro dospělé pacienty s NMOSD (upraveno dle Wingerchuk 2015) (Wingerchuk et al. 2015)

Diagnostická kritéria pro NMOSD s AQP4-IgG
<ol style="list-style-type: none"> 1. Alespoň jeden hlavní klinický příznak 2. Pozitivita AQP4-IgG 3. Vyloučení jiné etiologie potíží
Diagnostická kritéria pro NMOSD bez AQP4-IgG
<ol style="list-style-type: none"> 1. Alespoň dva hlavní klinické příznaky v důsledku jedné nebo více atak splňující následující podmínky: <ol style="list-style-type: none"> a. Alespoň jedním klinickým příznakem musí být optická neuritida, akutní myelitida s LETM nebo area postrema syndrom b. Diseminace v prostoru c. Naplnění kritérií při MR zobrazení 2. Negativita AQP4-IgG 3. Vyloučení jiné etiologie potíží
Hlavní klinické příznaky
<ol style="list-style-type: none"> 1. Optická neuritida 2. Akutní myelitida 3. Area postrema syndrom 4. Akutní kmenový syndrom 5. Symptomatická narkolepsie nebo akutní diencefalický klinický syndrom s NMOSD typickými diencefalickými lézemi potvrzenými na MR 6. Symptomatický

Chronická relabující retrobulbární neuritida (CRION)

Je vzácné onemocnění popsané Kiddem v roce 2003 (D. Kidd et al. 2003), etiologie vzniku onemocnění je stále neznámá. Manifestuje se zejména ve středním věku s predominancí u ženského pohlaví, častá je porucha vizu s retrobulbární bolestivostí, která je u malého počtu pacientů oboustranná (Petzold a Plant 2014). Onemocnění probíhá atakovitě, frekvence recidiv RN je různá, od sporadických (2-5 ×) až po často se opakující relapsy (více než 10 ×). Zraková ostrost je výrazně poškozena, u 68 % pacientů byla zraková ostrost rovna nebo horší než 20/200. Zlepšení zrakové ostrosti po atace RN není výrazné, u třetiny pacientů se nezlepší vůbec, u třetiny dojde ke zlepšení zrakové ostrosti na 20/40. V klinickém vyšetření je často přítomen RAPD a protilátky proti AQP4 nebývají u 95 % přítomny. Diagnóza je stanovena po vyloučení jiných příčin onemocnění. Specifický laboratorní marker nebyl dosud nalezen (Petzold a Plant 2014).

3.4.2 Autoimunitní zánětlivá systémová onemocnění

Systémový lupus erythematodes

Systémový lupus erythematodes (SLE) často postihuje ženy mladšího středního věku. Vyznačuje se značně heterogenní klinickou manifestací i průběhem. Časté je neurologické postižení, mezi hlavní symptomy patří deprese a psychózy, cefalea, epileptické záchvaty, léze periferních nervů a myopatie. Dále pak cévní postižení, a to jednak akutní ischemické ikty, tak subarachnoideální krvácení v důsledku ruptury fusiformního aneurysmatu. V rámci koagulopatie při sekundárním antifosfolipidovém syndromu je další možnou manifestací embolizace či trombóza (Reske, Petereit, a Heiss 2005).

Mezi obvyklé projevy onemocnění patří příznaky zrakové léze, asi u třetiny pacientů se SLE je postižena sítnice, méně pak cévnatka a zrakový nerv. Postižení zrakového nervu se projevuje asi u 1 % pacientů a dochází buď k RN, nebo ischemické optické neuritidě (de Andrade et al. 2017). Patofyziologie je pravděpodobně multifaktoriální, související buď s aktivitou SLE, nebo s jejími cévními komplikacemi (okluzivní vaskulitida,

nezánětlivá vaskulopatie či ischemické postižení u pacientů s antifosfolipidovým syndromem). Dobře reaguje na kortikosteroidní léčbu, u většiny pacientů dochází k významnému zlepšení zraku (Man, Mok, a Fu 2014).

U nemocných s rekurentní RN v rámci SLE můžeme pozorovat atrofii disku a těžké reziduální oční postižení. Při vyšetření MR jsou popisovány změny signálu optického nervu (Man, Mok, a Fu 2014). Likvorologické vyšetření u 25–80 % pacientů potvrdí intratékální syntézu IgG a přítomnost OCB, která mohou po léčbě kortikoidy vymizet (Reske, Petereit, a Heiss 2005). Při vyšetření OCT nacházíme u pacientů se SLE ztenčení choroideální vrstvy sítnice (Altinkaynak et al. 2015). Například tým Liu v roce 2014 prezentoval na mezinárodním sjezdu práci zabývající se korelací změn na sítnici měřené OCT a kognitivním postižením u pacientů se SLE (Liu a Bernard 2014). K diagnostice napomohou laboratorní vyšetření se stanovením specifických protilátek (de Andrade et al. 2017; Man, Mok, a Fu 2014).

Sjögrenův syndrom

Sjögrenův syndrom (SS) je chronické progresivní autoimunitní onemocnění vyskytující se typicky u žen ve středním věku. Dochází k postižení exokrinních žláz lymfocytární infiltrací. Dělí se na primární a sekundární, který je asociován s jiným systémovým onemocněním. Typicky dochází k sicca syndromu, při kterém si pacienti stěžují na suchost sliznic. Neurologické příznaky se vyskytují průměrně u 20 % pacientů, dochází jak k postižení periferního, tak i centrálního nervového systému (Reske, Petereit, a Heiss 2005; Tobón et al. 2012). U pacientů se SS může být RN první manifestací onemocnění, anamnesticky je popisována asi u 16 % pacientů (Theodoridou a Settas 2006; Rabadi et al. 2010). Mezi diagnostická kritéria patří i zhodnocení množství tvorby slz Schirmerovým testem, kdy je pacientovi zasunut proužek filtračního papíru za spojivkový vak a po pěti minutách se hodnotí výška zvlhčení (Ciferská b.r.). OCT se v tomto případě nepoužívá k měření vrstev sítnice, ale je jí měřena tloušťka slzného menisku (Qiu et al. 2012). Na MR mozku můžeme prokázat abnormality v T2 vážených obrazech a FLAIR sekvencích, častá jsou demyelinizační ložiska subkortikální a periventrikulární lokalizace (Tobón et al. 2012). V mozkomíšním moku je typicky lymfomonocytární pleiocytóza s plazmatickými buňkami, v aktivním období nemoci

můžeme prokázat až u 90 % nemocných přítomnost OCB. Jako v případě SLE po kortikoterapii mizí (Reske, Petereit, a Heiss 2005).

Sarkoidóza

Sarkoidóza je multisystémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie, které obvykle postihuje jedince mladšího a středního věku, opět častěji ženy. Dochází k imunitní reakci a tvorbě granulomatózního zánětu a později fibrotizaci lézí. Projevuje se nejčastěji nitrohrudním postižením s bilaterální hilovou lymfadenopatií anebo plicními infiltráty. Z mimoplicních postižení jsou nejčastější oční a kožní léze, mohou být však postiženy i ostatní nitrobřišní a nitrohrudní orgány. U 10–30 % nemocných dochází k postižení CNS (bolesti hlavy, bazilární meningitida, oboustranná RN, senzitivní a motorické příznaky, epileptické záchvaty nebo neuropsychiatrické symptomy (Pasadhika a Rosenbaum 2015; Reske, Petereit, a Heiss 2005).

U 20-30 % pacientů je RN první manifestací onemocnění. Onemocnění je často oboustranné, probíhá jednorázově a jen výjimečně dochází k relapsu. Někdy se RN vyskytuje izolovaně, povětšinou je však spojena se systémovými příznaky (Heiligenhaus et al. 2011). Dochází k poklesu zřetelivosti, poruchám barvocitu a hojně jsou i zornicové příznaky. Při očním postižení lze využít i OCT, kde detekujeme retinální infiltráty a edém, nebo posuzujeme atrofii vnitřní vrstvy sítnice po prodělaném onemocnění (S. J. Hickman, Quhill, a Pepper 2016). Mehta et al. v roce 2015 popsali ztlustění choroidální vrstvy měřené pomocí OCT u pacientů se sarkoidózou po RN (Mehta et al. 2015).

Při vyšetření MR mozku je patrné zesílení optiku a jeho obalů, často bez syčení kontrastní látkou. Likvorologické vyšetření je u 85 % pacientů bez průkazu OCB. Někdy je popisována vyšší proteinorachie, lymfomonocytární pleiocytóza se vzestupem poměru lymfocytů CD4:CD8 nad 5,0 (D. P. Kidd et al. 2016). Zkoumáno bylo i stanovení angiotensin konvertujícího enzymu v mozkomíšním moku, bohužel vyšetření vykazuje nízkou senzitivitu a specificitu (Bridel et al. 2015). Zlatým standardem v diagnostice je biopsie, nejčastěji transbronchiální, ale bioptický materiál lze získat i z periferní uzliny, kůže nebo spojivky. Histopatologicky se jedná o nekaseifikující granulom. Laboratorně prokazujeme hyperkalcémii, hyperkalciurii, dále určujeme

sérovou koncentraci enzymu konvertujícího angiotenzin (SACE) s asi 50% senzitivitou. Solubilní receptor pro interleukin 2 a neopterin jsou dalšími sérovými markery využívanými v diagnostice sarkoidózy (Pasadhika a Rosenbaum 2015).

Behçetova choroba

Vzácnou příčinou RN je Behçetovu nemoc (BN). Jedná se o chronické, rekurentní, multisystémové, zánětlivé onemocnění s ne zcela známou etiologií. Největší incidence BN je u pacientů mezi 20–40 rokem žijících v oblastech bývalé Hedvábné stezky. Histopatologicky se jedná o okluzivní vaskulitidu, u které se předpokládá autoimunitní původ, nelze však vyloučit ani infekční etiologii či jejich kombinaci. Jsou případy BN s familiárním výskytem, kdy byla popsána asociace jejího výskytu s přítomností antigenu HLA B51 antigenem (Adil et al. 2020; Sorgun, Kural, a Yücesan 2018). Ulcerace orální, genitální a uveitida tvoří klasickou klinickou triasu BN. Mezi vzácné příznaky patří oční symptomy (keratitidy, retinální vaskulitidy, zakrvácení do sklivce, RN s těžkým postižením zraku s rizikem oslepnutí) a neurologické postižení (cévní mozková příhoda, žilní trombóza, pseudotumor cerebri či meningoencefalitida). Na MR sekvencích jsou u BN popsány léze v mozkovém kmeni, hemisferální léze či vzácné postižení thalamu a mozečku (Sorgun, Kural, a Yücesan 2018). V akutní fázi může být OCT použita jako neinvazivní metoda k posouzení zánětlivé aktivity BN, při které rovněž nacházíme ztlustění choroidální vrstvy sítnice (Onal et al. 2018; M. Kim et al. 2013).

3.4.3 Ischemická optická neuropatie

Jedná se o skupinu onemocnění s ischemickým postižením, některé části zrakového nervu způsobují náhlou poruchu zraku.

Arteritická ischemická optická neuropatie

Tato entita je popisovaná v rámci temporální arteritidy, postiženi jsou pacienti kolem 70 let věku s predominancí u ženského pohlaví. Onemocnění se projevuje bolestmi hlavy, celkovými příznaky jako nechutenství a pokles hmotnosti. Lokálně lze palpatovat zduření arterie temporalis, někdy s vymizelou pulzací. V krevním obraze prokážeme známky zánětu s vyšší sedimentací a elevací CRP. MR mozku může být bez patologie, nebo lze prokázat stenózy karotid, diagnózu potvrdí biopsie z arterie temporalis s průkazem velkobuněčných infiltrátů a nekrotizace (Chacko, Chacko, a Salter 2015).

Nonarteritická ischemická optická neuropatie

Vyskytuje se zejména u pacientů kolem 40-50 let věku s dalšími cévními rizikovými faktory jako arteriální hypertenze, diabetes mellitus a hyperlipidémie. Non arteritické neuritidy dále dělíme na častější přední (AION, anterior ischemic optic neuropathy) z uzávěru zadních ciliárních arterií a zadní (PION, posterior ischemic optic neuropathy), kdy dochází k uzávěru piálních cév, typicky oboustranně, často se objevují pooperačně jako následek hypotenze, nebo při anemickém syndromu (Bernstein a Miller 2015; „Ischemic Optic Neuropathies | NEJM" b.r.).

Klinicky se projevuje zejména u pacientů nebolestivým poklesem zrakových funkcí s výpadkem zorného pole charakteru zejména dolní altitudinální hemianopsie, při jednostranném postižení může být RAPD. Deficit nemá tendenci k lepšímu. Na očním pozadí je u AION popisován bledý ischemický edém zrakového terče s plaménkovými hemoragiemi, u PION edém nenacházíme („Ischemic Optic Neuropathies | NEJM" b.r.).

Při vyšetření MR mozku je nález často v normě (Lee 2003), ale mohou být detekovány i změny jako u akutní cévní mozkové příhody s průkazem vyššího signálu na DWI sekvencích s korelátém hyposignality na ADC mapách postiženého zrakového nervu (Al-Shafai a Mikulis 2006). Při OCT vyšetření je popisováno ztlustění RNFL vrstvy

asociovaného s edémem disku, v oblasti makuly naopak ztenčení vnitřní plexiformní vrstvy korelující s výpadkem zorného pole (Bellusci et al. 2008; Yu, Ho, a Liao 2014).

3.4.4 Nádorem podmíněné optické neuropatie

Lymfom

Nejčastější optická neuropatie asociovaná s tumorem je popisována u infiltrace lymfomem. Nemocní bývají starší 60 let, postižení zrakového nervu se může projevit u pacientů s již známou diagnózou lymfomu (primární lymfom CNS, nebo systémový lymfom). Primární intraokulární lymfom je vzácný (Behbehani et al. 2005; Ahle et al. 2017), nicméně RN může být první manifestací onemocnění. Dochází k poklesu zrakových funkcí často oboustrannému, bývají přítomny defekty zorného pole i retrobulbární bolestivost (J. L. Kim et al. 2015). MR mozku zobrazí lymfom jako T1 hypointenzní a T2 hyperintenzní neostře ohraničenou masu sytící se po podání kontrastní látky. Na difuzně vážených obrazech prokazujeme restrikcii difuze. Často sledujeme ztlustění zrakového nervu a obalů (Ahle et al. 2017; J. L. Kim et al. 2015). V mozkomíšním moku v cytologickém preparátu se nachází maligní buňky, především atypické lymfocyty, následné cytoflowmetrické vyšetření posoudí imunofenotyp lymfomu a metoda PCR je pomocnou metodou detekující nádorovou DNA (Scott et al. 2013).

Gliom optiku

Gliom optiku je u dospělých vzácným onemocněním, postihuje více děti a mladistvé, přičemž 90 % gliomů je diagnostikováno do 20 let věku. U dětí se jedná hlavně o astrocytom I. stupně, často bývá asociován s neurofibromatózou 1. typu. U dospělých je běžný anaplastický astrocytom, nebo glioblastom (Fried et al. 2013; Jahraus a Tarbell 2006).

U pacientů dochází k poruše zraku, často na obou očích. Není známá korelace mezi velikostí tumoru a zrakovým deficitem. Kromě poruchy zrakové ostrosti je u většiny

pozitivní RAPD na postiženém oku a bývají výpadky zorného pole při vyšetření perimetrem.

Při vyšetření očního pozadí je typický nález atrofie papily optiku, otok disku i intraokulární šíření je vzácné (Fried et al. 2013). Při zobrazení MR je gliom na hypo až isointenzní na T1 vážených sekvencích a hyperintenzní na T2 sekvencích, asi polovina gliomů se sytí po podání kontrastní látky (Fried et al. 2013; Jahraus a Tarbell 2006).

Meningeom optiku

Jedná se o vzácný benigní nádor postihující zrakový nerv. Většina nádorů se nachází v intraorbitálním úseku zrakového nervu a jen výjimečně je lokalizován oboustranně. Bilaterální meningiom je spojen s neurofibromatózou 2. typu. Ženy jsou postiženy častěji než muži a dochází u nich ke zhoršení zraku během těhotenství. Zrak se může horšit i atakovitě, ale charakterističtější je spíše pomalá progredující porucha zraku s výpadky v zorném poli, a až u poloviny pacientů dochází k retrobulbární bolestivosti. K příznakům se v čase přidává i porucha okulomotoriky a exoftalmus. Na očním pozadí bývá edém papily zrakového nervu. Na T1 vážených sekvencích je meningeom izo až hypointenzní, na T2 vážených sekvencích je typicky hyperintenzní (Patel, Najem, a Margolin 2020).

3.4.5 Ostatní příčiny retrobulbární neuritidy

Infekce

Zánět zrakového nervu mohou způsobovat virové i bakteriální infekce, tuberkulóza či toxoplazmóza. K odhalení etiologie dopomohou další příznaky, jakož i nálezy MR a mozkomíšního moku (CSF) viz tabulka. Postinfekční virová RN se vyskytuje častěji u dětí, bývá oboustranná a rozvíjí se asi jeden až tři týdny po infekci spalniček, příušnic, planých neštovic, chřipky a viru Epstein-Barrové (Toosy, Mason, a Miller 2014).

Tabulka č. 3: Infekční příčiny retrobulbární neuritidy, upraveno dle Toosho

<p>Lymeská nemoc</p>	<p>anamnéza klíštěte, erythema chronicum migrans, radikuloneuropatie, častěji způsobuje neuroretinitidu a papilitidu, meningeální iritace, nález CSF</p>
<p>Syfilis</p>	<p>rizikové faktory, genitální vředy, vyrážka, postižení zadních míšních provazců monokulární nebo binokulární, spojena s vitritidou, antibiotická terapie, nicméně jsou i relapsy onemocnění</p>
<p>Virová RN (HIV, herpes simplex, varicela zoster, Epstein–Barrové, cytomegalovirus, adenoviry, spalničky, příušnice, rubeola)</p>	<p>virový prodrom, vitritida, nález CSF</p>
<p>Tuberkulóza</p>	<p>Expozice v anamnéze, vitritida, abnormální nález na RTG hrudníku</p>
<p>Toxoplazmóza</p>	<p>aktivní chorioretinitida s otokem sítnice, otok disku, HIV pozitivní, antibiotická a kortikosteroidní terapie</p>
<p>Toxokarióza</p>	<p>neuroretinitida, eozinofilie</p>

Genetické příčiny

Mezi genetické příčiny RN patří Leberova dědičná optická neuropatie a Kjerova choroba.

První ze jmenovaných patří mezi mitochondriálně děděná onemocnění s rozdílnou penetrací u mužů (50 %) a žen (10 %). Mutace v pozicích 11 778, 3 460 a 14 484 jsou zodpovědné za více než 95 % všech případů. Leberova neuropatie postihuje zejména mladé muže a projevuje se jako subakutní bezbolestná ztráta zraku s postupným postižením obou očí během týdnů či měsíců. Fundoskopický nález bývá často normální, ale někdy pozorujeme dilataci a vinutí cév papily zřetelného nervu, pseudoedém papily, makulární edém a exsudáty jsou rovněž častým nálezem. Při fluorescenční angiografii nedochází k prosakování barviva z disku zřetelného nervu. Vyšetření OCT může být rovněž přínosné, v akutní fázi prokazujeme zesílení vrstvy RNFL v oblasti papily, přičemž OCT makuly odhaluje ztenčení. Při následné atrofizaci dochází ke ztenčování RNFL vrstvy i v oblasti papily zřetelného nervu. Rozdíly mezi RNFL a GCL mohou být biomarkerem progresu onemocnění. MR může vykazovat abnormalitu signálu v optických nervech (Van Bergen et al. 2011).

Kjerova atrofie zřetelného nervu patří mezi autozomálně dominantně dědičná onemocnění postihující děti v první dekádě života. Dochází k pomalu progredující oboustranné ztrátě zraku se skotomy a poruchou barvocitu. Fundoskopicky nalézáme nabledlou atrofickou papillu zřetelného nervu. Gen je lokalizovaný na chromozomu 3 („Optic Atrophy Type 1 - GeneReviews® - NCBI Bookshelf" b.r.).

Toxonutritivní neuropatie

Toxonutritivní neuropatie bývají většinou oboustranné, nebolestivé se špatnou prognózou zřetelného zotavení. Toxická optická neuropatie se vyskytuje u otrav metanolem a někdy i alkoholem, u pacientů s tabákovo-alkoholovou amblyopií či polékově (etambutol, infliximab, sildenafil, amiodaron). Deficit vitamínu B1, B12 a folátu způsobuje optickou neuropatii. MR nález bývá v normě a někdy dojde k zlepšení stavu po vitamínové substituci (A. A. Sadun 2002).

4. Diagnostické možnosti u retrobulbární neuritidy

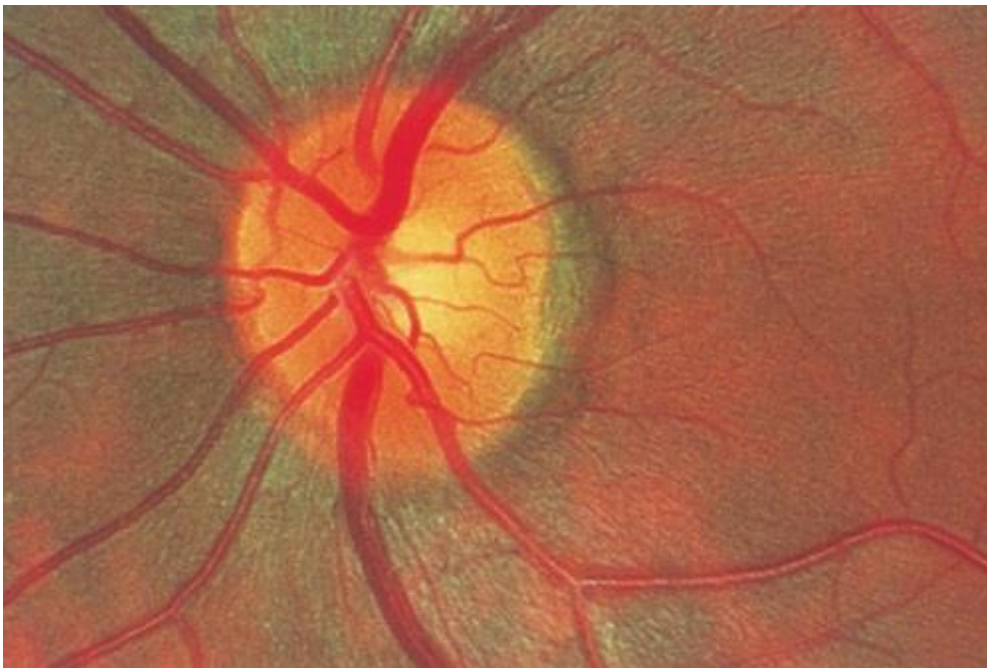
4.1 Oční vyšetření

4.1.1 Vyšetření očního pozadí

Oční pozadí je část sítnice přehlédnutelná při vyšetření oftalmoskopem. Je patrná hlava zrakového nervu (optický disk) jakožto bělavý lehce povystouplý asi 1,5mm okrouhlý terč. Zde se sbíhají nemyelinizovaná vlákna gangliových buněk sítnice (Čihák et al. 2001). V tomto místě vstupuje na sítnici arteria centralis retinae. Zevně od hlavy zrakového nervu je uložena žlutá skvrna (makula lutea), místo nejostřejšího vidění. Uprostřed je vkleslá fovea centralis makulae.

Z oftalmologického hlediska můžeme rozdělit optickou neuritidu podle nálezu na očním pozadí na *retrobulbární neuritidu*, při které se u dvou třetin pacientů (častěji dospělých) jeví optický disk normálně. Dále na *papilitidu* postihující přibližně jednu třetinu nemocných, kde je přítomen otok hlavy disku (viz obrázek č. 5). Častější je v dětském věku, bývá doprovázenánálezem tzv. plaménkových hemoragií, je patrné vyvýšení hlavy optického nervu, hyperémie disku, rozmazání okrajů disku a edém vrstvy nervových vláken (viz obrázek č. 6 a 7). Vzácný je nález *neuroretinitidy*, jedná se o spojení papilitidy se zánětem nervových vláken (RNFL) a hvězdovitou makulou. Tento obraz bývá málokdy asociován s demyelinizačním onemocněním (Kanski, Bowling, a Nischal 2011).

Obrázek č. 5: Fotografie normálního nálezu na očním pozadí. Převzato z Yanoff a Duker 2014.



Obrázek č. 6: Fotografie očního pozadí s časným papiledémem. Převzato z Yanoff a Duker 2014.



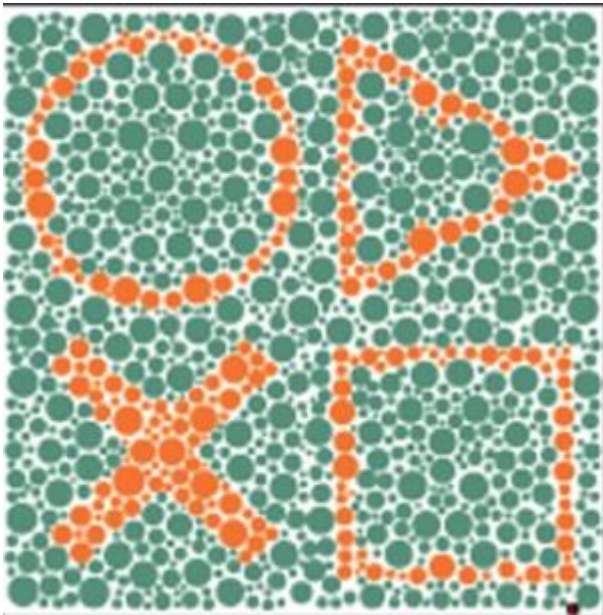
Obrázek č. 7: Fotografie edému hlavy zrakového nervu – pozdní pozdní stadium.
Převzato z Yanoff a Duker 2014.



4.1.2 Vyšetření barvocitu

Pro hodnocení defektu vnímání barev (dyschromatopsie) se nejběžněji používají pseudoizochromatické (zdánlivě stejnobarevné) tabulky. Obsahují body různých barev, kdy jedna barva vytváří určitou číslici nebo písmeno. Známé jsou tabulky Ishiharovy nebo Hardy-Rand-Rittlerovy, k přesnější verifikaci poruchy barvocitu se používá Farnsworthův-Munsellův 100-hue test. Obsahuje několik barevných terčů různé barvy a sytosti, které má pacient sestavit do posloupné řady (Kuchynka 2007).

Obrázek č. 8: Hardy-Rand-Ritterovy tabule k vyšetření barvocitu. Převzato z Yanoff a Duker 2014.



4.1.3 Vyšetření zrakové ostrosti

Zraková ostrost je schopnost oka rozlišit dva body v prostoru nebo na snímku. Při tomto vyšetření jsou využívány optotypy. U nás se nejčastěji používají Snellenovy a ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) optotypy. Jedná se o tabule s písmeny (číslly, znaky, apod.) různých velikostí uspořádanými od největšího po nejmenší, které se čtou ze vzdálenosti 6 metrů. Zraková ostrost je obvykle vyjádřena jako zlomek, číselník se rovná vzdálenosti od grafu a jmenovatel je velikost nejmenší přečtené písemné řady (Costello 2013).

Obrázek č. 9: Snellenovy optotypy. Převzato z Yanoff a Duker 2014.



4.1.4 Vyšetření kontrastní citlivosti

Kontrastní citlivost je míra schopnosti vizuálního systému rozlišit objekt proti jeho pozadí. U zdravých jedinců kontrastní citlivost koreluje se zrakovou ostrostí, ale například při RN může dojít ke snížení kontrastní citlivosti při zachování vizu. Používají se buď tištěné tabule (například Ardenovy, Pelli-Robsonovy) s písmeny s postupně se snižujícím kontrastem. Druhou možností je počítačový program, kdy jsou na monitorech či LCD panelech zobrazeny sinusové mřížky různého kontrastu. Při testu SWTC (Sine Wave Contrast Test) jsou na světelných tabulích v několika sloupcích seřazené terče, na kterých pacient určuje orientaci pruhů (vertikální, šikmé, doprava/doleva) (Costello 2013; Kanski, Bowling, a Nischal 2011).

Obrázek č. 10: Pelli-Robsonovy optotypy k vyšetření kontrastní citlivosti. Převzato z Yanoff a Duker 2014.



4.2 Zrakové evokované potenciály

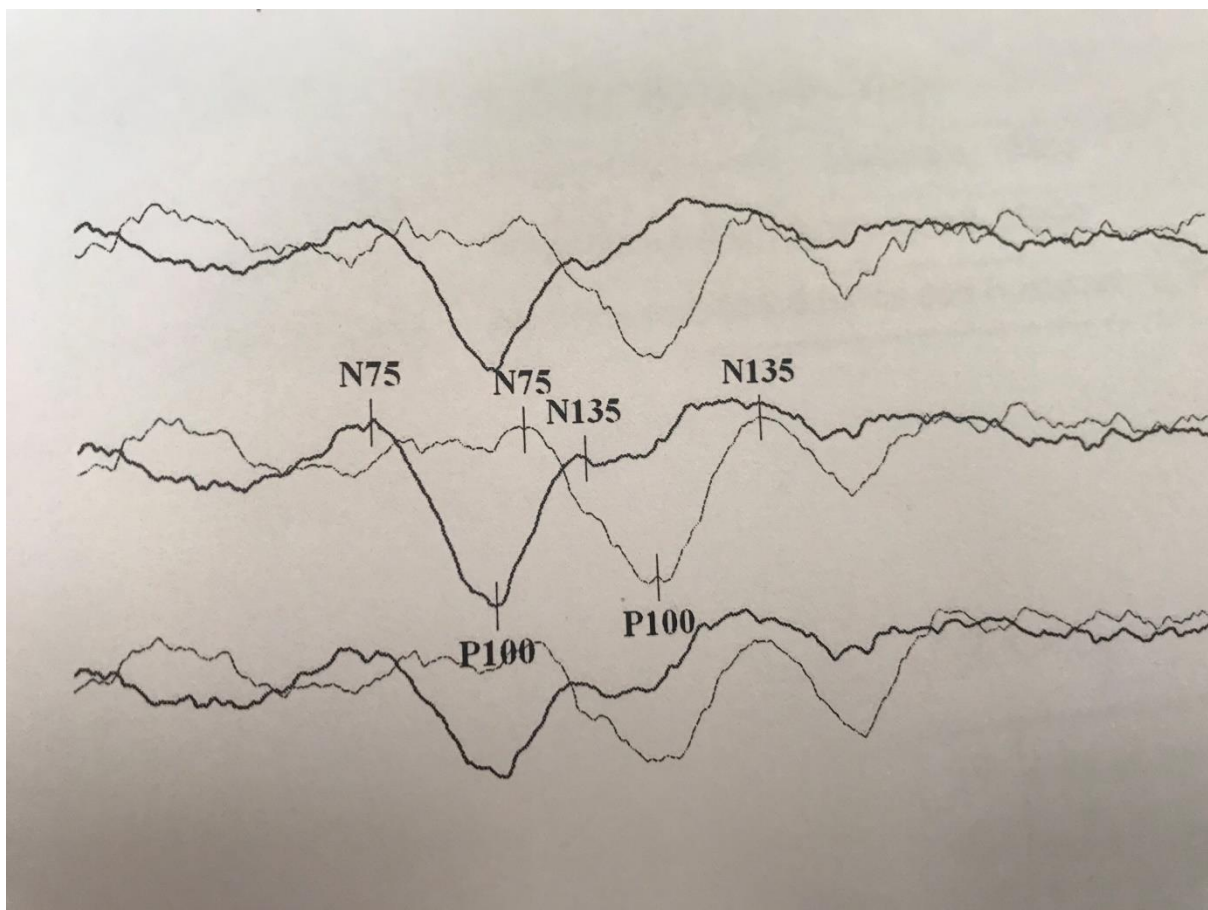
Zrakové evokované potenciály (VEP, visual evoked potentials) patří mezi elektrofyziologické neinvazivní vyšetřovací metody. Hodnotí odpověď v okcipitálním kortexu na opakující se zrakový stimulus, a umožní tak detekci funkčních změn v zrakové dráze. Odráží počet funkčních aferentních vláken dosahujících okcipitálního striatálního kortexu. Poškození kdekoli v průběhu zrakové dráhy může změnit polyfázickou odpověď (N-P-N komplex) s důrazem na změny vlny P100 (první pozitivní vlna po zrakovém stimulu vykresluje se asi 100 ms od podnětu) (Costello 2013; Galetta et al. 2015).

U dětí a nespolupracujících pacientů lze využít *flash VEP* neboli stimulaci pomocí záblesků, avšak pro velkou variabilitu výsledků není rutinně využívána. Častěji se setkáváme se stimulací pomocí strukturovaných podnětů (obvykle černobílá šachovnice), tzv. *pattern reversal VEP*. Jedná se o senzitivnější metodu, při kterém jsou odpovědi zrakového kortexu méně variabilní a testují zejména parvocelulární svazek. Lze testovat celé zrakové pole, nebo jen polovinu (*half field pattern reversal VEP*) (Ambler, Bednařík, a Růžička 2008; Abel, McClelland, a Lee 2019). Při testování *full field VEP* je odpověď určována zejména vjemy z makuly, pro její rozsáhlou okcipitální reprezentaci. Vhodnější se jeví *multifokální VEP*, přičemž jsou nezávisle testovány různé lokality zorného pole a umožní posouzení menších skupin axonů zrakové dráhy (Costello 2013). Nověji lze použít *motion onset VEP*, při kterém je naopak testován predominantně magnocelulární svazek zrakové dráhy pomocí pohybových stimulů. Metoda se používá spíše ve specializovaných laboratořích, a to u pacientů s podezřením na RS, ale byly popsány patologické nálezy i u pacientů s neuroboreliózou (Kuba et al. 2007).

Prodloužení latence N-P-N komplexu je nejčasnější nález u akutní RN. U většiny pacientů mohou změny přetrvávat dlouhodobě, jen u třetiny nemocných dojde k normalizaci latence vlny P100 do jednoho roku (Simon J. Hickman et al. 2004). Prodloužení latence vlny P100 s zachovalým tvarem N-P-N komplexu je charakteristické pro demyelinizaci (Toosy, Mason, a Miller 2014; Costello 2013; Abel, McClelland, a Lee 2019), snížení amplitudy je známkou zánětem indukovaného bloku vedení, axonální atrofie nebo jejich kombinací a klesá úměrně s horšením zrakové ostrosti (Costello 2013). Vyšetření VEP umožní detekovat tzv. *silentní léze* (abnormální nález u nemocných bez klinických projevů RN) (Kale 2016).

Při akutní RN je senzitivita VEP okolo 70–80 %, u chronických lézí dosahuje senzitivita až 100 %, nicméně nerozlišuje etiologii optické neuropatie a je nutné využít k přesnému určení diagnózy i další pomocné vyšetřovací metody (Toosy, Mason, a Miller 2014; Kale 2016; Simon J. Hickman et al. 2004).

Obrázek č. 11: Zrakové evokované potenciály znázorňující prodloužení latence vlny P100 na levém oku odpovídající demyelinizačnímu postižení pravého zrakového nervu. Latence vlny P 100 vpravo 100,5ms, vlevo 142,0ms, amplituda vlny P100 vlevo 5,0mV, vpravo 6,38 mV. Zdroj Neurologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc.



4.3 Elektroretinogram

Elektroretinogram (ERG) je záznam elektrické aktivity sítnice. Prvně byla tato metoda použita už v roce 1865 A.F. Holmgrenem, který prokázal, že dochází ke změně elektrického potenciálu po dopadu světla na sítnici (Holmgren 1865). Poskytuje objektivní informaci o funkční integritě fotoreceptorů a gangliových buněk. Elektroda je umístěna na spojivce a monitoruje reakci na specifické stimuly. Lze použít *flash*

stimulaci (pomocí záblesků) k detekci změn v 1. a 2. neuronu zrakové dráhy, nebo strukturované podněty *pattern ERG* k detekci patologie 3. neuronu zrakové dráhy.

Sítnici můžeme stimulovat celou (*full field ERG*), nebo jen určité oblasti sítnice (*multimodální ERG*), kdy lze stimulovat více než 250 míst sítnice. Polyfázická odpověď je složena z pozitivní vlny P55 a negativní vlny N95. Pro akutní demyelinizaci svědčí prodloužení latencí při zachovalé amplitudě. I při ERG lze testovat menší části sítnice pomocí multifokálních ERG. U pacientů s RS může být postižen jak zrakový nerv, tak i sítnice samotná, přičemž kombinace ERG a VEP umožní lepší lokalizaci léze (Costello 2013; Ambler, Bednařík, a Růžička 2008).

4.4 Optická koherentní tomografie (OCT)

Jedná se o bezkontaktní, neinvazivní a rychlou zobrazovací metodu, jejíž pomocí získáváme průřezy (tomogramy) sítnice. Vyšetření OCT lze připodobnit k ultrazvukovému vyšetření, ale místo zvuku využívá světla. Jeden paprsek bílého světla je rozdělen na dva pohybující se v kolmých směrech. Paprsky se odrážejí zpět a znovu se spojí v děliči paprsků. Následně se měří časové rozdíly v odrazu kontrolního paprsku a vyšetřujícího paprsku od jednotlivých vrstev sítnice. OCT používá superluminiscenční diodu, která pracuje v oblasti blízké infračervenému světlu, které je asi šestkrát koherentnější než bílé světlo (Britze a Frederiksen 2018; Calabresi, Balcer, a Frohman 2015; Rebolleda et al. 2015).

Pomocí OCT měříme jednotlivé vrstvy sítnice, přičemž největší důraz je kladen na vrstvu nervových vláken (retinal nerve fiber layer-RNFL) a vrstvu gangliových buněk sítnice (ganglion cell layer GCL). Poprvé ztenčení RNFL při vyšetření OCT popsal Parisi v roce 1999 (Parisi et al. 1999). Ve výzkumných projektech se nověji více využívá hodnocení GCL vrstvy, které se jeví ještě specifitěji a strukturální změny jsou zde zjištělné rychleji než v RNFL. Navíc nedochází k ovlivnění hodnot při akutní RN edémem a posoudí lépe axonální patologii (Toosy, Mason, a Miller 2014; Rebolleda et al. 2015; Garcia-Martin et al. 2014).

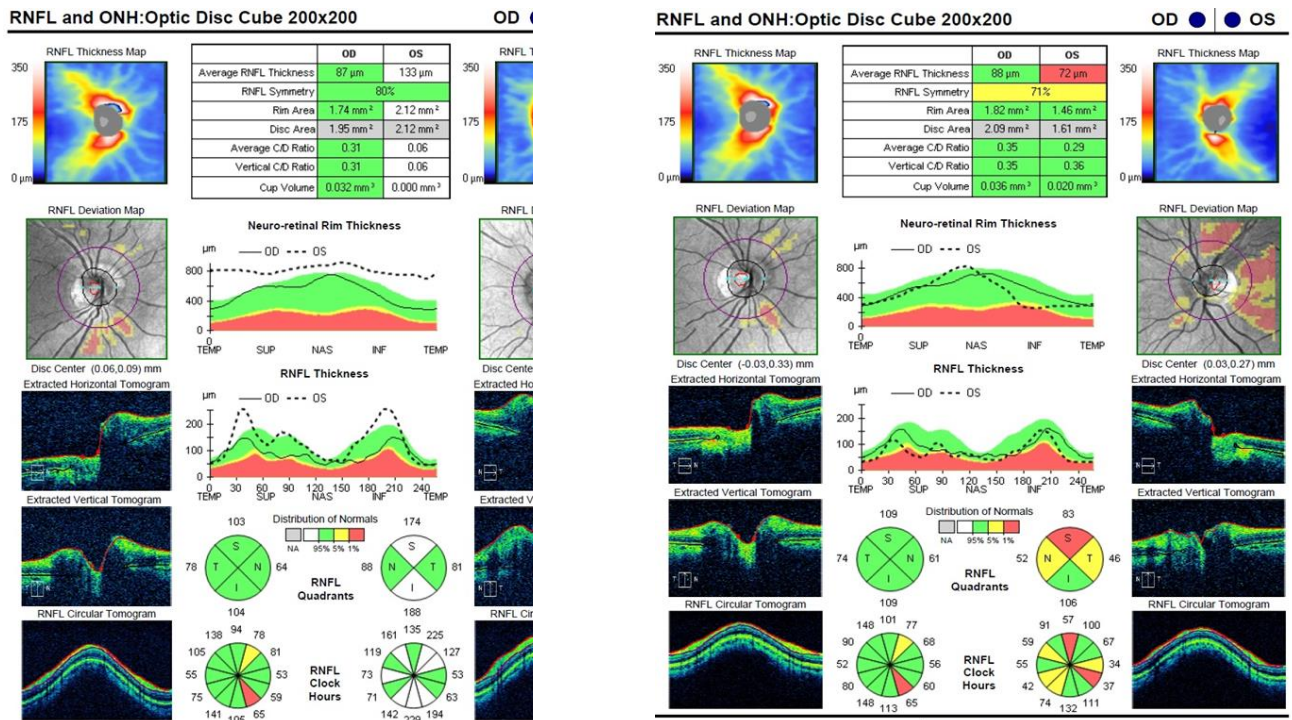
Vrstva RNFL je složena z nemyelinizovaných axonů gangliových buněk. V akutní fázi pacientů s papilitidou může být pomocí OCT zobrazen edém RNFL vrstvy následovaný

jejím ztenčením. V případě pacientů s RN bez edému disku dochází v průběhu jednoho roku ke ztenčení RNFL vrstvy, zejména v temporálních kvadrantech, nejmarkantnější změny jsou patrné v prvních měsících po atace RN. Avšak OCT umožní detekovat i subklinické postižení, tzn. u pacientů bez anamnézy RN či očního postižení (Toosy, Mason, a Miller 2014; Costello 2013; Calabresi, Balcer, a Frohman 2015; Rebolleda et al. 2015). V průměru dochází během půl roku asi k 20 % ztenčení RNFL u pacientů s RN, což odpovídá přibližně 20 μm (Toosy, Mason, a Miller 2014; Costello 2013; Galetta et al. 2015). Na nepostiženém oku je ztráta RNFL asi 7 μm . Ztenčení RNFL vrstvy koreluje se zrakovými funkcemi, jako prediktivní hodnota zrakového postižení byla určena tloušťka RNFL pod 75 μm (Galetta et al. 2015).

Střední korelace existuje i mezi ztenčením RNFL a mírou mozkové atrofie (Toosy, Mason, a Miller 2014; Costello 2013; Galetta et al. 2015). Popisován bývá fenomén retrogradní transsynaptické degenerace vedoucí ke ztenčení RNFL i u pacientů s lézemi zrakové dráhy mimo zrakový nerv, tím by mohl být pochopen i mechanismus difuzní ztráty axonů u RS (z distálních a zánětlivě aktivních míst CNS) (Costello 2013).

Míra ztenčení RNFL koreluje jak s latencí, tak amplitudou vlny P100. Při studii s multifokálními VEP byly prokázány největší změny amplitudy v temporální oblasti, kde dochází i k největším ztrátám ve vrstvě nervových vláken měřených pomocí OCT (Toosy, Mason, a Miller 2014; Costello 2013).

Obrázek č. 12: OCT s hodnocením RNFL u pacientky s RN vlevo vstupní RNFL s nálezem edému (133 μm), kontrolní snímek za 3 měsíce s výrazným ztenčením RNFL (72 μm). Přístroj OCT Spectralis Heidelberg-Engineering. Zdroj: Oční klinika Fakultní nemocnice Olomouc.

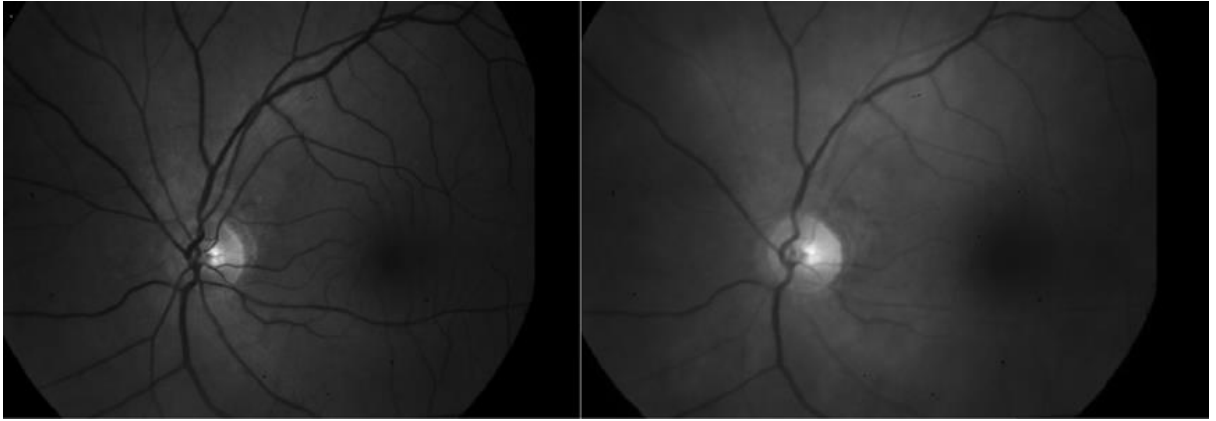


4.5 Automatická retinální oxymetrie

Automatická oxymetrie sítnice je inovativní zobrazovací technika, která umožňuje vypočítat relativní saturaci kyslíku retinální cévy, a tím umožní metabolické a strukturální zobrazení sítnice.

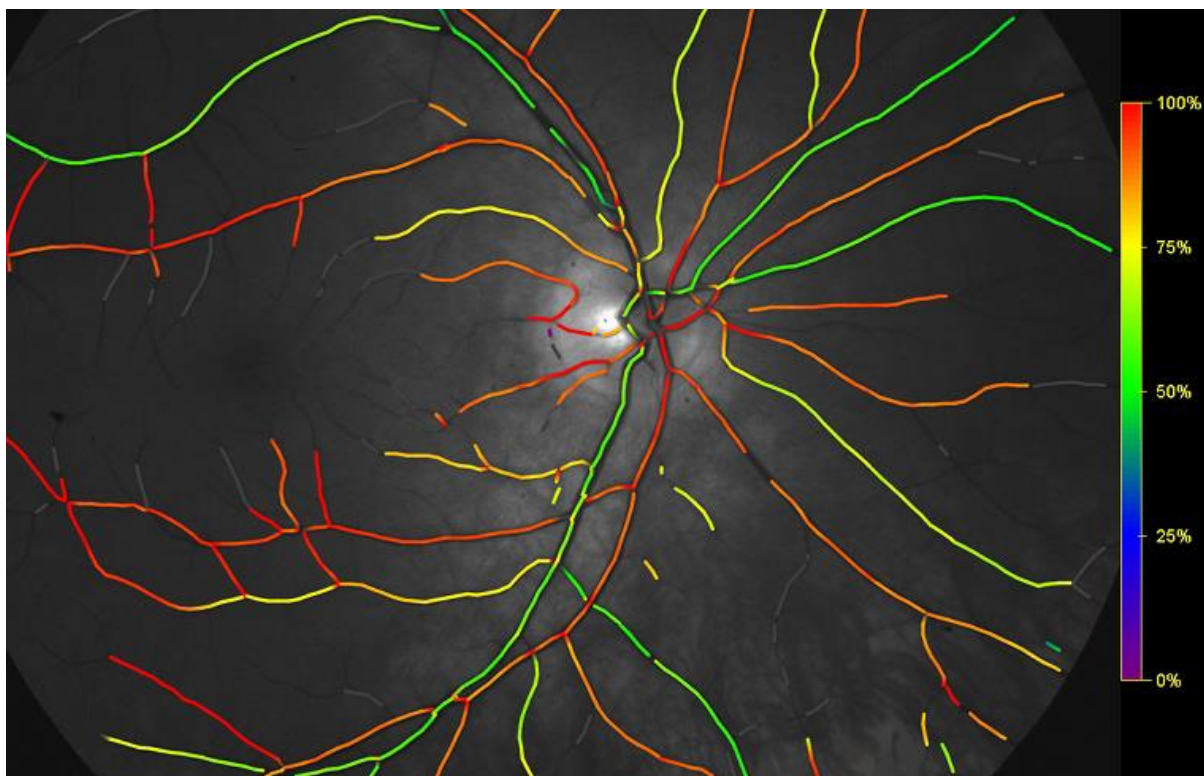
Retinální oxymetr T1 (Oxymap ehf. Reykjavik, Island) je složen ze dvou digitálních kamer, optického adaptéru, rozdělovače obrazu a dvou úzkých páskových filtrů. Celé zařízení je napojeno na kameru (Topcon, TRC-50DX, Topcon corp. Tokio, Japan), kterou jsou získávány v jeden okamžik dva obrázky sítnice o různé vlnové délce 570 nm a 600 nm.

Obrázek č. 13: Fotografie očního pozadí ve dvou různých vlnových délkách – 570 nm (vpravo) a 600 nm (vlevo). Zdroj: Oční klinika Fakultní nemocnice Olomouc.



Speciální software (Oxymap analyzer software 2.2.1, verze 3847; Oxymap ehf.) měří světlost vybraných bodů na získaných obrázcích. Měření oxymetrie je založeno na skutečnosti, že absorbance (barva) krve závisí na saturaci hemoglobinu kyslíkem, zatímco sítnicové pozadí je relativně konstantní. Automatický software tedy každému bodu na cévě přiřadí hodnotu saturace kyslíku, která je vyjádřena pomocí barevné škály (Stefánsson et al. 2019).

Obrázek č. 14: Snímek očního pozadí se zobrazením saturace cév pomocí automatické retinální oxymetrie. Červená barva představuje arterie, které mají téměř 100 % saturaci kyslíku. Zelené odstíny odpovídají přibližné saturaci 60 % (vény). Zdroj: Oční klinika Fakultní nemocnice Olomouc.



Centrální retinální arterie má relativně nízký průtok krve, ale vysoký extrakční poměr kyslíku (8 ml kyslíku na 100 ml), což vede k vysokému arterio-venóznímu (A-V) rozdílu a nízkému parciálnímu tlaku kyslíku v žilní krvi. Bylo provedeno několik normativních studií na zdravé populaci s poměrně konstantními hodnotami jak arteriální, tak venózní saturace. Průměrně dosahovala arteriální saturace (AS) hodnot 93,1 % a venózní saturace (VS) byla 56,4 %. Směrodatná odchylka ve všech studiích se u hodnot pohybuje v rozmezí 3–9 % (Stefánsson et al. 2019). Mezi faktory ovlivňující naměřené hodnoty patří věk, rasa a zvažuje se vliv pigmentace sítnice. Hodnoty kyslíkové saturace vzrůstají s větším množstvím pigmentu, v extrémních případech přesáhnou saturaci 100 % (jde o problém kalibrace přístroje na základě rozdílné pigmentace) (Stefánsson et al. 2019).

Používá se již v očním lékařství k posouzení vaskulární okluze (Šínová et al. 2018; Osaka et al. 2019), diabetické retinopatie (Šín et al. 2016), věkem podmíněné makulární degenerace (Geirsdottir et al. 2014), glaukomu (Olafsdottir et al. 2011) a retinitis pigmentosa (Zong et al. 2016). V neurologii byla použita u pacientů s Alzheimerovou demencí (Einarsdottir et al. 2015), u nichž byly hodnoty saturace cév významně zvýšené ve srovnání se zdravými jedinci. Podobného výsledku dosáhla studie nemocných s mírným kognitivním deficitem (Olafsdottir et al. 2018).

Prvotní data ohledně hodnot saturace retinálních cév u RS pacientů byla publikována v roce 2018, kdy tým Einarsdottir srovnával hodnoty nemocných s RS se zdravými kontrolami. Zařazeno bylo 8 pacientů s anamnézou prodělané RN. VS kyslíkem byla signifikantně zvýšena u pacientů s RS ve srovnání se zdravými jedinci. V naší pilotní studii jsme vyšetřovali pacienty s akutní RN, prokázali jsme zvýšení A-V difference na postiženém oku nemocných (Svrčinová et al. 2018).

4.6 Ultrazvukové vyšetření (UZ)

Jedná se o neinvazivní vyšetřovací metodu používající zvukové vibrace o frekvenci nad 20 kHz, v běžné praxi se využívá frekvence mezi 3-10 MHz. Ultrazvukové kmity jsou tvořeny piezoelektrickým krystalem, který zpětně detekuje odražené vlnění. Na rozhraní dvou tkání s rozlišnými akustickými vlastnostmi se část vlnění odrazí a vzniká tzv. echo. Ultrazvukový signál je oslabován absorpcí, která se zvětšuje tím, čím vyšší je použita frekvence (Ambler, Bednařík, a Růžička 2008). Při zobrazení orbity a zrakového nervu můžeme využít jak B-mód (brightness mode, dvojrozměrný obraz) ke zhodnocení anatomie orbity, tak i Dopplerovské vyšetření ke zhodnocení průtokových parametrů v oftalmické arterii.

V průběhu akutní RN bylo popsáno ztlustění a zneostření zrakového nervu. Výsledky měření průtokových parametrů u pacientů s RN nejsou zcela konzistentní, pro hodnocení je stěžejní mezi stranové srovnání pro velkou interindividuální variabilitu. Při UZ vyšetření získáme maximální systolickou rychlost (PSV, peak systolic velocity) a maximální diastolickou rychlost (EDV, end-diastolic velocity). Tyto hodnoty použijeme pro výpočet rezistenčního indexu (RI) pomocí vzorce $RI = (PSV - EDV) /$

PSV (Planiol, Pourcelot, a Itti 1973) a pulsatilního indexu (PI) pomocí vzorce $PI = (PSV - EDV) / V_{mean}$, kde $V_{mean} = 1/3 (PSV / EDV) + EDV$ (Gosling a King 1974).

Ztluštění zrkového nervu v průběhu akutní RN může vést ke kompresi oftalmické arterie se zvýšením RI, což bylo potvrzeno v několika publikacích (Hradílek et al. 2009; Karaali et al. 2003). Některé rešerše uvádí průtok krve oftalmickou cirkulací beze změny (Karami et al. 2012).

4.7 Magnetická rezonance (MR)

MR je nejdůležitější z pomocných vyšetřovacích metod pro diagnostiku a diferenciální diagnostiku RN a ke sledování průběhu onemocnění. U pacientů s RN by měl být pomocí MR zobrazen mozek se sekvencemi zaměřenými na orbity a krční míchu.

V současné době se jako základní protokol provádí T2 vážený obraz, nativní a postkontrastní T1 vážený obraz a FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) sekvence. Zobrazené orbity mohou být zatíženy artefakty z okolní tkáně bohaté na tuky, které jsou při MR vyšetření hypesignální. S použitím inovativních technik jako STIR (short T1inversion recovery, sekvence s potlačením tuku) či DTI (diffusion tensor imaging) se zlepšují možnosti zobrazení zrkového nervu.

Přibližně u 95 % pacientů lze pomocí MR mozku a orbit s gadoliniem prokázat zánětlivou aktivitu v optickém nervu. Během relapsu RN bude na STIR sekvencích bude patrné vychytávání gadolinia ve zrkovém nervu na T1 váženém obraze a na T2 vážených obrazech bude zrkový nerv hyperintenzní (Toosy, Mason, a Miller 2014; Abel, McClelland, a Lee 2019). V optickém nervu nenacházíme hypointenzní léze v T1 vážených obrazech jako známku chonických lézí. Vychytávání kontrastu ve zrkovém nervu může být patrné i po měsíci od rozvoje příznaků a dokonce přetrvává i u pacientů se zlepšením zrkových funkcí (Simon J. Hickman et al. 2004).

Při zobrazení optického nervu lze využít pokročilé, povětšinou výzkumné metody, které jsou citlivější a dokážou lépe kvantifikovat patologické léze. Magneticko-rezonanční spektroskopie (MRS) sleduje signály z metabolitů, jako například N-acetyl-aspartátu (NAA) jako markerů axonální integrity a demyelinizace. Myelin water imaging (MWI)

a magnetic transfer imaging (MTI, zobrazení magnetizačního transferu) jsou citlivé metody, kdy dochází po aplikaci specifického prepulzu k ovlivnění volných a vázaných protonů na makromolekuly (například na myelin). Tím nám může poskytnout in vivo informace o obsahu myelinu v CNS. Pomocí zobrazení DTI zkoumáme integritu nervových traktů, proto je často používaná ke zhodnocení zrakové dráhy (Galetta et al. 2015; Manogaran et al. 2016). Funkční magnetická rezonance (fMRI) používá techniku BOLD (blood oxygen level dependent) detekující oblasti, které mají po specifické stimulaci (v tomto případě zrakové) větší lokální průtok krve a větší neuronální aktivitu oproti klidovému stavu. Z výsledků studií fMRI je patrné snížení aktivity ve zrakovém kortexu u pacientů po RN (Toosy, Mason, a Miller 2014).

Nález na MR mozku, a zejména pak nález na krční míše, může predikovat riziko rozvoje definitivní RS po atace RN („Multiple Sclerosis Risk after Optic Neuritis: Final Optic Neuritis Treatment Trial Follow-Up" 2008; Abel, McClelland, a Lee 2019; Beck et al. 2003; Mamarabadi et al. 2011). Blíže viz kapitola *Riziko konverze do RS*.

Pro RS jsou typická hyperintenzivní ložiska oválného tvaru s velikostí alespoň 3 mm uložené v bílé hmotě mozkové periventriculárně, juxtakortikálně a infratentoriálně na T2-vážených řezech a ve FLAIR sekvencích. Akutní zánětlivá ložiska se zobrazují jako hyperintenzivní ložiska na T1 vážených řezech po nitrožilním podání gadolinia, které přestupuje přes porušenou hematoencefalickou bariéru. Chronická ložiska s úplnou ztrátou axonů jsou v T1 vážených sekvencích hypointenzivní a označují se jako tzv. black holes. (Abel, McClelland, a Lee 2019; Toosy, Mason, a Miller 2014).

Diagnostická McDonaldova kritéria pro RS byla poprvé zveřejněna v roce 2001, nyní platí revidovaná verze z roku 2017 (Thompson et al. 2018). Jejich cílem je zlepšit senzitivitu a specificitu diagnostiky RS. Kritéria zahrnují klinické, radiologické a laboratorní vyšetření potřebné k průkazu šíření demyelinizace v čase a prostoru. V tabulkách jsou shrnuty kritéria nálezu na MR ke splnění diagnózy RS. Léze zrakového nervu nepatří dle platných kritérií mezi typickou lokalizaci lézí při RS. Dle McDonaldových kritérií pacient s typickou RN a normální MR mozku nemá RS (Abel, McClelland, a Lee 2019).

Tabulka č. 4: Určení diseminace v čase a prostoru dle nových McDonaldových kritérií, upraveno dle Toosyho (Toosy, Mason, a Miller 2014).

<p>2010 McDonald MR kritéria: Diagnóza RS u pacientů s RN</p> <p>Diagnóza vyžaduje diseminaci v čase a prostoru.</p>
<p>Diseminace v prostoru</p> <p>Alespoň jedna léze detekovaná na T2-váženém obraze na přinejmenším dvou ze čtyř míst: juxtakortikálně, periventrikulárně, infratentoriálně a míšní léze.</p>
<p>Diseminace v čase</p> <p>Nová T2 léze nebo gadolinium enhancující léze na novém MR zobrazení ve srovnání s předchozími skeny získaným kdykoli po nástupu příznaků;</p> <p>nebo</p> <p>MR nález zobrazující jak gadolinium enhancující, tak neenhancující léze, které nezpůsobují klinické příznaky (tzn. asymptomatické léze).</p>

Tabulka č. 5: Určení diseminace v čase a prostoru dle nových McDonaldových kritérií, upraveno dle Thompsona et al. 2018 (Thompson et al. 2018).

<p>2017 McDonald kritéria určení diseminace v prostoru a čase pomocí MR u pacienta s klinicky izolovaným syndromem (například RN)</p>
<p>Diseminaci v prostoru lze prokázat jednou nebo více T2-hyperintenzivními lézemi, které jsou charakteristické pro RS ve dvou nebo více ze čtyř oblastí CNS:</p> <p>periventrikulární, kortikální nebo juxtakortikální a infratentoriální léze mozku a míchy.</p>
<p>Diseminace v čase lze prokázat současnou přítomností gadolinium enhancujících a neenhancujících lézí kdykoli nebo pomocí nové MR s novou T2 hyperintenzí</p> <p>nebo</p> <p>gadolinium enhancující lézí v porovnání s původními snímky.</p>

4.8 Likvorologické vyšetření

Vyšetření mozkomíšního moku patří ke standardním vyšetřením nezbytným k diferenciální diagnostice onemocnění. Byl vytvořen panel laboratorních likvorových vyšetření zahrnující kvantitativní a kvalitativní cytologii, základní biochemické vyšetření, měření koncentrace albuminu, vyšetření intratékální syntézy imunoglobulinů (Ig) ve třídě IgA, IgM a IgG, izoelektrickou fokusací k stanovení počtu oligoklonálních IgG páسů (OCB) (Toosy, Mason, a Miller 2014; Wilhelm a Schabet 2015). Můžeme stanovit i přítomnost lehkých řetězců imunoglobulinů kappa a lambda. Za pozitivní nález prokazující intratékální syntézu je nález 2 a více OCB. (Toosy, Mason, a Miller 2014; Zeman 2018). V rámci širší diferenciální diagnostiky se používá vyšetření přítomnosti protilátek proti infekčním agens, vyšetření přítomnosti patologické DNA metodou PCR, stanovení paraneoplastických protilátek nebo protilátek proti např. AQP4, v neposlední řadě vyšetření průtokovou cytometrií k vyloučení např. lymfomu nebo neurosarkoidózy.

Klasifikace nálezu oligoklonální syntézy (OCB), upraveno dle Zemana 2018.

Typ 1	IgG se nevyskytují ani v séru ani likvoru
Typ 2	OCB se vyskytují pouze v likvoru (více než 2 pásy IgG)
Typ 3	OCB v séru i likvoru, a navíc OCB pouze v likvoru
Typ 4	OCB shodné v likvoru a séru
Typ 5	monoklonální pásy, obraz paraproteínu

Po vydání nových McDonaldových kritérií pro diagnostiku RS v roce 2017 nhrazuje průkaz intratékální syntézy imunoglobulinů podmínku přítomnosti diseminace v čase a tím se jeho význam opět dostává do popředí (Thompson et al. 2018).

Kvantitativní cytologické vyšetření u pacientů s RN v rámci demyelinizace může být zcela normální, většinou ale nacházíme mírnou pleiocytózu, kvalitativní cytologický obraz bývá rovněž v normě. V období ataky bývá přítomen obraz mírného serózního zánětu s lymfocytární až lymfo-monocytární pleiocytózou, typická je přítomnost plazmocytů. Proteinorhachie je normální nebo lehce zvýšená, chloridy i glukóza bývají v normě (Zeman 2018).

5. Cíle disertační práce

Cílem práce bylo vyšetřit pacienty s unilaterální RN do 3 měsíců od začátku příznaků onemocnění. V rámci pilotní studie jsme zkoumali změny v tloušťce RNFL a současně saturaci retinálních cév kyslíkem (arteriální, žilní a A-V rozdíl) v postiženém oku. Dalším cílem bylo zhodnocení změn výše uvedených parametrů v porovnání s okem zdravým a se skupinou zdravých kontrol.

Záměrem extenze studie bylo zhodnocení změn sledovaných markerů v době ataky RN a v časovém odstupu od relapsu s posouzením změn těchto parametrů.

6. Změny kyslíkové saturace a vrstvy nervových buněk sítnice u pacientů s retrobulbární neuritidou – pilotní studie

Svrčinová Tereza, Mareš Jan, Chrapek Oldřich, Štínová Irena, Rybariková Martina, Otruba Pavel, Kaňovský Petr a Štín Martin. Changes in oxygen saturation and the retinal nerve fibre layer in patients with optic neuritis - a pilot study. Acta Ophthalmol (Copenh). květen 2018;96(3): e309–14. IF 3,153

6.1 Úvod

Retrobulbární neuritida je zpravidla jednostranně probíhající akutní (jindy chronické nebo subklinické) onemocnění zřetelného nervu, projevující se poklesem zrakových funkcí (zřetelnost, zorné pole, barvocit, citlivost na kontrast) a relativním aferentním pupilárním defektem postiženého oka. Může mít řadu příčin, ale nejčastěji souvisí s roztroušenou sklerózou (RS) (Cramer et al. 2015). U 15–20 % pacientů s RS je první klinickou manifestací onemocnění právě RN a téměř polovina pacientů prodělá RN v průběhu onemocnění (Berg et al. 2015). Dlouho se u pacientů s RS soustředil zájem zejména na zánětlivou složku onemocnění, nicméně v poslední době se pozornost zaměřuje na neurodegeneraci a axonální ztrátu, která koreluje se stupněm trvalého očního poškození po proběhlé RN (Henderson et al. 2011).

Sítnice obsahuje nemyelinizované gangliové buňky a je tudíž vhodnou strukturou k posouzení axonální ztráty (Hu, You, a Zhang 2015). Podle novějších studií je OCT považováno za nadějnou metodu k monitorování neurodegenerace (Costello 2011). Automatická retinální oxymetrie je metoda využívána k posouzení kyslíkové saturace arterií a vén sítnice, kterou zavedl Hardarson et al. (Hardarson et al. 2006). Tato metoda umožňuje detekci metabolických změn a používá se pro široké spektrum onemocnění sítnice. Předpokládali jsme, že RN je spojena se změnami kyslíkové saturace retinálních cév a že tyto funkční změny budou korelovat s následnými strukturálními změnami v tloušťce RNFL.

6.2 Soubor pacientů

Do souboru bylo zařazeno 32 pacientů s RN průměrného věku 34 ± 9 let, poměr mužů a žen v souboru byl 10/22. Žádnému z pacientů nebyly před vyšetřením podávány systémové kortikoidy. U 10 pacientů byla ataka RN v rámci již diagnostikované relaps remitentní RS a 22 pacientů prodělalo ataku RN jako primomaniestací onemocnění

(klinicky izolovaný syndrom). Soubor byl porovnán s 28 zdravými dobrovolníky bez anamnézy zrakových obtíží průměrného věku 32 ± 7 let, u nichž byl poměr mužů a žen 8/20. Shrnutí demografických dat viz tabulka číslo 1. Vyřazeni byli pacienti s anamnézou diabetu, glaukomu, věkem podmíněnou makulární degenerací, kataraktou, refrakterní oční vadou větší než ± 6 dioptrií. Dále nebyli zařazeni pacienti s anamnézou oční operace nebo traumatu. U vyšetřených pacientů byla potvrzena RS podle tehdy platných McDonaldových kritérií (Polman et al. 2011).

Tabulka č. 1: Shrnutí demografických dat subjektů pilotní studie

		Soubor zdravých kontrol (n = 28)	Soubor pacientů s RN (n = 32)	p-hodnota
Věk (roky)	Průměr \pm SD	32 \pm 7	34 \pm 9	0.545
	Medián	30	32	
	min–max	24-43	20-54	
pohlaví	muži/ ženy	8/20 (29 % / 71 %)	10/ 22 (31 % / 69 %)	1

SD– směrodatná odchylka, RN retrobulbární neuritida, n– počet

6.3 Metodika práce

Provedli jsme prospektivní studii pacientů s RN vyšetřených na Neurologické a Oční klinice Fakultní nemocnice Olomouc v letech 2015–2017. Všichni účastníci podepsali informovaný souhlas s účastí ve studii v souladu se zásadami Helsinské deklarace. Vyšetření OCT, automatickou retinální oxymetrii a zrakové evokované potenciály podstoupili pacienti s unilaterální RN nejpozději do 3 měsíců od rozvoje příznaků a zdraví, věkem a pohlavím shodní dobrovolníci. Hodnotili jsme pacientovo postižené oko, pacientovo nepostižené oko a třetí skupinu tvořily zdravé kontroly.

Optická koherentní tomografie

Pro zobrazení RNFL vrstvy sítnice byl použit přístroj Cirrus HD-OCT model 4000 software verze 5.2.0.210., (Carl Zeiss Meditec, Dublin v Kalifornii, USA). Přístroj je schopen zaznamenat oční pohyby pomocí skenovacího laserového oftalmoskopu (TrueTrac®; Heidelberg-Engineering, Heidelberg, Německo). Software se přizpůsobuje očním pohybům, což usnadňuje a zlepšuje možnost vyšetření.

Pro správnou reprodukovatelnost jednotlivých měření musí být sken dobře centrován na hlavu zrakového nervu, z kruhové výseče velikosti 3,45 mm je graficky zpracována hodnota RNFL a postprocesorově je vytvořena linie normativních hodnot pro daný věk a pohlaví. Sledovací studie byla provedena pomocí režimu automatického opakovaného reskenování. Před měřením byla zornice rozšířena na průměr přibližně 5 mm s použitím 1% tropikamidových očních kapek (Mydriacyl; S.A. Alcon-Couvreur N.V., Puurs, Belgie).

Automatická retinální oxymetrie

Ve studii byl použit přístroj Oxymap T1 (Oxymap ehf. Reykjavik, Island), který je složen ze dvou digitálních kamer, speciálního optického adaptéru, rozdělovače obrazu a dvou úzkých páskových filtrů. Celé zařízení je připojeno na standardní sítnicovou kameru (Topcon, TRC-50DX, Topcon Inc., Tokio, Japonsko), kterou se měří nasycení hemoglobinu kyslíkem v cévách sítnice. Jsou získávány dva obrázky sítnice o různé vlnové délce – 570 nm a 600 nm.

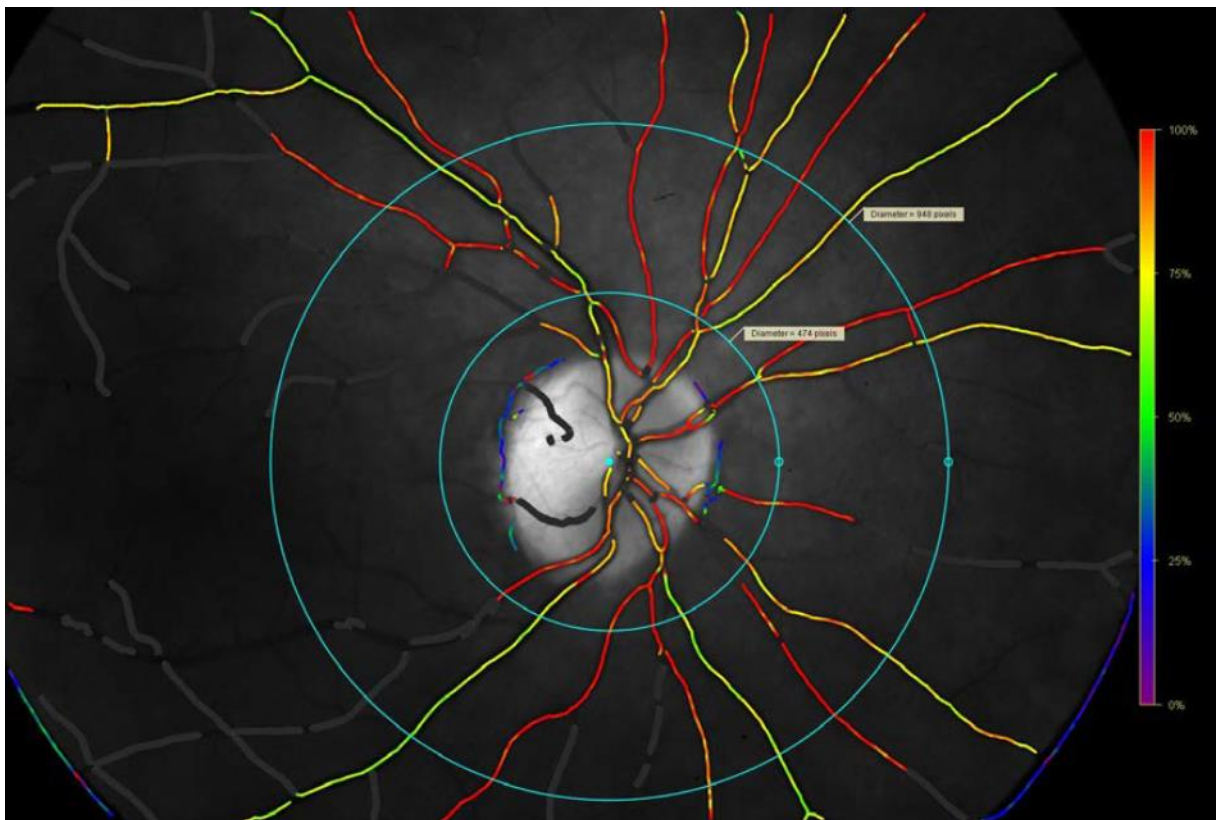
Podrobnosti o zařízení jsou popsány v kapitole „Automatická retinální symetrie“.

Speciální oxymetrický software (Oxymap analyzer software) měří světlost vybraných bodů na získaných obrázcích v obou vlnových délkách. Body měření jsou softwarem umístěny na velké cévy a sítnicové pozadí podél cév. Software určuje průměr cévy

počítáním počtu pixelů na průřezu cévy. Cévy, které měly průměr menší než 8,0 pixelů (přibližně 75 mikronů), nebyly hodnoceny. Retinální oxymetr je kalibrován, aby získal hodnoty saturace, které jsou opakovatelné a citlivé na změny v nasycení hemoglobinu kyslíkem. U všech pacientů byla použita standardizovaná technika. Vyšetřovali jsme v zatemněné místnosti (Hardarson et al. 2006; 2009), pořídili jsme snímky fundu v 50° poli zaměřeném na temporální okraj optického disku s intenzitou záblesku světla 50 Ws.

Analýzy snímků byly provedeny dle standardizovaného protokolu (Oxymap protokol pro pořízení a analýzu snímků oxymetrie přístroje Oxymap T1; Oxymap ehf), kdy byla vybrána oblast měření dvěma soustřednými kruhy o průměru 1,5krát a 3krát větší než průměr optického disku (viz obrázek). Zpracována byla data z cév sítnice s více než 8 pixely na šířku a segmenty o minimální délce 100 pixelů. U větvených cév se měřila výchozí (mateřská) větev. Pokud tato mateřská céva měřila na délku méně než 100 pixelů, zvolila se jedna z dílčích rozvětvených cév. Při křížení cév se zvolil distální segment. Pokud měl tento segment na délku méně než 100 pixelů, byla pro měření zvolena proximální část.

Obrázek č. 15: Oblast měření ohraničená dvěma soustřednými kruhy s průměrem 1,5 a 3 mm. Zdroj Oční klinika Fakultní nemocnice Olomouc.



Všechny analýzy byly provedeny za použití softwaru Oxymap Analyzer (verze 3.1.4, Oxymap ehf, Reykjavik, Island) zkoušejícím, který byl vůči protokolu studie zaslepený. Celková kyslíková saturace sítnice byla vypočítána jako součet všech měření kyslíkové saturace sítnice vynásobený průměrem každé cévy čtvrtou mocninou, dále vydělen součtem průměrů všech cév ve čtvrté mocnině (Feke et al. 1989; Traustason et al. 2011).

$$= \frac{S_1 * d_1^4 + S_2 * d_2^4 + S_3 * d_3^4 + S_4 * d_4^4 + S_5 * d_5^4 + S_6 * d_6^4 + S_7 * d_7^4 + S_8 * d_8^4}{d_1^4 + d_2^4 + d_3^4 + d_4^4 + d_5^4 + d_6^4 + d_7^4 + d_8^4}$$

S = saturace *n*-tého cévního segmentu

d = průměr *n*-tého cévního segmentu

Zrakové evokované potenciály:

Vyšetření bylo provedeno ze vzdálenosti 100 cm od přístroje Metronic Keypoint®, Minneapolis, USA. Všechny subjekty ve studii podstoupily monokulární stimulaci, byla použita pattern reversal stimulace se vzorem šachovnice při frekvenci 2 Hz. Síť elektrod byla umístěna na pozice Fz, Oz a laterálně (vpravo a vlevo), impedance se udržovaly pod hranicí 5 kOhm. Fixační bod byl během stimulace umístěn do středu obrazovky. Zaznamenali jsme sérii hodnot N75, P100 a N135. Poté jsme změřili latenci a amplitudu prvního pozitivního komplexu (vlna P100), oba parametry se hodnotily individuálně. Za abnormální byla považována hodnota větší než 118 ms nebo asymetrie větší než 6 v případě hodnocení latence vlny P100.

U pacientů s RS běžně dochází během vyšetření VEP k prodloužení latence vlny P100 s relativním zachováním amplitudy u oka postiženého RN (Kolappan et al. 2009). Snížení amplitudy vlny P100 reflektuje funkční poškození vedení zrakovým nervem (Galetta et al. 2015). U části pacientů s RN lze prokázat změny v amplitudě vlny P100 již při propuknutí onemocnění, v práci Jenkinse et al. byla popsána korelace mezi tíží RN a snížením amplitudy vlny P100 při vyšetření VEP (Jenkins et al. 2009). Amplituda může vykazovat určitou míru zlepšení během 3–4 měsíců po atace RN, zřejmě vlivem

regrese edému. Latence však zůstává prodloužena v důsledku demyelinizace (Galetta et al. 2015).

Statistická analýza

Data byla statisticky zpracována po zrakové kontrole hodnotitele. Ke statistickému zpracování byl použit statistický software IBM SPSS Statistics 23, grafy byly vytvořeny v programu Statistica 12. Všechny testy byly provedeny na hladině významnosti 0,05. Normalita byla testována Shapiro-Wilkovým testem. Všechna data (kromě hodnot RNFL) měla normální rozložení, proto byla reprezentována jako průměr a standardní odchylka (SD). Hodnoty RNFL byly popsány pomocí mediánu, 1. a 3. kvartilu a analyzovány neparametrickým Kruskal-Wallisovým testem a Mann-Whitney U-testem.

Rozdíly mezi třemi nezávislými skupinami byly analyzovány pomocí testu ANOVA nebo Kruskal-Wallis a post hoc testů s Bonferroniho korekcí. Rozdíly mezi dvěma nezávislými skupinami byly stanoveny pomocí T-testu nebo Mann-Whitney U-testu. Fisherův exaktní test byl použit k analýze kategorických dat. Korelace byla ověřena pomocí Pearsonova korelačního koeficientu.

6.4 Výsledky

V rámci studie bylo hodnoceno 60 subjektů, z toho 32 pacientů a 28 zdravých kontrol. Vyšetření OCT, VEP a oxymetrie byla provedena u 32 pacientů s CIS nebo RRMS (22 žen, 10 mužů; medián věku 32,5 let) a 28 zdravých kontrolních subjektů (20 žen, 8 mužů; medián věku 30 let). Mezi těmito dvěma skupinami nebyly za použití T-testu zjištěny žádné statisticky signifikantní demografické rozdíly. Demografická data jsou uvedena v tabulce 1.

Data o sledovaných subjektech studie byla rozdělena do tří skupin: postižené oči, zdravé oči a kontrolní subjekty (HCs). Rozdíl mezi těmito skupinami byl analyzován, viz tabulka 2.

Ve skupině postižených očí byla latence a amplituda VEP signifikantně vyšší než ve skupině zdravých očí a kontrol – (latence VEP $p < 0,0001$; amplituda $p = 0,0003$ Bonferroniho post hoc testy), viz obrázek 1. Mezi arterio-venózní diferencí u postiženého oka a zdravého oka byl statisticky signifikantně vyšší rozdíl ($34,2 \pm 4,7$ vs. $31,3 \pm 4,6$, $p = 0,044$; Bonferroniho post hoc testy), viz obrázek 2.

Nebyl zjištěn žádný rozdíl v kyslíkové saturaci retinálních cév ani v tloušťce vrstvy nervových vláken sítnice v postiženém oku ve srovnání s nepostiženým okem a kontrolami. Forma RS výsledky neovlivnila. V tloušťce RNFL u postiženého oka ve srovnání s nepostiženým okem a kontrolami nebyl žádný statisticky signifikantní rozdíl.

Nebyla zjištěna korelace mezi hodnotami retinální kyslíkové saturace a hodnotami VEP u pacientů s RN (postižené i nepostižené oko). Nicméně mezi hodnotami kyslíkové saturace cév retiny a hodnotami VEP byla nalezena korelace u zdravých kontrol (viz tabulka 3).

Tabulka 2. Skupinové srovnání zjišťovaných parametrů

	postižené oči (<i>n</i> = 32)		zdravé oči (<i>n</i> = 32)		kontroly (<i>n</i> = 28)		<i>p</i>	Bonferroni post hoc tests		
	Mean	<i>SD</i>	Mean	<i>SD</i>	Mean	<i>SD</i>		postižené vs. zdravé oči.	postižené vs. kontroly	zdravé vs. kontroly
RNFL (μm)	96,5*	87,5-101,0**	89,0*	81,5-100,0**	92*	87,5-96,5**	0,270 ^a			
VEP latence (ms)	126,7	19,7	105,9	11,1	96,0	3,3	<0,0001 ^b	<0,0001	<0,0001	0,019
VEP amplituda (mV)	3,04	2,47	4,52	2,15	5,75	2,37	0,0001	0,0003	0,011	0,159
AS (%)	98,0	3,1	97,2	3,7	96,4	2,9	0,179 ^b			
VS (%)	63,7	5,4	65,9	5,5	64,0	4,9	0,193 ^b			
A-V (%)	34,2	4,7	31,3	4,6	32,5	4,9	0,048^b	0,044	0,439	1,000

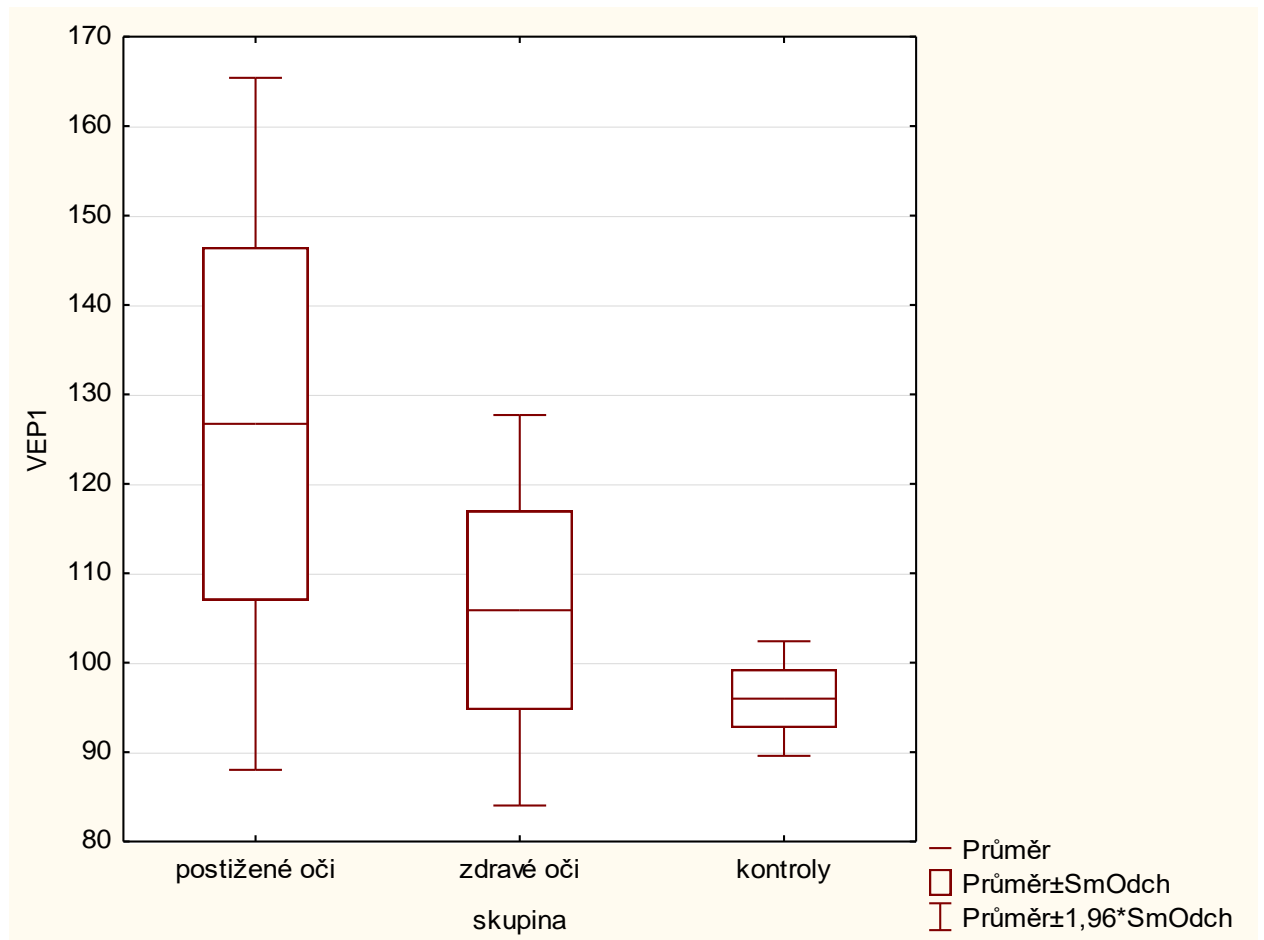
Tabulka ukazuje průměrné hodnoty zkoumaných parametrů (vrstva nervových buněk sítnice [RNFL] v μm; vizuální evokované potenciály [VEP] P100 vlna latence v ms a amplituda v mV; arteriální saturace [AS] v %; venózní saturace [VS] v %; a arteriovenózní diference [A-V] v %), spolu se standardní odchylkou (standard deviation, SD) a *p* hodnotou statistických testů. Další zkratky: PAE – pacientovo postižené oko, PUE – pacientovo nepostižené oko, HCs – zdravé kontroly. Poznámky: *median, **první a třetí kvartil, ^a Kruskal-Wallis test, ^b ANOVA test, ^c Mann–Whitney U-test.

Tabulka č. 3. Korelace mezi saturací kyslíkem a VEP latencí a amplitudou

	Postižené oči (n = 32)		Zdravé oči (n = 32)		Kontroly (n =28)	
	VEP latence	VEP amplituda	VEP latence	VEP amplituda	VEP latence	VEP amplituda
AS (%)	r = 0,308 (p=0,087)	r = - 0,24 (p=0,185)	r = 0,18 (p=0,921)	r = - 0,157 (p=0,392)	r = 0,262 (p=0,178)	r = - 0,046 (p=0,815)
VS (%)	r = 0,148 (p=0,418)	r = - 0,1 (p=0,586)	r = 0,141 (p=0,441)	r = - 0,061 (p=0,741)	r = - 0,324 (p=0,093)	r = 0,4 (p=0,035)
A-V (%)	r = 0,02 (p=0,911)	r = - 0,35 (p=0,85)	r = 0,11 (p=0,549)	r = - 0,074 (p=0,688)	r = 0,475 (p=0,11)	r = - 0,425 (p=0,24)

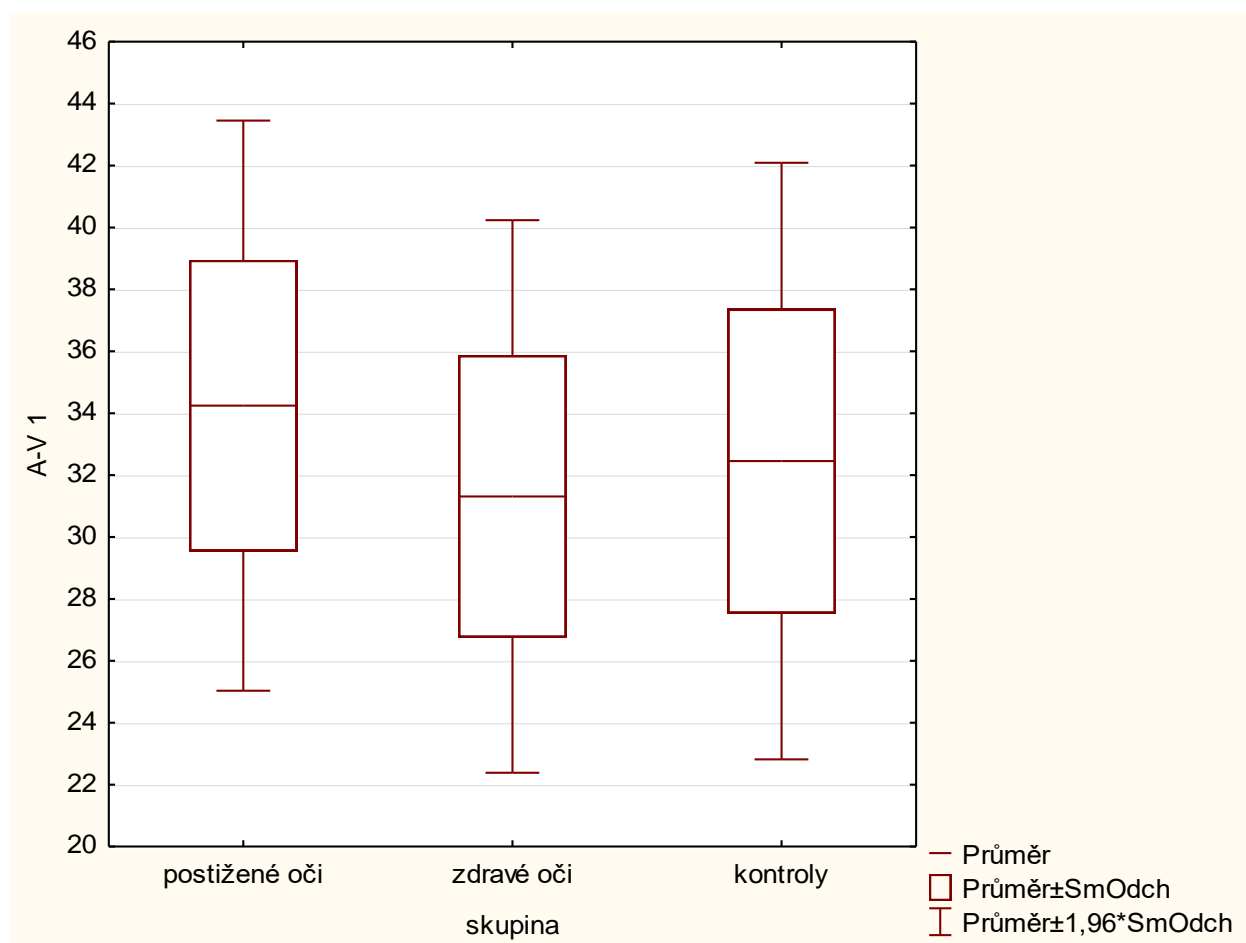
Tabulka ukazuje korelaci mezi zrakovými evokovanými potenciály (VEP) a arteriální saturací (AS) v %; venózní saturace (VS) v %; a arteriovenózní diference (A–V) v %; údaje vyznačené tučně jsou statisticky signifikantní. VEP hodnoty: latence vlny P100 v ms, P100 amplituda v mV. Další zkratky: HCs – zdravé kontroly, p-hodnota, r-koeficient korelace

Obrázek č 1. VEP latence ve srovnání tří skupin



Souhrnný krabicový graf na obrázku ukazuje hodnoty latence vlny P100 u pacientů a zdravých kontrol. Tlustá horizontální čára ukazuje mediány, box ukazuje interkvartilní rozsah. Latence vlny P100 pacientů se postiženým okem vykazuje signifikantně vyšší hodnoty ve srovnání se zdravým okem a zdravými kontrolami, hodnoty latencí pro zdravé oko jsou signifikantně vyšší než u skupiny zdravých kontrol ($p < 0,05$).

Obrázek č. 2 Arteriovenózní diference u pacientů a zdravých kontrol.



Souhrnný krabicový graf na obrázku srovnává arteriovenózní diference (A–V; uvedeno v %) u pacientů a zdravých kontrol. Zbývající konvence viz obrázek 1. Postižené oči mají významně vyšší průměrnou hodnotu A–V ve srovnání se zdravými očima, $p = 0,044$.

6.5 Diskuse

Výsledky naznačují, že u pacientů s RN dochází ke změnám v kyslíkové saturaci cév a automatická retinální oxymetrie by mohla být další užitečnou vyšetřovací metodou. V době publikace tohoto článku se jednalo o druhou práci popisující použití oxymetrie u pacientů s RS po sdělení Lucera (Lucero et al. 2015).

Naše pilotní studie je zaměřena na akutní stadium RN. Výsledky analýzy VEP jsou konzistentní s dříve publikovanými články (Kjaer 1983). Signifikantní prodloužení latence vlny P100 nemocných očí ve srovnání s vyšetřením zdravých kontrol a zdravých očí pacientů s RS ukazuje, že VEP je velmi citlivou metodou hodnocení akutní fáze RN.

Změny v amplitudě vlny P100 naznačují, že lze tuto metodu použít pro detekci časných funkčních změn v axonech zrakového nervu.

Hodnoty RNFL jsou zvýšené u postižených očí RN ve srovnání s okem nepostiženým a kontrolami, ačkoliv nedosáhly statisticky signifikantní úrovně. Tyto výsledky jsou v souladu s dříve publikovanými reporty, v nichž bylo OCT použito u pacientů s RS a NMOSED ke kvantifikaci poškození RNFL a vrstvy gangliových buněk (Manogaran et al. 2016). Optická koherentní tomografie je vhodnější pro zhodnocení pozdějšího stadia onemocnění (Lamirel, Newman, a Biousse 2009; Pro et al. 2006).

Podle práce Mohana et al. (Mohan et al. 2016) mohou změny v tloušťce RNFL způsobit artefakty v měření oxymetrie na základě změn v odrazivosti. To je možné vysvětlení signifikantního rozdílu ve výsledcích zaznamenaného pouze u arteriovenózní diference. Pokud by byly přítomny artefakty na základě změn v odrazivosti, lze očekávat, že takové artefakty se vzájemně ruší a pouze A–V zůstává neporušena. V naší studii nebyly detekovány signifikantní změny u tloušťky RNFL, takže předpokládáme, že výsledky tímto ovlivněny nejsou.

Analýza výsledků retinální oxymetrie ukázala statisticky signifikantní změny v A–V diferenci ve skupině postižených očí ve srovnání se zdravými očima (34,2 % vs. 31,3 %). Zjevná tendence k nižší A–V diferenci byla pozorována i ve skupině zdravých kontrol (postižené oči vs. HCs; 34,2 % vs. 32,5 %), ale tento rozdíl nedosáhl statisticky významné úrovně. Zdravé oko nemocného je pro vyhodnocení saturace sítnice vhodnější než zdravé kontroly, navíc je vždy dostupnější k dalšímu vyšetřování a výsledky nemohou být ovlivněny interindividuální variabilitou cévního řečiště a průtoku. Je zajímavé, že hodnoty A–V diference vykazují stejný trend jako hodnoty RNFL (zvýšené u skupiny postižených očí a snižené u skupiny zdravých očí ve srovnání s kontrolami). Vzhledem k dosažení statisticky signifikantní hodnoty se A–V diference se zdá být v akutním stadiu RN citlivějším parametrem.

V akutní fázi RN lze očekávat zvýšený tlak ve zrakovém nervu a lze očekávat změny v průtoku krve v cévách sítnice v důsledku zánětlivých změn. Výsledky ohledně průtokových parametrů u pacientů s RN nejsou zcela konzistentní, pro hodnocení je opět stěžejní mezistranové srovnání pro velkou interindividuální variabilitu. Akarsu et al. uvedl poškozenou hemodynamiku, zejména v a. centralis retinae a a. ciliaris posterior u pacientů po RN (Akarsu, Tan, a Kendi 2004). Změnu průtoku krve popsala

Modrzejewska et al., která také zjistila klesající parametry rychlosti průtoku krve a vaskulární rezistenci v a. centralis retinae a a. ciliaris posterior (Modrzejewska, Karczewicz, a Wilk 2007). Odlišné výsledky publikoval Hradílek et al., který zjistil zvýšenou maximální systolickou rychlost a rezistenci během akutní unilaterální RN u pacientů s RS (Hradílek et al. 2009). Také tým Karaaliho et al. zjistil zvýšenou maximální systolickou rychlost a konečnou diastolickou rychlost u pacientů s RN (Karaali et al. 2003). Některé publikace uvádí průtok krve beze změny (Karami et al. 2012). Na základě těchto informací je obtížné stanovit jednoznačné vysvětlení změn v kyslíkové saturaci sítnice v souvislosti se změnami rychlosti a objemu průtoku krve v sítnici.

Domníváme se, že by rozdíly v A–V diferenci mohly být spíše vysvětleny změnami ve spotřebě kyslíku v sítnici. Atrofie nervových buněk by měla vést ke snížení A–V difference. Mechanismus je stejný jako u jiných atrofií, například u retinitis pigmentosa, glaukomu a Alzheimerovy choroby (Olafsdottir et al. 2011; Einarsdottir et al. 2015; Eysteinnsson et al. 2014). Na druhou stranu zvýšená A–V difference u akutní RN může naznačovat vyšší metabolické požadavky sítnice. Vrstva RNFL může být ovlivněna axonálním zánětem a zpětně může vést ke zvýšeným metabolickým nárokům gangliových buněk a jejich spotřebě kyslíku, jak je popsáno v experimentu optické neuritidy u modelu myši (Shindler et al. 2008). Kvůli umístění gangliových buněk přispívají metabolické změny zejména ke změnám v oxymetrii sítnice. Do budoucna by bylo zajímavé vyhodnotit, jestli lze využít oxymetrii sítnice jako dalšího nástroje pro sledování progresu onemocnění.

Signifikantní korelace mezi hodnotami saturace kyslíkem (VS a A–V difference) a VEP (latence a amplituda) byly pozorovány pouze u zdravých kontrol, nikoli u pacientů (viz tabulka 3). Podle naší rešerše je toto první zpráva o takové korelaci u zdravých jedinců. Abychom vysvětlili, proč tato korelace existuje u zdravých jedinců a je narušena u pacientů s RS, je nutné provést další studie.

Jedná se o pilotní průřezovou studii představující nové možné budoucí využití automatické retinální oxymetrie. Ačkoli jsou pozorované změny v saturaci kyslíkem na hranici statistické významnosti, jedná se o jednu z prvních prací hodnotící změny kyslíkové saturace u RS pacientů s RN. K dalšímu pochopení a upřesnění nálezů je nutné rozšíření studie s větším počtem subjektů.

7. Změny kyslíkové saturace a vrstvy nervových buněk sítnice u pacientů s retrobulbární neuritidou po šesti měsících sledování

Svrčinová Tereza, Hok Pavel, Šínová Irena, Dorňák Tomáš, Král Michal, Hübnerová Petra, Mareš Jan, Kaňovský Petr a Šín Martin

7.1 Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění s následnými neurodegenerativními procesy. Obvykle postihuje RS mladší osoby v produktivním věku a je také hlavní příčinou netraumatického neurologického postižení mladých dospělých ve Spojených státech amerických a Evropě (Dutta a Trapp 2011). Roztroušená skleróza představuje zátěž pro ekonomiku v západním světě (Kobelt et al. 2017; Hartung 2017) a ovlivňuje sociální život (Rao et al. 1991; A. Hakim et al. 2000). Pacienti profitují z včasné léčby, která snižuje riziko relapsu onemocnění a progresu neurologického deficitu. Z tohoto důvodu má prvořadý význam včasná diagnostika a brzké zahájení léčby k zastavení progresu onemocnění (Freedman et al. 2014). Porozumění patofyziologickým procesům RS může vést k lepšímu cílení léčby s následným snížením progresu postižení. Bohužel v současné době neexistuje spolehlivý biomarker pro sledování progresu nemoci a odpovědi na léčbu (Axisa a Hafler 2016).

Jedním z častých projevů tohoto onemocnění je retrobulbární neuritida (RN) charakterizovaná poškozením myelinového obalu a nervových vláken zrakového nervu, což vede ke zhoršení zraku až k slepotě (Britze a Frederiksen 2018; Toosy, Mason, a Miller 2014; Costello 2013). Diagnóza RN je založena na klinických příznacích a symptomech. Mezi další pomocná diagnostická vyšetření patří magnetická rezonance (MR), analýza mozkomíšního moku (CSF) a zrakové evokované potenciály (VEP). Jejich charakteristické nálezy jsou u pacientů s RS již dlouho známy (Parisi et al. 1999; Halliday, McDonald, a Mushin 1973; Beck 1993).

Již Cicero řekl: „*Oculis Amini Index*,“ čili oko je okno do duše. V současné době roste zájem o zobrazování sítnice, které se jeví slibnou diagnostickou metodou k vyšetření zrakového systému a potažmo i CNS. Z dostupných metod je nejvíce k zobrazení sítnice využívána OCT, která neinvazivně zobrazí řez (tomogram) retinou, a umožní tak posouzení jednotlivých vrstev sítnice. Dlouhodobě se posuzují změny ve vrstvě nervových vláken (RNFL), nověji se posuzuje i vrstva gangliových buněk (Petzold et al.

2017; Iorga et al. 2018; Pillay et al. 2018). Snížení tloušťky RNFL koreluje s degenerativními procesy (Britze a Frederiksen 2018; Park, Kim, a Oh 2014).

Mezi novější možnosti zobrazení a vyšetření sítnice patří automatická retinální oxymetrie měřící saturaci hemoglobinu kyslíkem v cévách. Patří rovněž mezi neinvazivní a dobře reprodukovatelné metody s nízkou variabilitou v retestových studiích a v kohortách zdravých kontrol (Palsson et al. 2012). V práci Stefannsona et al. byly vysvětleny některé patofyziologické mechanismy a možnosti aplikace oxymetrie pro systémová a nervová onemocnění (Stefánsson et al. 2019). V neurologii byla oxymetrie použita u pacientů s Alzheimerovou chorobou (Einarsdottir et al. 2015). Dvě nedávné studie také prokázaly změny saturace sítnice u pacientů s RS (Svrčinová et al. 2018; Einarsdottir et al. 2018). Tým Einarsdottir prokázal zvýšenou venózní saturaci a menší A–V rozdíl u pacientů s anamnézou již prodělané RN. K menší spotřebě kyslíku dochází pravděpodobně v důsledku atrofie. Pilotní výzkum našeho týmu byl zaměřen na časné stádium RN. Arterio-venózní diference postiženého oka byla zvýšena, což bylo dáno do souvislosti s většími metabolickými nároky během akutního vzplanutí zánětu. Zatím nebyla publikována longitudinální studie hodnotící změny saturace u pacientů s RN v rámci demyelinizačního onemocnění.

7.2 Soubor pacientů

Do souboru jsme zařadili 50 pacientů s akutní RN, průměrný věk $36,9 \pm 9$ let, poměr mužů a žen 18/32. Zařazovacími kritérii byla akutní RN (do tří měsíců od rozvoje příznaků) bez anamnézy systémového podávání kortikosteroidů. Vyřazení byli pacienti s anamnézou diabetu, glaukomu, věkem podmíněné makulární degenerace, kataraktou, refrakterní oční vadou větší než ± 6 dioptrií. Dále nebyli zařazeni pacienti s anamnézou oční operace, nebo traumatu. U vyšetřených pacientů byla potvrzena RS podle tehdy platných McDonaldových kritérií (Thompson et al. 2018).

7.3 Metodika práce

Provedli jsme prospektivní studii pacientů s RN vyšetřených na Neurologické a Oční klinice Fakultní nemocnice Olomouc v letech 2016–2019. Všichni účastníci podepsali

informovaný souhlas s účastí ve studii v souladu se zásadami Helsinské deklaráce. V rámci studie subjekty podstoupily neinvazivní vyšetření retinální oxymetrií a OCT při zařazení (V1, visit1) a po 6 měsících (V2, visit2). Vstupně byla u všech nemocných vyloučena arteriální stenóza pomocí ultrazvukového dopplerovského vyšetření.

Optická koherentní tomografie

Pro zobrazení RNFL vrstvy sítnice byl použit Spectralis SD-OCT (Heidelberg-Engineering; Heidelberg, Germany). Přístroj je schopen zaznamenat oční pohyby pomocí skenovacího laserového oftalmoskopu (TrueTrac®; Heidelberg-Engineering, Heidelberg, Německo). Software se přizpůsobuje očním pohybům, což usnadňuje a zlepšuje možnost vyšetření. Vyšetření RNFL bylo provedeno za použití kruhového skenování zaměřeného na hlavu zřetivého nervu s následným automatickým opakovaným skenováním. Před měřením byly použity 1% tropiramidové oční kapky (Mydriacyl; S.A. Alcon-Couvreur N.V., Puurs, Belgie) k rozšíření zornice alespoň na 5 mm.

Automatická retinální oxymetrie

Ve studii byl použit přístroj Oxymap T1 (Oxymap ehf. Reykjavik, Island), který je složen ze dvou digitálních kamer, speciálního optického adaptéru, rozdělovače obrazu a dvou úzkých páskových filtrů. Celé zařízení je připojeno na standardní sítnicovou kameru (Topcon, TRC-50DX, Topcon Inc., Tokio, Japonsko), kterou se měří nasycení hemoglobinu kyslíkem v cévách sítnice. Jsou získávány dva obrázky sítnice o různé vlnové délce – 570 nm a 600 nm. Podrobnosti o snímání a hodnocení jsou popsány v Metodice pilotní studie.

Neurosonologie

Barevné dopplerovské zobrazení bylo provedeno za použití lineární sondy 2-8 MHz (9L-D, LOGIQ S8, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Aby se zabránilo poškození očí, byla použita nejnižší možná ultrazvuková intenzita v co nejkratší době. Vyšetřeny byly obě orbity a posuzovali jsme karotické a oftalmické řečiště. Vyšetřením získáme maximální systolickou rychlost (PSV, peak systolic velocity) a maximální diastolickou rychlost (EDV, end-diastolic velocity). Tyto hodnoty použijeme pro výpočet rezistenčního indexu (RI) pomocí vzorce $RI = (PSV - EDV) / PSV$ (Planiol, Pourcelot, a

Itti 1973) a pulsatilního indexu (PI) pomocí vzorce $PI = (PSV - EDV) / V_{mean}$, kde $V_{mean} = 1/3 (PSV / EDV) + EDV$ (Gosling a King 1974).

Statistická analýza

Všechny statistické analýzy byly provedeny pomocí vlastních skriptů v Matlab verzi R2018b (MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA). Shapiro-Wilkův test normality ověřil, že většina údajů nemá normální rozdělení. Wilcoxonův test byl použit pro párové srovnání postižených a nepostižených očí a rozdílů mezi návštěvami (V1 vs. V2). Korelace byly hodnoceny pomocí Spearmanovy korelační analýzy. Jako úroveň statistické významnosti byla použita hodnota $p < 0,05$.

7.4 Výsledky

Automatická retinální oxymetrie

Při zařazovací návštěvě (visit 1, V1) byla *arteriální saturace* (AS) významně zvýšena v postiženém oku ve srovnání s nepostiženým (medián 99,5 % vs. 98,0 %, $p = 0,03$, Wilcoxonův znaménkový test), kontrola po šesti měsících (visit 2, V2), nebyly pozorovány žádné významné změny v měření oxymetrií (99,0 % vs. 99,0 %, $p = 0,29$), viz tabulka 1.

Ani v jednom oku nebyly prokázány významné změny v *žilní saturaci* (VS) během V1 (68,0 %) vs. 66,0 %, $p = 0,87$) a V2 (70,0 % vs. 68,0 %, $p = 0,24$), viz tabulka 1.

Při srovnání obou návštěv V1 a V2 byl u obou očí detekován významný pokles arteriovenózního (A-V) rozdílu. Pro postižené oko (32,0 % vs. 29,0 %, $p = 0,004$) a pro nepostižené oko (31,4 % vs. 30,0 %, $p = 0,04$), viz tabulka 1. Bylo zjištěno mírné zvýšení A-V difference v postiženém oku ve srovnání s okem nepostiženým, nicméně hodnoty nedosáhly statistické významnosti (32,0 % vs. 31,4 %, $p = 0,09$). Nebyly pozorovány žádné změny průtoku krve v oční tepně.

Výsledky nebyly ovlivněny kvalitou jednotlivých snímků. Nebyly pozorovány statisticky významné změny v šířce tepen a žil. Viz tabulka 2.

Optická koherentní tomografie

Během zařazovací návštěvy V1 nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v tloušťce vrstvy nervových vláken sítnice (RNFL) měřené pomocí OCT (95 μm vs. 93 μm , $p = 0,69$).

Avšak významná ztráta RNFL byla potvrzena v postiženém oku při kontrolní návštěvě za šest měsíců V2 (95 μm vs. 84 μm , $p = 0,0002$). Statisticky významné hladiny dosáhlo i srovnání parametrů RNFL postiženého a nepostiženého oka během vizity V2 (86 μm vs. 94 μm , $p = 0,0002$). Úplné výsledky viz tabulka 1 a obrázek 1.

Korelace automatické retinální oxymetrie a optické koherentní tomografie

Neexistovala žádná korelace mezi hodnotami RNFL a saturací (ani AS, ani VS) získanými v průběhu zařazovací vizity V1. Byla zjištěna negativní korelace mezi hodnotami RNFL a AS ($\rho = -0,480$, $p = 0,003$, Spearmanův koeficient korelace) i VS ($\rho = -0,620$, $p = 0,00007$). Viz obrázek 2.

Tabulka č. 1. Hodnoty měření automatické retinální oxymetrie a optické koherentní tomografie za použití Wilcoxonova párového znaménkového testu

	medián	IQR	medián	IQR	p hodnoty *
	Postižené oko		Nepostižené oko		
AS (%)					
V1	99.5	3.4	98.0	4.8	0.03
V2	99.0	4.0	99.0	5.0	0.29
p hodnoty (V1 vs. V2)	0.56		0.95		
VS (%)					
V1	68.0	6.9	66.0	6.8	0.87
V2	70.0	7.5	68.0	5.8	0.24
p hodnoty (V1 vs. V2)	0.05		0.08		
A-V difference (%)					
V1	32.0	9.2	31.4	6.7	0.09
V2	29.0	5.8	30.0	6.0	0.37
p hodnoty (V1 vs. V2)	0.004		0.04		
RNFL (µm)					
V1	95.0	13.8	93.0	20.5	0.69
V2	86.0	22.0	94.0	15.8	0.0002
p hodnoty (V1 vs. V2)	0.0002		0.56		

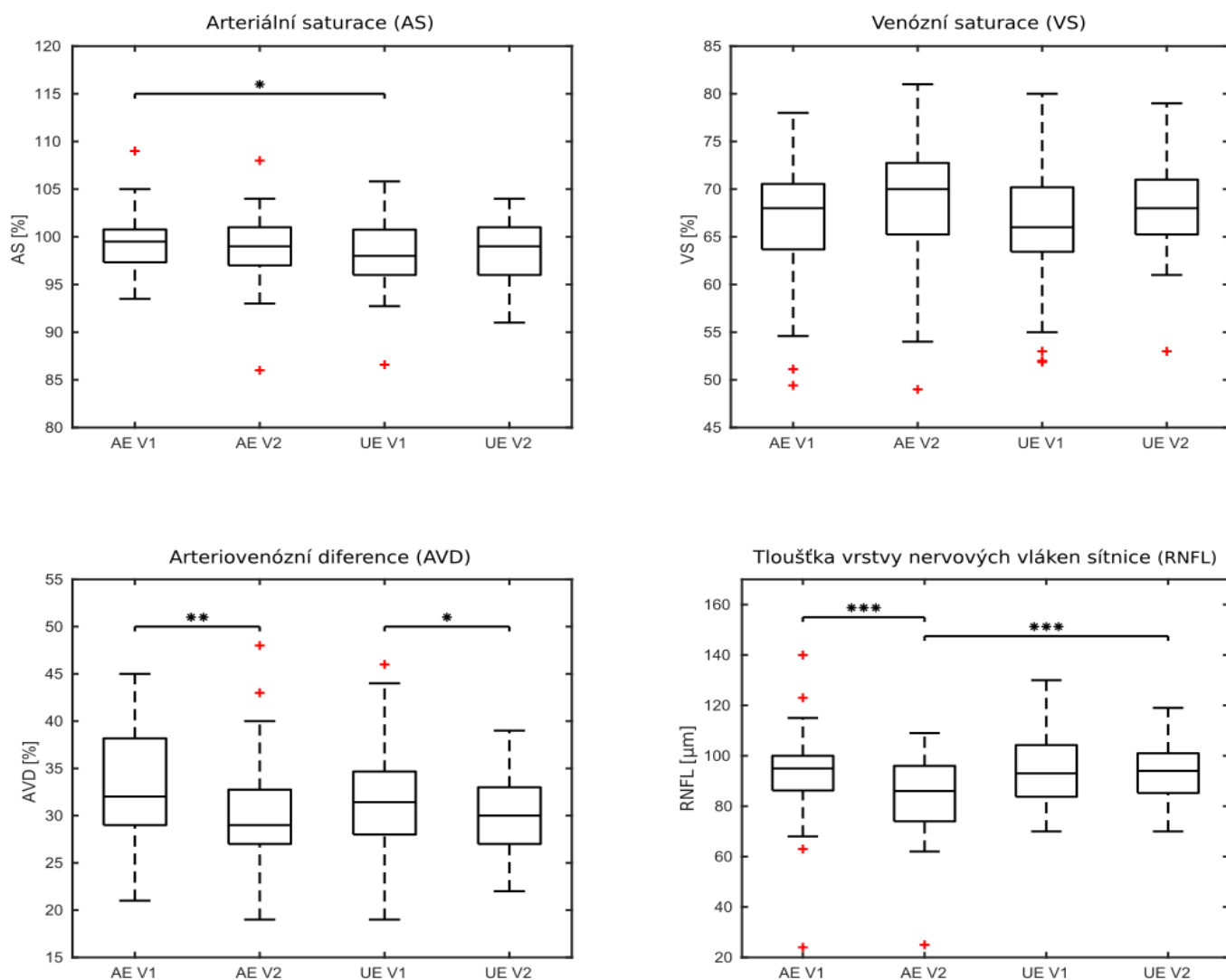
Tabulka zobrazuje průměrné hodnoty vyšetřovaných parametrů (vrstva nervových buněk, retinal nerve fibre layer [RNFL] v µm; retinální arteriální saturace (AS) v %; retinální venózní saturace (VS) v %; arterio-venózní rozdíl (A–V difference) v %. IQR inter-kvartilový rozptyl, Statisticky významné hodnoty jsou uvedeny tučně v červené barvě. V1 zařazovací vizita, V2 kontrolní vizita po 6 měsících. *srovnání postižené vs. nepostižené oko.

Tabulka č. 2. Kvalitativní parametry hodnotící šířku cév sítnice a kvalitu snímku

Arteriální šíře (px)	Postižené oko			Nepostižené oko		
	Medián	Rozptyl	IQR	Medián	Rozptyl	IQR
V1	13.4	7.4–17.5	3.3	12.8	8.1–15.9	3.5
V2	13.2	8.3–17.2	3.2	12.6	7.8–12.1	3.1
p hodnota	0.23			0.95		
Venózní šíře (px)	Postižené oko			Nepostižené oko		
V1	18.1	12.4–24.9	3.9	17.5	12.9–22.2	3.3
V2	18.2	12.9–22.5	4.8	17.9	12.9–23.6	3.8
p hodnota	0.30			0.44		
Kvalita snímků	Postižené oko			Nepostižené oko		
V1	8	6–10	2	8	7–10	1
V2	8	6–10	2	8	7–10	1
p hodnota	0.63			1.00		

Tabulka zobrazuje průměrné hodnoty šíře jednotlivých tepen a žil sítnice. Hodnoty jsou pro šířku uváděny v pixelech (px) a kvalita snímků automatické oxymetrie je hodnocena na škále 1–10, kdy 1 je pro nejhorší kvalitu a 10 pro nejlepší. IQR inter-kvartilový rozptyl. V1 zařazovací vizita, V2 kontrolní vizita po 6 měsících.

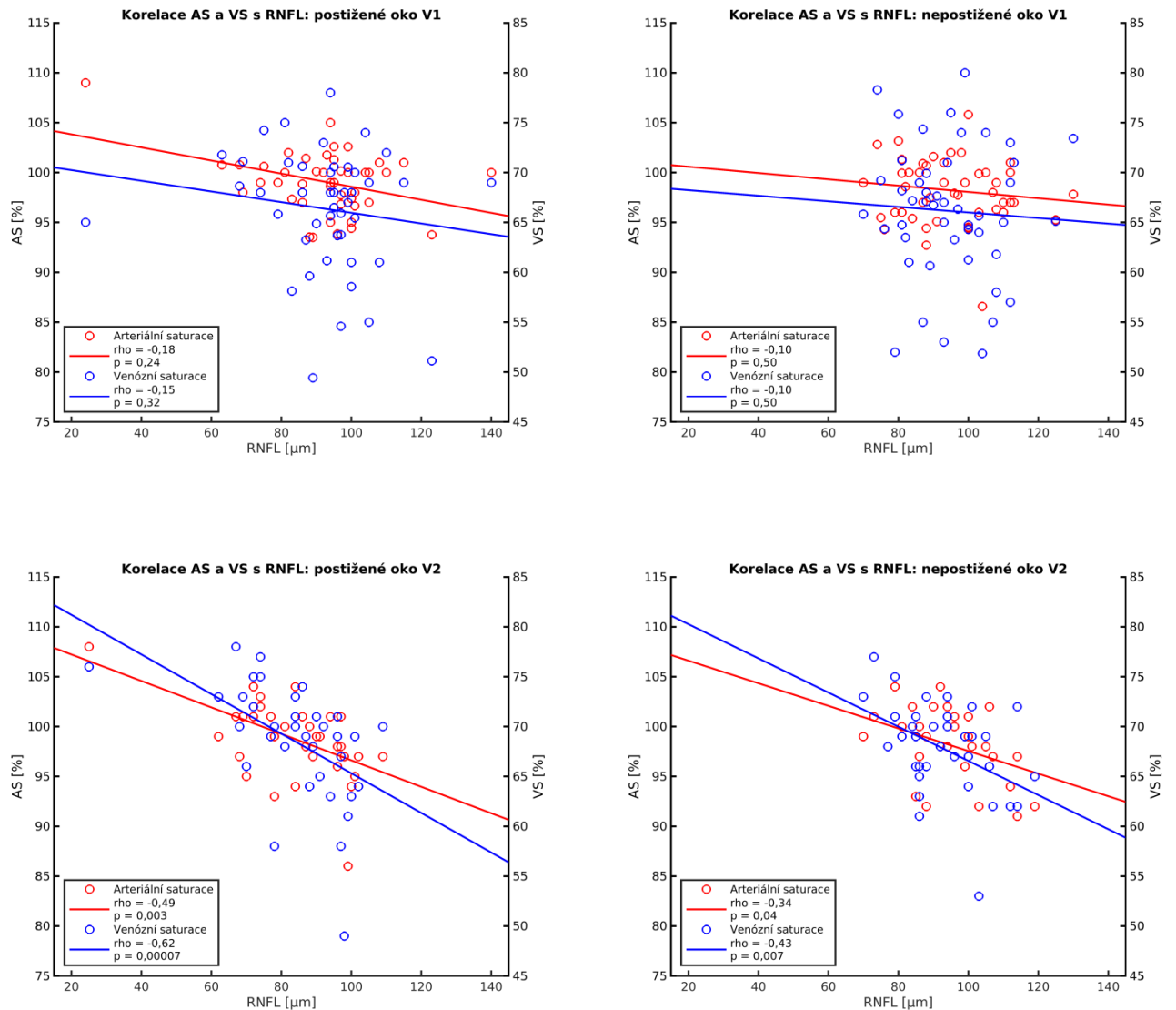
Obrázek č. 1. Souhrnné krabicové grafy hodnot získané měřením automatické retinální oxymetrie a optické koherentní tomografie



Obrázek krabicových grafů hodnotící změny hodnot retinální saturace (AS-arteriální saturace, VS venózní saturace, AVD arterio-venózní rozdíl) a tloušťky vrstvy nervových vláken sítnice (retinal nerve fibre layer– RNFL) v postiženém oku (affected eye– AE) a zdravém, nepostiženém oku (unaffected eye– UE) při zařazení (V1) a po kontrole za šest měsíců (V2). Úsečka uprostřed rámečku označuje medián, rámečky označují kvartilové rozpětí, vousy označují extrémní hodnoty a červené plus znaky znamenají odlehlé hodnoty. Hvězdičky a závorky označují významné rozdíly mezi proměnnými nebo časovými body, * znamená $p \leq 0,05$, ** pro $p \leq 0,01$. AS byla významně zvýšena v postiženém oku ve srovnání s nepostiženým při V1 ($p = 0,03$), AVD se významně snížila po šesti měsících v obou očích

(pro postižené oko: $p = 0,004$; pro nepostižené oko: $p = 0,04$). Významná ztráta RNFL byla pozorována v postiženém oku při V2 ve srovnání s V1 ($p = 0,0002$) i při srovnání s okem nepostiženým ($p = 0,0002$).

Obrázek č. 2: Korelační parametry



Obrázek ukazuje rozptylové grafy znázorňující korelaci mezi saturačními hodnotami a tloušťkou vrstvy nervových vláken sítnice (RNFL), červená barva představuje arteriální saturaci (AS), modrá barva žilní saturaci (VS), zbývající konvence viz obrázek 1. Nebyla pozorována žádná významná korelace v průběhu vyšetření V1, zatímco ve V2 byla popsána negativní korelace mezi RNFL a jak AS ($\rho = -0,480$, $p < 0,05$, Spearmanův korelační koeficient) a VS ($\rho = -0,620$, $p < 0,05$).

7.5 Diskuse

Jedná se o první longitudinální sledování hodnot automatické retinální oxymetrie u pacientů s neurologickým onemocněním, v tomto případě pacientů s RS. Všechny předchozí studie byly v této oblasti průřezové.

Během vstupního vyšetření jsme pozorovali zvýšenou hladinu AS na postiženém oku, dále byl pozorován trend ke zvýšení rozdílu A–V postiženého oka ve srovnání nepostiženým. Zvýšení AS je obtížné vysvětlit fyziologickými jevy a mohlo by být způsobeno artefakty v zobrazovacím procesu. Podobné zvýšení AS bylo pozorováno i ve studiích zaměřených na okluzi sítnicové žíly, kde rovněž nepodały vysvětlení založené na fyziologii (Osaka et al. 2019; Traustason et al. 2011; Jeppesen a Bek 2017).

Mírné zvýšení A–V rozdílu lze podle našeho názoru vysvětlit zvýšenou spotřebou kyslíku v postiženém oku během relapsu RN. Zánětlivé procesy způsobují vyšší metabolický obrat a zánět indukuje uvolňování cytokinů a dalších zánětlivých mediátorů z aktivovaných periferních T-buněk po přestupu hematoencefalické bariéry (Hoorbakht 2012). V práci Burtona et al. dokonce popsali jakési opláštění (ztluštění) žil sítnice a další zánětlivé změny způsobené periflebitidou (Burton, Greenberg, a Frohman 2011). Vzhledem k tomu, že sítnice je nemyelinizovaná, předpokládali, že tyto vaskulární změny by mohly být u pacientů s RN primární.

Na druhé straně jsme zvažovali i možnost změn krevního průtoku v cévách sítnice, nicméně přesné hemodynamické změny v průběhu akutní fáze relapsu RN nejsou doposud jasně známy. V některých studiích byly oběžné rychlosti toku krve sníženy, zatímco v jiných zůstaly nedotčeny, nebo dokonce byly zvýšeny (Hradílek et al. 2009; Karami et al. 2012; Akarsu, Tan, a Kendi 2004). V našem souboru pacientů jsme pomocí Dopplerova zobrazování nezjistili žádné významné změny v průtoku krve v oftalmické arterii.

Ačkoli nálezy saturace kyslíkem v sítnicových cévách v akutní fázi nemoci nejsou ve všech aspektech plně koherentní ve srovnání s naší pilotní studií, zjistili jsme podobný model změn (Svrčinová et al. 2018).

Kromě změn v akutní fázi bylo naším hlavním cílem posoudit časový vývoj saturačních parametrů. Nezaznamenali jsme žádné významné změny hodnot AS nebo VS při

srovnání vstupní a kontrolní návštěvy. Avšak u A–V difference došlo k významnému snížení saturačních hodnot jak na postiženém, kde byly změny markantnější, tak i na oku nepostiženém. V obou očích dochází ke změnám spotřeby kyslíku při RN u pacientů s demyelinizačním onemocněním. Snížení rozdílu saturačních hodnot mezi tepnami a žilami sítnice naznačuje sníženou spotřebu kyslíku nebo sníženou absorpci kyslíku v sítnici u pacientů s RS. Podobného zjištění dospěl tým Einarsdottir et al., který posuzoval změny saturace sítnice u pacientů s chronickou RN (průměrně 2 roky od RN) a zjistil snížení A–V difference u pacientů po RN ve srovnání se zdravými kontrolami. Snížení A–V rozdílu dával do souvislosti s neurodegenerativními změnami. Podobný mechanismus snížené spotřeby kyslíku v důsledku neurodegenerace byl popsán i u pacientů s Alzheimerovou nemocí (Einarsdottir et al. 2015) nebo u glaukomu (Olafsdottir et al. 2014).

Pozoruhodné je, že pozorované změny saturačních hodnot jsou doprovázeny změnami tloušťky RNFL pouze v oku postiženém RN. Snižování RNFL u pacientů po RN je potvrzeno řadou prací (Rebolleda et al. 2015; Petzold et al. 2017; Pillay et al. 2018). Tyto výsledky ukazují na zajímavý rozpor mezi morfológickými a metabolickými následky po RN. Snížení A–V difference u nepostiženého oka může odrážet buď systémové změny, anebo lokální metabolické změny naznačující subklinické poškození i při nepřítomnosti zjevných klinických, elektrofyziologických nebo morfológických příznaků RN.

Zajímavý je i vztah mezi tloušťkou nervových buněk sítnice a saturačními hodnotami, který poprvé popsal tým Mohana et al. (Mohan et al. 2016). Našli korelaci mezi saturačními hodnotami (AS a VS) a tloušťkou RNFL a dospěli k závěru, že tento vztah může být vysvětlen fyziologickými i arteficiálními mechanismy. Výsledky této studie předpokládají zvýšení saturace v oblastech tenčího RNFL (menší počet potencionálních spotřebitelů kyslíku), a tím pádem menší rozdíl A–V (jako ukazatel spotřeby kyslíku).

V našem souboru jsme našli korelaci mezi hodnotami RNFL a saturací pouze během kontrolní návštěvy (V2), a to u obou očí. V akutní fázi nebyla korelace mezi RNFL a saturací statisticky významná, což můžeme vysvětlit domněnkou, že v akutní fázi dominují metabolické procesy, zatímco v odstupu dochází častěji k morfológickým změnám.

8. Závěr

V současné době se soustřeďuje zájem na včasnou diagnostiku a léčbu pacientů s podezřením na roztroušenou sklerózu. V naší práci jsme si vybrali podskupinu pacientů se zánětem zrakového nervu, u kterých jsme posuzovali strukturální a metabolické změny. V posledních letech se rozšiřuje panel pomocných vyšetřovacích metod, které lze využít v oblasti zobrazování sítnice. Mezi ty nejnovější lze zařadit optickou koherentní tomografii a automatickou retinální oxymetrii. Jedná se o neinvazivní, snadno reprodukovatelné a opakovatelné metody.

Automatická retinální oxymetrie je jednou z nejnovějších možných vyšetřovacích metod v oblasti oftalmologie s doposud poměrně malým celosvětovým využitím v klinické praxi. Do této doby byl zájem zaměřen zejména na oční choroby. Jedná se o spektrofotometrickou metodu umožňující neinvazivní měření kyslíkové saturace v sítnicových cévách.

V naší studii jsme zjistili, že u pacientů v akutní fázi RN je saturace změněna, dochází ke zvýšení A–V rozdílu jako markeru spotřeby kyslíku. Tento trend byl patrný v obou vyšetřovaných souborech, i když statistické významnosti nabyl jen v pilotní studii. V časně fázi RN by mohla oxymetrie pomoci posoudit metabolické změny na postiženém oku.

V průběhu onemocnění se spotřeba kyslíku v cévách sítnice mění a dochází postupem času naopak ke snížení A–V rozdílu. Zůstává nejasné, zda jsou změny saturačních parametrů u pacientů s RN v průběhu času způsobeny snížením zánětlivé aktivity, neurodegenerací nebo kombinací obou.

Využití OCT je v klinické praxi častější, a i v naší práci docházelo ke změnám zejména v odstupu času, kdy lze OCT s výhodou použít k posouzení morfologických změn sítnice a posouzení neurodegenerace.

Obě zobrazovací metody jsou vysoce inovativní, tyto výsledky jsou slibné pro možné budoucí využití automatické retinální oxymetrie v neurologické klinické praxi, ačkoli k detailnějšímu porozumění bude třeba provést další studie.

9. Souhrn česky

Disertační práce podává ucelený přehled o možnostech posouzení retinální saturace cév kyslíkem u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS). Postižení zraku je běžné a zánět zrakového nervu bývá častou první klinickou manifestací nemoci. V úvodu práce je zmíněno několik faktů o anatomických a fyziologických aspektech zrakového systému, jsou probrány příčiny a klinická manifestace retrobulbární neuritidy. Byly předloženy možnosti paraklinického vyšetření zrakového systému a typické patologické nálezy.

Ve vlastním výzkumu jsme se zaměřili na sledování pacientů s RN a posouzení změny retinální saturace (arteriální, venózní a jejich rozdíl) a tloušťky RNFL jednak v akutní fázi, jednak i k longitudinálnímu posouzení změn v odstupu půl roku od zahájení sledování. Zařazení pacienti byli vyšetřeni na Neurologické a Oční klinice Fakultní nemocnice Olomouc v letech 2015-2019. Vlastní výzkum probíhal v několika fázích, v pilotní fázi jsme vyšetřovali pacienty s akutní RN, zařazeno bylo 32 pacientů a 28 zdravých dobrovolníků, přičemž mezi skupinami nebyl z demografického hlediska statisticky významný rozdíl. U pacientů s akutní RN byla zjištěna větší A-V difference postiženého oka RN ve srovnání s okem nepostiženým ($34,2 \pm 4,7 \%$ vs. $31,3 \pm 4,6 \%$, $p = 0,044$; Bonferroniho post hoc testy). Nebyl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl tloušťky RNFL postiženého oka ve srovnání s nepostiženým okem a zdravými jedinci.

V další fázi výzkumu jsme se zaměřili na dlouhodobé sledování a pacienty jsme vyšetřili vstupně (V1) a poté za šest měsíců (V2). Posuzovali jsme saturační parametry a tloušťku RNFL. Zařazeno bylo 50 pacientů. Vstupně byla AS významně zvýšena v postiženém oku ($99,5 \%$ vs. 98% , $p = 0,03$). Došlo k významnému snížení A-V rozdílu u obou očí během V2, postižené oko: 32% vs. 29% , $p = 0,004$; nepostižené oko: $31,4 \%$ vs. 30% , $p = 0,04$. Byly potvrzeny statisticky signifikantní změny v tloušťce RNFL v postiženém oku při V2 ($86 \mu\text{m}$ vs. $95 \mu\text{m}$, $p = 0,0002$). Během V2 byla potvrzena negativní korelace mezi RNFL a AS ($\rho = -0,480$, $p < 0,05$) a mezi RNFL a VS ($\rho = -0,620$, $p < 0,05$).

U pacientů s RN dochází ke změnám kyslíkové saturace na postiženém oku s větší konzumpcí kyslíku v akutní fázi, přičemž s průběhem onemocnění naopak dochází ke snížené spotřebě. Není jasné, zda k tomu přispívá snížení zánětlivé aktivity onemocnění, anebo neurodegenerativními procesy či kombinací obou dvou. OCT se

jeví jako vhodná metoda k posouzení změn po proběhlé RN se zhodnocením úbytku nervových buněk, které poukazují na míru neurodegenerace.

Obě zobrazovací metody jsou vysoce inovativní a neinvazivní. Výsledky této studie se jeví slibně pro možné budoucí využití automatické retinální oxymetrie v běžné neurologické klinické praxi k posouzení saturačních parametrů sítnice. K detailnějšímu porozumění metabolických procesů bude potřeba dalších studií a určení prediktivních hodnot při hodnocení oxymetrie.

10. Summary

The dissertation provides a comprehensive review of the possibilities of assessing retinal oxygen saturation in patients with multiple sclerosis (MS). Visual impairment is common and optic neuritis (ON) is the first clinical manifestation of the disease often.

In the introduction there are mentioned several facts about anatomical and physiological aspects of the visual system, the causes and clinical manifestation of ON are discussed separately. There are mentioned the possible investigative tools of the visual system and typical pathological findings.

We focused on patients with ON in our own research. The main goal was to assess changes in the retinal nerve fibre layer (RNFL) and in retinal oxygen saturation [arterial (AS), venous (VS) and arterio-venous (A–V) difference] in the affected and unaffected eye in the acute phase and in six month follow up. The enrolled patients were examined at the Department of Neurology and Ophthalmology of the University Hospital Olomouc in 2015-2019. The research was carried out in several phases. In the pilot study we examined patients with acute ON, 32 patients and 28 healthy controls were enrolled, there was no statistically significant difference between the groups. In patients with acute ON there were increased the A-V difference in the affected eye compared to patients unaffected eye ($34.2 \pm 4.7 \%$ vs $31.3 \pm 4.6 \%$, $p = 0.044$. Bonferroni post hoc tests). There was no statistically significant difference in RNFL thickness of the affected eye compared to the unaffected eye and healthy subjects.

We focused on long-term follow-up in the next phase of the research. Patients were examined patients at baseline (V1) and in six months follow up (V2). We evaluated saturation parameters and RNFL thickness. 50 patients were enrolled. At V1 AS was significantly increased in affected eye compared to unaffected eye (99.5 % vs. 98 %, $p = 0.03$). Significant decrease in A-V difference from baseline was detected in both eyes for ON eye: 32 % vs. 29 %, $p = 0.004$; for fellow eye: 31.4 % vs. 30 %, $p = 0.04$. Statistically significant changes in RNFL thickness in the affected eye at V2 ($86 \mu\text{m}$ vs. $95 \mu\text{m}$, $p = 0.0002$) were confirmed. A negative correlation between RNFL and AS ($\rho = -0.480$, $p < 0.05$) and between RNFL and VS ($\rho = -0.620$, $p < 0.05$) was confirmed during V2.

There is a change in oxygen saturation in the affected eye with greater oxygen consumption in patients with acute ON, while on the contrary, the consumption decreases in longitudinal follow up period. It is unclear whether this is due to a reduction in the inflammatory activity of the disease, neurodegenerative processes, or a combination of both. OCT appears to be a suitable method for assessing post-ON changes with an assessment of nerve cell loss that indicates neurodegeneration.

Both imaging methods are highly innovative and non-invasive. The results of this study appear promising for the possible future use of automatic retinal oximetry in routine neurological practice to assess retinal saturation parameters. Further studies will be needed to understand the metabolic processes in more detail and to determine predictive values in the evaluation of oximetry.

11. Seznam použité literatury

- A. Hakim, E., A. M. O. Bakheit, T. N. Bryant, M. W. H. Roberts, S. A. McIntosh-Michaelis, A. J. Spackman, J. P. Martin, a D. L. McLellan. 2000. „The Social Impact of Multiple Sclerosis - a Study of 305 Patients and Their Relatives". *Disability and Rehabilitation* 22 (6): 288–93. <https://doi.org/10.1080/096382800296755>.
- Abel, Anne, Collin McClelland, a Michael S. Lee. 2019. „Critical Review: Typical and Atypical Optic Neuritis". *Survey of Ophthalmology* 64 (6): 770–79. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.06.001>.
- Adil, Abdullah, Amandeep Goyal, Pankaj Bansal, a Jessilin M. Quint. 2020. „Behcet Disease". In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470257/>.
- Ahle, Guido, Valérie Touitou, Nathalie Cassoux, Marie Bouyon, Catherine Humbrecht, H el ene Oesterl e, Alexander Baraniskin, et al. 2017. „Optic Nerve Infiltration in Primary Central Nervous System Lymphoma". *JAMA Neurology* 74 (11): 1368–73. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2545>.
- Akarsu, Cengiz, Funda Uysal Tan, a Tuba Kendi. 2004. „Color Doppler Imaging in Optic Neuritis with Multiple Sclerosis". *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 242 (12): 990–94. <https://doi.org/10.1007/s00417-004-0948-1>.
- Al-Shafai, L. S., a D. J. Mikulis. 2006. „Diffusion MR Imaging in a Case of Acute Ischemic Optic Neuropathy". *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 27 (2): 255–57.
- Altinkaynak, Hasan, Necati Duru, Bet ul Seher Uysal, Őukran Erten, Piraye Zeynep K urkc uog lu, Nilay Y uksel, Zeynep Duru, a Nurullah  ađıl. 2015. „Choroidal Thickness in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Analyzed by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography". *Ocular Immunology and Inflammation*,  ervenec, 1–7. <https://doi.org/10.3109/09273948.2015.1006790>.
- Ambler, Zden ek, Josef Bedna ık, a Ev zen R u i eka. 2008. *Klinick  neurologie*. Praha: Triton.
- Andrade, F. A. de, G. Guimar es Moreira Balbi, L. G. Bortoloti de Azevedo, G. Provenzano S a, H. Vieira de Moraes Junior, E. Mendes Klumb, a R. Abramino Levy. 2017. „Neuro-Ophthalmologic Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus". *Lupus* 26 (5): 522–28. <https://doi.org/10.1177/0961203316683265>.

- Axisa, Pierre-Paul, a David A. Hafler. 2016. „Multiple Sclerosis: Genetics, Biomarkers, Treatments". *Current Opinion in Neurology* 29 (3): 345–53. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000319>.
- Bähr, Mathias, a Michael Frotscher. 2012. *Duus' Topical Diagnosis in Neurology: Anatomy, Physiology, Signs, Symptoms*. 5th ed. Stuttgart New York, NY: Thieme.
- Beck, Roy W. 1993. „Brain Magnetic Resonance Imaging in Acute Optic Neuritis: Experience of the Optic Neuritis Study Group". *Archives of Neurology* 50 (8): 841. <https://doi.org/10.1001/archneur.1993.00540080050013>.
- Beck, Roy W., Jonathan D. Trobe, Pamela S. Moke, Robin L. Gal, Dongyuan Xing, M. Tariq Bhatti, Michael C. Brodsky, et al. 2003. „High- and Low-Risk Profiles for the Development of Multiple Sclerosis within 10 Years after Optic Neuritis: Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial". *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)* 121 (7): 944–49. <https://doi.org/10.1001/archopht.121.7.944>.
- Behbehani, Raed S., Noel Vacarezza, Robert C. Sergott, Jurij R. Bilyk, Fred Hochberg, a Peter J. Savino. 2005. „Isolated Optic Nerve Lymphoma Diagnosed by Optic Nerve Biopsy". *American Journal of Ophthalmology* 139 (6): 1128–30. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.12.006>.
- Bellusci, Costantino, Giacomo Savini, Michele Carbonelli, Valerio Carelli, Alfredo A. Sadun, a Piero Barboni. 2008. „Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: OCT Characterization of the Acute and Resolving Phases". *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie* 246 (5): 641–47. <https://doi.org/10.1007/s00417-008-0767-x>.
- Berg, Sebastian, Iris Kaschka, Kathrin S. Utz, Konstantin Huhn, Alexandra Lämmer, Robert Lämmer, Anne Waschbisch, et al. 2015. „Baseline Magnetic Resonance Imaging of the Optic Nerve Provides Limited Predictive Information on Short-Term Recovery after Acute Optic Neuritis". Editoval Markus Reindl. *PLOS ONE* 10 (1): e0113961. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113961>.
- Bernstein, Steven L., a Neil R. Miller. 2015. „Ischemic Optic Neuropathies and Their Models: Disease Comparisons, Model Strengths and Weaknesses". *Japanese Journal of Ophthalmology* 59 (3): 135–47. <https://doi.org/10.1007/s10384-015-0373-5>.
- Bojić, Lovro, Milan Ivanisević, Alen Siničić, Mladen Lesin, Veljko Rogosić, Zdravko Mandić, a Branimir Cerovski. 2004. „The Incidence of Optic Neuritis in Split-Dalmatia County, Croatia". *Collegium Antropologicum* 28 (1): 343–47.

- Bridel, Claire, Delphine S. Courvoisier, Nicolas Vuilleumier, a Patrice H. Lalive. 2015. „Cerebrospinal Fluid Angiotensin-Converting Enzyme for Diagnosis of Neurosarcoidosis". *Journal of Neuroimmunology* 285 (srpen): 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.05.020>.
- Britze, Josefine, a Jette Lautrup Frederiksen. 2018. „Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis". *Eye* 32 (5): 884–88. <https://doi.org/10.1038/s41433-017-0010-2>.
- Burton, Erik V., Benjamin M. Greenberg, a Elliot M. Frohman. 2011. „Optic Neuritis: A Mechanistic View". *Pathophysiology* 18 (1): 81–92. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2010.04.009>.
- Calabresi, Peter A., Laura J. Balcer, a Elliot M. Frohman, ed. 2015. *Optical coherence tomography in neurological diseases*. Cambridge medicine. Cambridge: Cambridge University Press.
- Ciferská, Hana. b.r. „Interní Med.: Sjögrenův syndrom". Viděno 29. leden 2020. https://www.internimedica.cz/artkey/int-200610-0002_Sj_grenuv_syndrom.php.
- Costello, Fiona. 2011. „Evaluating the Use of Optical Coherence Tomography in Optic Neuritis". *Multiple Sclerosis International* 2011: 1–9. <https://doi.org/10.1155/2011/148394>.
- Costello, Fiona. 2013. „The Afferent Visual Pathway: Designing a Structural-Functional Paradigm of Multiple Sclerosis". *ISRN Neurology* 2013: 1–17. <https://doi.org/10.1155/2013/134858>.
- Cramer, Stig P., Signe Modvig, Helle J. Simonsen, Jette L. Frederiksen, a Henrik B. W. Larsson. 2015. „Permeability of the Blood–Brain Barrier Predicts Conversion from Optic Neuritis to Multiple Sclerosis". *Brain* 138 (9): 2571–83. <https://doi.org/10.1093/brain/awv203>.
- Cruz, J. de la, a M. J. Kupersmith. 2006. „Clinical Profile of Simultaneous Bilateral Optic Neuritis in Adults". *The British Journal of Ophthalmology* 90 (5): 551–54. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.085399>.
- Čihák, Radomír, Miloš Grim, Rastislav Druga, Milan Med, a Ivan Helekal. 2001. *Anatomie*. Praha: Grada.
- Devic, Eugène. b.r. „Myélite subaiguë compliquée de névrite optique" 1894 (8): 1033–34.
- Dutta, Ranjan, a Bruce D. Trapp. 2011. „Mechanisms of Neuronal Dysfunction and Degeneration in Multiple Sclerosis". *Progress in Neurobiology* 93 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.005>.

- Einarsdottir, Anna Bryndis, Sveinn Hakon Hardarson, Jona Valgerdur Kristjansdottir, David Thor Bragason, Jon Snaedal, a Einar Stefánsson. 2015. „Retinal Oximetry Imaging in Alzheimer’s Disease”. *Journal of Alzheimer’s Disease* 49 (1): 79–83. <https://doi.org/10.3233/JAD-150457>.
- Einarsdottir, Anna Bryndis, Olof Birna Olafsdottir, Haukur Hjaltason, a Sveinn Hakon Hardarson. 2018. „Retinal Oximetry Is Affected in Multiple Sclerosis”. *Acta Ophthalmologica* 96 (5): 528–30. <https://doi.org/10.1111/aos.13682>.
- Eysteinnsson, Thor, Sveinn H. Hardarson, David Bragason, a Einar Stefánsson. 2014. „Retinal Vessel Oxygen Saturation and Vessel Diameter in Retinitis Pigmentosa”. *Acta Ophthalmologica* 92 (5): 449–53. <https://doi.org/10.1111/aos.12359>.
- Feke, G. T., H. Tagawa, D. M. Deupree, D. G. Goger, J. Sebag, a J. J. Weiter. 1989. „Blood Flow in the Normal Human Retina”. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 30 (1): 58–65.
- Freedman, Mark S., Giancarlo Comi, Nicola De Stefano, Frederik Barkhof, Chris H. Polman, Bernard M.J. Uitdehaag, Lorenz Lehr, Bettina Stubinski, a Ludwig Kappos. 2014. „Moving toward Earlier Treatment of Multiple Sclerosis: Findings from a Decade of Clinical Trials and Implications for Clinical Practice”. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 3 (2): 147–55. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2013.07.001>.
- Fried, Iris, Uri Tabori, Tarik Tihan, Arun Reginald, a Eric Bouffet. 2013. „Optic pathway gliomas: a review”. *CNS oncology* 2 (březen): 143–59. <https://doi.org/10.2217/cns.12.47>.
- Galetta, Steven L., Pablo Villoslada, Netta Levin, Kenneth Shindler, Hiroshi Ishikawa, Edward Parr, Diego Cadavid, a Laura J. Balcer. 2015. „Acute Optic Neuritis: Unmet Clinical Needs and Model for New Therapies”. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* 2 (4): e135. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000135>.
- Garcia-Martin, Elena, Vicente Polo, Jose M. Larrosa, Marcia L. Marques, Raquel Herrero, Jesus Martin, Jose R. Ara, Javier Fernandez, a Luis E. Pablo. 2014. „Retinal Layer Segmentation in Patients with Multiple Sclerosis Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography”. *Ophthalmology* 121 (2): 573–79. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.09.035>.
- Geirsdottir, Asbjorg, Sveinn Hakon Hardarson, Olof Birna Olafsdottir, a Einar Stefánsson. 2014. „Retinal Oxygen Metabolism in Exudative Age-Related Macular Degeneration”. *Acta Ophthalmologica* 92 (1): 27–33. <https://doi.org/10.1111/aos.12294>.

- Goodin, Douglas S. 2010. „The Genetic Basis of Multiple Sclerosis: A Model for MS Susceptibility". *BMC Neurology* 10 (říjen): 101. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-101>.
- Gosling, R G, a D H King. 1974. „The Role of Measurement in Peripheral Vascular Surgery: Arterial Assessment by Doppler-shift Ultrasound". *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 67 (6P1): 447–49. <https://doi.org/10.1177/00359157740676P113>.
- Halliday, A. M., W. I. McDonald, a J. Mushin. 1973. „Visual Evoked Response in Diagnosis of Multiple Sclerosis". *BMJ* 4 (5893): 661–64. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5893.661>.
- Hardarson, Sveinn Hakon, Samy Basit, Thora Elisabet Jonsdottir, Thor Eysteinnsson, Gisli Hreinn Halldorsson, Robert Arnar Karlsson, James Melvin Beach, Jon Atli Benediktsson, a Einar Stefansson. 2009. „Oxygen Saturation in Human Retinal Vessels Is Higher in Dark Than in Light". *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 50 (5): 2308. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2576>.
- Hardarson, Sveinn Hakon, Alon Harris, Robert Arnar Karlsson, Gisli Hreinn Halldorsson, Larry Kagemann, Ehud Rechtman, Gunnar Ma´r Zoega, et al. 2006. „Automatic Retinal Oximetry". *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 47 (11): 5011. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0039>.
- Hartung, Daniel M. 2017. „Economics and Cost-Effectiveness of Multiple Sclerosis Therapies in the USA". *Neurotherapeutics* 14 (4): 1018–26. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0566-3>.
- Heiligenhaus, Arnd, Dirk Wefelmeyer, Elfa Wefelmeyer, Martin Rösel, a Mathias Schrenk. 2011. „The Eye as a Common Site for the Early Clinical Manifestation of Sarcoidosis". *Ophthalmic Research* 46 (1): 9–12. <https://doi.org/10.1159/000321947>.
- Henderson, Andrew P. D., Daniel R. Altmann, S. Anand Trip, Katherine A. Miszkiel, Patricio G. Schlottmann, Steve J. Jones, David F. Garway-Heath, Gordon T. Plant, a David H. Miller. 2011. „Early Factors Associated with Axonal Loss after Optic Neuritis". *Annals of Neurology* 70 (6): 955–63. <https://doi.org/10.1002/ana.22554>.
- Hickman, S. J., F. Quhill, a I. M. Pepper. 2016. „The Evolution of an Optic Nerve Head Granuloma Due to Sarcoidosis". *Neuro-Ophthalmology (Aeolus Press)* 40 (2): 59–68. <https://doi.org/10.3109/01658107.2015.1134587>.
- Hickman, Simon J., Ahmed T. Toosy, Katherine A. Miszkiel, Stephen J. Jones, Daniel R. Altmann, David G. MacManus, Gordon T. Plant, Alan J. Thompson, a David H. Miller. 2004. „Visual Recovery Following Acute Optic Neuritis--a Clinical,

- Electrophysiological and Magnetic Resonance Imaging Study". *Journal of Neurology* 251 (8): 996–1005. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0477-1>.
- Holmgren, Frithiof Alarik. 1865. „Metod att objectivera effecten af ljusintyck pa retina". *Uppsala Lakareforen Forh*, č. 1: 184–98.
- Hoorbakht, Hedieh. 2012. „Optic Neuritis, Its Differential Diagnosis and Management". *The Open Ophthalmology Journal* 6 (1): 65–72. <https://doi.org/10.2174/1874364101206010065>.
- Horakova, Dana. 2015. „Myelitidy". *Neurology for practice* 16 (6): 328–32.
- Hradílek, Pavel, Pavel Stourac, Michal Bar, Olga Zapletalová, a David Školoudík. 2009. „Colour Doppler Imaging Evaluation of Blood Flow Parameters in the Ophthalmic Artery in Acute and Chronic Phases of Optic Neuritis in Multiple Sclerosis". *Acta Ophthalmologica* 87 (1): 65–70. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01195.x>.
- Hu, Sai-Jing, Yi-An You, a Yi Zhang. 2015. „A Study of Retinal Parameters Measured by Optical Coherence Tomography in Patients with Multiple Sclerosis". *International Journal of Ophthalmology* 8 (6): 1211–14. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2015.06.24>.
- Chacko, Joseph G., J. Anthony Chacko, a Michael W. Salter. 2015. „Review of Giant cell arteritis". *Saudi Journal of Ophthalmology* 29 (1): 48–52. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2014.10.001>.
- Iorga, Raluca Eugenia, Andreea Moraru, Manuela Ramona Ozturk, a Dănuț Costin. 2018. „The Role of Optical Coherence Tomography in Optic Neuropathies". *Romanian Journal of Ophthalmology* 62 (1): 3–14.
- „Ischemic Optic Neuropathies | NEJM". b.r. Viděno 29. leden 2020. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1413352?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed.
- Jacobs, L. D., S. E. Kaba, C. M. Miller, R. L. Priore, a C. M. Brownschidle. 1997. „Correlation of Clinical, Magnetic Resonance Imaging, and Cerebrospinal Fluid Findings in Optic Neuritis". *Annals of Neurology* 41 (3): 392–98. <https://doi.org/10.1002/ana.410410315>.
- Jahraus, Christopher D., a Nancy J. Tarbell. 2006. „Optic Pathway Gliomas". *Pediatric Blood & Cancer* 46 (5): 586–96. <https://doi.org/10.1002/pbc.20655>.
- Jenkins, Thomas, Olga Ciccarelli, Ahmed Toosy, Katherine Miszkiel, Claudia Wheeler-Kingshott, Daniel Altmann, Laura Mancini, et al. 2009. „Dissecting Structure-Function

- Interactions in Acute Optic Neuritis to Investigate Neuroplasticity". *Human Brain Mapping*, NA-NA. <https://doi.org/10.1002/hbm.20863>.
- Jeppesen, Signe Krejberg, a Toke Bek. 2017. „Retinal Oxygen Saturation Correlates With Visual Acuity but Does Not Predict Outcome After Anti-VEGF Treatment in Central Retinal Vein Occlusion". *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 58 (5): 2498. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-21532>.
- Jin, Y. P., J. de Pedro-Cuesta, Y. H. Huang, a M. Söderström. 2003. „Predicting Multiple Sclerosis at Optic Neuritis Onset". *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 9 (2): 135–41. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms895oa>.
- Jin, Y. P., J. de Pedro-Cuesta, M. Söderström, L. Stawiarz, a H. Link. 1998. „Incidence of Optic Neuritis in Stockholm, Sweden 1990-1995: I. Age, Sex, Birth and Ethnic-Group Related Patterns". *Journal of the Neurological Sciences* 159 (1): 107–14. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(98\)00141-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(98)00141-5).
- Kale, Nilufer. 2016. „Optic Neuritis as an Early Sign of Multiple Sclerosis". *Eye and Brain* 8: 195–202. <https://doi.org/10.2147/EB.S54131>.
- Kanski, Jack J., Brad Bowling, a Ken Nischal. 2011. *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. 7. ed. Edinburgh: Butterworth-Heinemann.
- Karaali, Kamil, Utku Şenol, Hülya Aydın, Can Çevikol, Ali Apaydın, a Ersin Lüleci. 2003. „Optic Neuritis: Evaluation with Orbital Doppler Sonography". *Radiology* 226 (2): 355–58. <https://doi.org/10.1148/radiol.2262011915>.
- Karami, Mehdi, Mohsen Janghorbani, Alireza Dehghani, a Maryam Riahinejad. 2012. „Orbital Doppler Evaluation of Blood Flow Velocities in Optic Neuritis". *Korean Journal of Ophthalmology* 26 (2): 116. <https://doi.org/10.3341/kjo.2012.26.2.116>.
- Kaufman, D. I., J. D. Trobe, E. R. Eggenberger, a J. N. Whitaker. 2000. „Practice Parameter: The Role of Corticosteroids in the Management of Acute Monosymptomatic Optic Neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology". *Neurology* 54 (11): 2039–44. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.11.2039>.
- Kidd, D., B. Burton, G. T. Plant, a E. M. Graham. 2003. „Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy (CRION)". *Brain: A Journal of Neurology* 126 (Pt 2): 276–84. <https://doi.org/10.1093/brain/awg045>.
- Kidd, Desmond P., Ben J. Burton, Elizabeth M. Graham, a Gordon T. Plant. 2016. „Optic Neuropathy Associated with Systemic Sarcoidosis". *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* 3 (5): e270. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000270>.

- Kim, Jennifer L., Pia Mendoza, Alia Rashid, Brent Hayek, a Hans E. Grossniklaus. 2015. „Optic Nerve Lymphoma. Report of Two Cases and Review of the Literature". *Survey of ophthalmology* 60 (2): 153–65. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2014.11.004>.
- Kim, Min, Hyesun Kim, Hee Jung Kwon, Sung Soo Kim, Hyoung Jun Koh, a Sung Chul Lee. 2013. „Choroidal Thickness in Behcet’s Uveitis: An Enhanced Depth Imaging-Optical Coherence Tomography and Its Association With Angiographic Changes". *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 54 (9): 6033. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12231>.
- Kjaer, Mogens. 1983. „Evoked Potentials". *Acta Neurologica Scandinavica* 67 (2): 67–89. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1983.tb04547.x>.
- Kobelt, Gisela, Alan Thompson, Jenny Berg, Mia Gannedahl, Jennifer Eriksson, the MSCOI Study Group, a the European Multiple Sclerosis Platform. 2017. „New Insights into the Burden and Costs of Multiple Sclerosis in Europe". *Multiple Sclerosis Journal* 23 (8): 1123–36. <https://doi.org/10.1177/1352458517694432>.
- Kolappan, M., A. P. D. Henderson, T. M. Jenkins, C. A. M. Wheeler-Kingshott, G. T. Plant, A. J. Thompson, a D. H. Miller. 2009. „Assessing Structure and Function of the Afferent Visual Pathway in Multiple Sclerosis and Associated Optic Neuritis". *Journal of Neurology* 256 (3): 305–19. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0123-z>.
- Kuba, M., Z. Kubová, J. Kremláček, a J. Langrová. 2007. „Motion-Onset VEPs: Characteristics, Methods, and Diagnostic Use". *Vision Research* 47 (2): 189–202. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2006.09.020>.
- Kuchynka, Pavel. 2007. *Oční lékařství*. Praha: Grada.
- Lamirel, Cédric, Nancy Newman, a Valérie Biousse. 2009. „The Use of Optical Coherence Tomography in Neurology". *Reviews in Neurological Diseases* 6 (4): E105-120.
- Lee, Andrew G. 2003. „MRI to Differentiate Causes of Optic Nerve Disease". *Ophthalmology* 110 (9): 1862–63; author reply 1863. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00851-0](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00851-0).
- Lennon, Vanda A., Dean M. Wingerchuk, Thomas J. Kryzer, Sean J. Pittock, Claudia F. Lucchinetti, Kazuo Fujihara, Ichiro Nakashima, a Brian G. Weinshenker. 2004. „A Serum Autoantibody Marker of Neuromyelitis Optica: Distinction from Multiple Sclerosis". *Lancet (London, England)* 364 (9451): 2106–12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17551-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17551-X).
- Lim, Su Ann, Wan Ling Wong, Esther Fu, Kong Yong Goh, Alvin Seah, Clement Tan, Sharon Tow, James F. Cullen, a Tien Y. Wong. 2009. „The Incidence of Neuro-Ophthalmic Diseases in Singapore: A Prospective Study in Public Hospitals". *Ophthalmic Epidemiology* 16 (2): 65–73. <https://doi.org/10.1080/09286580902737516>.

- Liu, Gabrielle, a Jacqueline Bernard. 2014. „Utility of Optical Coherence Tomography Measurements as a Biomarker for Systemic Lupus Erythematosus with or without Neuropsychiatric Symptoms (P2.299)". *Neurology* 82 (10 Supplement): P2.299.
- Loncarek, Karmen, Ines Brajac, Igor Petricek, Hrvoje Stalekar, Branimir Cerovski, a Rajko Pokupe. 2005. „Epidemiology of Monosymptomatic Optic Neuritis in Rijeka County, Croatia: Meteorological Aspects". *Collegium Antropologicum* 29 (1): 309–13.
- Lucero, Marlen, Amy Conger, Darrel Conger, Millad Sobhanian, Victoria Stokes, Teresa Frohman, Owen White, et al. 2015. „Retinal Oximetry-Derived Biomarkers of Metabolic Dysfunction in MS (P5.307)". *Neurology* 84 (14 Supplement): P5.307.
- Mamarabadi, Mansoureh, Hadie Razjouyan, Fatemeh Mohammadi, a Mehdi Moghaddasi. 2011. „Assessment of Outcome Predictors after First Attack of Optic Neuritis". *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 38 (6): 887–95. <https://doi.org/10.1017/S0317167100012488>.
- Man, Bik Ling, Chi Chiu Mok, a Yat Pang Fu. 2014. „Neuro-Ophthalmologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review". *International Journal of Rheumatic Diseases* 17 (5): 494–501. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12337>.
- Manogaran, Praveena, James Hanson, Elisabeth Olbert, Christine Egger, Carla Wicki, Christina Gerth-Kahlert, Klara Landau, a Sven Schippling. 2016. „Optical Coherence Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder". *International Journal of Molecular Sciences* 17 (11): 1894. <https://doi.org/10.3390/ijms17111894>.
- Martínez-Lapiscina, E. H., E. Fraga-Pumar, X. Pastor, M. Gómez, A. Conesa, R. Lozano-Rubí, B. Sánchez-Dalmau, A. Alonso, a Pablo Villoslada. 2014. „Is the Incidence of Optic Neuritis Rising? Evidence from an Epidemiological Study in Barcelona (Spain), 2008-2012". *Journal of Neurology* 261 (4): 759–67. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7266-2>.
- Matà, Sabrina, a Francesco Lolli. 2011. „Neuromyelitis Optica: An Update". *Journal of the Neurological Sciences* 303 (1–2): 13–21. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.01.002>.
- Matejčíková, Z., J. Mareš, H. Příkrylová Vranová, J. Klosová, V. Sládková, J. Doláková, J. Zapletalová, a P. Kaňovský. 2015. „Cerebrospinal Fluid Inflammatory Markers in Patients with Multiple Sclerosis: A Pilot Study". *Journal of Neural Transmission* 122 (2): 273–77. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1244-9>.
- Mehta, H., D. A. Sim, P. A. Keane, J. Zarranz-Ventura, K. Gallagher, C. A. Egan, M. Westcott, R. W. J. Lee, A. Tufail, a C. E. Pavesio. 2015. „Structural Changes of the Choroid in

- Sarcoid- and Tuberculosis-Related Granulomatous Uveitis". *Eye (London, England)* 29 (8): 1060–68. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.65>.
- Modrzejewska, Monika, Danuta Karczewicz, a Grazyna Wilk. 2007. „Assessment of Blood Flow Velocity in Eyeball Arteries in Multiple Sclerosis Patients with Past Retrobulbar Optic Neuritis in Color Doppler Ultrasonography". *Klinika Oczna* 109 (4–6): 183–86.
- Mohan, Ashwin, Supriya Dabir, Mathew Kurian, Rohit Shetty, Lavanya Chidambara, a Rajesh S. Kumar. 2016. „Perivascular and Quadrant Nerve Fiber Layer Thickness and Its Relationship with Oxygen Saturation". *Current Eye Research* 41 (9): 1223–28. <https://doi.org/10.3109/02713683.2015.1104361>.
- „Multiple Sclerosis Risk after Optic Neuritis: Final Optic Neuritis Treatment Trial Follow-Up". 2008. *Archives of neurology* 65 (6): 727–32. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.6.727>.
- Munger, Kassandra L., Lynn I. Levin, Bruce W. Hollis, Noel S. Howard, a Alberto Ascherio. 2006. „Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis". *JAMA* 296 (23): 2832–38. <https://doi.org/10.1001/jama.296.23.2832>.
- Nilsson, Petra, Elna-Marie Larsson, Pia Maly-Sundgren, Roland Perfekt, a Magnhild Sandberg-Wollheim. 2005. „Predicting the Outcome of Optic Neuritis: Evaluation of Risk Factors after 30 Years of Follow-Up". *Journal of Neurology* 252 (4): 396–402. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0655-9>.
- Olafsdottir, Olof Birna, Sveinn Hakon Hardarson, Maria Soffia Gottfredsdottir, Alon Harris, a Einar Stefánsson. 2011. „Retinal Oximetry in Primary Open-Angle Glaucoma". *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 52 (9): 6409. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6985>.
- Olafsdottir, Olof Birna, Hrafnhildur Sif Saevarsdottir, Sveinn Hakon Hardarson, Kristin Hanna Hannesdottir, Valgerdur Dora Traustadottir, Robert Arnar Karlsson, Anna Bryndis Einarsdottir, Katrin Dilja Jonsdottir, Einar Stefansson, a Jon Snaedal. 2018. „Retinal Oxygen Metabolism in Patients with Mild Cognitive Impairment". *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)* 10: 340–45. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.03.002>.
- Olafsdottir, Olof Birna, Evelien Vandewalle, Luis Abegão Pinto, Asbjorg Geirsdottir, Eline De Clerck, Peter Stalmans, Maria Soffia Gottfredsdottir, et al. 2014. „Retinal Oxygen Metabolism in Healthy Subjects and Glaucoma Patients". *The British Journal of Ophthalmology* 98 (3): 329–33. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-303162>.
- Onal, Sumru, Gunay Uludag, Merih Oray, Emre Mengi, Carl P. Herbort, Mehmet Akman, Mustafa M. Metin, Aylin Koc Akbay, a Ilknur Tugal-Tutkun. 2018. „QUANTITATIVE

- ANALYSIS OF STRUCTURAL ALTERATIONS IN THE CHOROID OF PATIENTS WITH ACTIVE BEHÇET UVEITIS": *Retina* 38 (4): 828–40. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001587>.
- „Optic Atrophy Type 1 - GeneReviews® - NCBI Bookshelf". b.r. Viděno 15. únor 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1248/>.
- Optic Neuritis Study Group. 1997. „The 5-Year Risk of MS after Optic Neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial". *Neurology* 49 (5): 1404–13. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.5.1404>.
- . 2008. „Visual Function 15 Years after Optic Neuritis: A Final Follow-up Report from the Optic Neuritis Treatment Trial". *Ophthalmology* 115 (6): 1079-1082.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.08.004>.
- Osaka, Rie, Yuki Nakano, Yukari Takasago, Tomoyoshi Fujita, Ayana Yamashita, Chieko Shiragami, Yuki Muraoka, a Akitaka Tsujikawa. 2019. „Retinal Oximetry in Branch Retinal Vein Occlusion". *Acta Ophthalmologica* 97 (6). <https://doi.org/10.1111/aos.14070>.
- Palsson, Olafur, Asbjorg Geirsdottir, Sveinn Hakon Hardarson, Olof Birna Olafsdottir, Jona Valgerdur Kristjansdottir, a Einar Stefánsson. 2012. „Retinal Oximetry Images Must Be Standardized: A Methodological Analysis". *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 53 (4): 1729. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8621>.
- Parisi, V., G. Manni, M. Spadaro, G. Colacino, R. Restuccia, S. Marchi, M. G. Bucci, a F. Pierelli. 1999. „Correlation between Morphological and Functional Retinal Impairment in Multiple Sclerosis Patients". *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 40 (11): 2520–27.
- Park, Kyung-Ah, Jaeryung Kim, a Sei Yeul Oh. 2014. „Analysis of Spectral Domain Optical Coherence Tomography Measurements in Optic Neuritis: Differences in Neuromyelitis Optica, Multiple Sclerosis, Isolated Optic Neuritis and Normal Healthy Controls". *Acta Ophthalmologica* 92 (1): e57–65. <https://doi.org/10.1111/aos.12215>.
- Pasadhika, Sirichai, a James T. Rosenbaum. 2015. „Ocular Sarcoidosis". *Clinics in Chest Medicine* 36 (4): 669–83. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.08.009>.
- Patel, Bhupendra C., Kinda Najem, a Edward Margolin. 2020. „Optic Nerve Sheath Meningioma". In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430868/>.
- Petrovický, Pavel, a Univerzita Karlova. 1995. *Systematická, topografická a klinická anatomie*. 9, 9,. Praha: Karolinum.

- Petzold, Axel, Laura J Balcer, Peter A Calabresi, Fiona Costello, Teresa C Frohman, Elliot M Frohman, Elena H Martinez-Lapiscina, et al. 2017. „Retinal Layer Segmentation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis". *The Lancet Neurology* 16 (10): 797–812. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30278-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30278-8).
- Petzold, Axel, a Gordon T. Plant. 2014. „Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy: A Systematic Review of 122 Cases Reported". *Journal of Neurology* 261 (1): 17–26. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6957-4>.
- Pillay, Ganesh, Anita Ganger, Digvijay Singh, Rohit Bhatia, Pradeep Sharma, Vimla Menon, a Rohit Saxena. 2018. „Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Layer Changes on Optical Coherence Tomography in Early Multiple Sclerosis and Optic Neuritis Cases". *Indian Journal of Ophthalmology* 66 (1): 114. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_539_17.
- Pittock, Sean J., Brian G. Weinshenker, Claudia F. Lucchinetti, Dean M. Wingerchuk, John R. Corboy, a Vanda A. Lennon. 2006. „Neuromyelitis Optica Brain Lesions Localized at Sites of High Aquaporin 4 Expression". *Archives of Neurology* 63 (7): 964–68. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.7.964>.
- Planiol, T., L. Pourcelot, a R. Itti. 1973. „[The carotid and cerebral circulations. Advances in its study by external physical methods. Principles, normal recordings, adopted parameters]". *La Nouvelle Presse Medicale* 2 (37): 2451–56.
- Polman, Chris H, Stephen C Reingold, Brenda Banwell, Michel Clanet, Jeffrey A Cohen, Massimo Filippi, Kazuo Fujihara, et al. 2011. „Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria". *Annals of Neurology* 69 (2): 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>.
- Pro, Michael J., Mauricio E. Pons, Jeffrey M. Liebmann, Robert Ritch, Samiah Zafar, Daniel Lefton, a Mark J. Kupersmith. 2006. „Imaging of the Optic Disc and Retinal Nerve Fiber Layer in Acute Optic Neuritis". *Journal of the Neurological Sciences* 250 (1–2): 114–19. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.08.012>.
- Qiu, Xiaodi, Lan Gong, Yi Lu, Huan Jin, a Mark Robitaille. 2012. „The Diagnostic Significance of Fourier-Domain Optical Coherence Tomography in Sjögren Syndrome, Aqueous Tear Deficiency and Lipid Tear Deficiency Patients". *Acta Ophthalmologica* 90 (5): e359–66. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2012.02413.x>.
- Rabadi, Meheroz H., Samiullah Kundi, Dees Brett, a Rajiv Padmanabhan. 2010. „Neurological Pictures. Primary Sjögren Syndrome Presenting as Neuromyelitis Optica". *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 81 (2): 213–14. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.183913>.

- Rao, S. M., G. J. Leo, L. Ellington, T. Nauertz, L. Bernardin, a F. Unverzagt. 1991. „Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis.: II. Impact on Employment and Social Functioning". *Neurology* 41 (5): 692–96. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.5.692>.
- Rebolleda, Gema, Laura Diez-Alvarez, Alfonso Casado, Carmen Sánchez-Sánchez, Elisabet de Dompablo, Julio J. González-López, a Francisco J. Muñoz-Negrete. 2015. „OCT: New Perspectives in Neuro-Ophthalmology". *Saudi Journal of Ophthalmology* 29 (1): 9–25. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2014.09.016>.
- Reske, D., H.-F. Petereit, a W.-D. Heiss. 2005. „Difficulties in the Differentiation of Chronic Inflammatory Diseases of the Central Nervous System--Value of Cerebrospinal Fluid Analysis and Immunological Abnormalities in the Diagnosis". *Acta Neurologica Scandinavica* 112 (4): 207–13. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00414.x>.
- Rizzo, J. F., a S. Lessell. 1988. „Risk of Developing Multiple Sclerosis after Uncomplicated Optic Neuritis: A Long-Term Prospective Study". *Neurology* 38 (2): 185–90. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.2.185>.
- Rodriguez, M., A. Siva, S. A. Cross, P. C. O'Brien, a L. T. Kurland. 1995. „Optic Neuritis: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota". *Neurology* 45 (2): 244–50. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.2.244>.
- Sadun, Alfredo. 2009. „Neuroanatomy of the human visual system: Part I Retinal projections to the LGN and pretectum as demonstrated with a new method". *Neuro-Ophthalmology* 6 (červenec): 353–61. <https://doi.org/10.3109/01658108609016475>.
- Sadun, Alfredo A. 2002. „Metabolic Optic Neuropathies". *Seminars in Ophthalmology* 17 (1): 29–32. <https://doi.org/10.1076/soph.17.1.29.10290>.
- Sadun, Alfredo A., Betty M. Johnson, a Judith Schaechter. 1986. „Neuroanatomy of the human visual system: Part III Three retinal projections to the hypothalamus". *Neuro-Ophthalmology* 6 (6): 371–79. <https://doi.org/10.3109/01658108609016477>.
- Sadun, Alfredo A., Betty M. Johnson, a Lois E. H. Smith. 1986. „Neuroanatomy of the human visual system: Part II Retinal projections to the superior colliculus and pulvinar". *Neuro-Ophthalmology* 6 (6): 363–70. <https://doi.org/10.3109/01658108609016476>.
- Scott, Brian J., Vanja C. Douglas, Tarik Tihan, James L. Rubenstein, a S. Andrew Josephson. 2013. „A Systematic Approach to the Diagnosis of Suspected Central Nervous System Lymphoma". *JAMA Neurology* 70 (3): 311–19. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.606>.
- Shindler, Kenneth S., Elvira Ventura, Mahasweta Dutt, a Abdolmohamad Rostami. 2008. „Inflammatory Demyelination Induces Axonal Injury and Retinal Ganglion Cell

- Apoptosis in Experimental Optic Neuritis". *Experimental Eye Research* 87 (3): 208–13. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2008.05.017>.
- Schneck, M. E., a G. Haegerstrom-Portnoy. 1997. „Color Vision Defect Type and Spatial Vision in the Optic Neuritis Treatment Trial". *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 38 (11): 2278–89.
- Siuko, Mika, Tero T. Kivelä, Kirsi Setälä, a Pentti J. Tienari. 2018. „Incidence and Mimickers of Acute Idiopathic Optic Neuritis: Analysis of 291 Consecutive Patients from Southern Finland". *Ophthalmic Epidemiology* 25 (5–6): 386–91. <https://doi.org/10.1080/09286586.2018.1500614>.
- Soelberg, K., S. Jarius, Hpb Skejoe, H. Engberg, J. J. Mehlsen, A. C. Nilsson, J. S. Madsen, et al. 2017. „A Population-Based Prospective Study of Optic Neuritis". *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 23 (14): 1893–1901. <https://doi.org/10.1177/1352458517734070>.
- Sorgun, Mine Hayriye, Mustafa Aykut Kural, a Canan Yücesan. 2018. „Clinical characteristics and prognosis of Neuro-Behçet’s disease". *European Journal of Rheumatology* 5 (4): 235–39. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2018.18033>.
- Stefánsson, Einar, Olof Birna Olafsdottir, Thorunn S. Eliasdottir, Wouter Vehmeijer, Anna Bryndis Einarsdottir, Toke Bek, Thomas Lee Torp, et al. 2019. „Retinal Oximetry: Metabolic Imaging for Diseases of the Retina and Brain". *Progress in Retinal and Eye Research* 70 (květen): 1–22. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.04.001>.
- Stenager, E., E. N. Stenager, L. Knudsen, a K. Jensen. 1994. „Multiple Sclerosis: The Impact on Family and Social Life". *Acta Psychiatrica Belgica* 94 (3): 165–74.
- Svrčinová, Tereza, Jan Mareš, Oldřich Chrapek, Irena Šínová, Martina Rybariková, Pavel Otruba, Petr Kaňovský, a Martin Šín. 2018. „Changes in Oxygen Saturation and the Retinal Nerve Fibre Layer in Patients with Optic Neuritis - a Pilot Study". *Acta Ophthalmologica* 96 (3): e309–14. <https://doi.org/10.1111/aos.13571>.
- Šín, Martin, Oldřich Chrapek, Marta Karhanová, Irena Šínová, Kareřina Špačková, Kateřina Langová, a Jiří Řehák. 2016. „The Effect of Pars Plana Vitrectomy and Nuclear Cataract on Oxygen Saturation in Retinal Vessels, Diabetic and Non-Diabetic Patients Compared". *Acta Ophthalmologica* 94 (1): 41–47. <https://doi.org/10.1111/aos.12828>.
- Šínová, Irena, Jiří Řehák, Jana Nekolová, Nad’ a Jirásková, Petra Haluzová, Tereza Řeháková, Barbora Bábková, Libor Hejsek, a Martin Šín. 2018. „Correlation Between Ischemic Index of Retinal Vein Occlusion and Oxygen Saturation in Retinal Vessels". *American Journal of Ophthalmology* 188: 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.01.015>.

- „The Clinical Profile of Optic Neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group". 1991. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)* 109 (12): 1673–78. <https://doi.org/10.1001/archopht.1991.01080120057025>.
- Theodoridou, A., a L. Settas. 2006. „Demyelination in Rheumatic Diseases". *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 77 (3): 290–95. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.075861>.
- Thompson, Alan J, Brenda L Banwell, Frederik Barkhof, William M Carroll, Timothy Coetzee, Giancarlo Comi, Jorge Correale, et al. 2018. „Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria". *The Lancet Neurology* 17 (2): 162–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
- Tobón, Gabriel J., Jacques-Olivier Pers, Valérie Devauchelle-Pensec, a Pierre Youinou. 2012. „Neurological Disorders in Primary Sjögren’s Syndrome". *Autoimmune Diseases* 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/645967>.
- Toosy, Ahmed T, Deborah F Mason, a David H Miller. 2014. „Optic Neuritis". *The Lancet Neurology* 13 (1): 83–99. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70259-X).
- Traustason, Sindri, Annette Schophuus Jensen, Henrik Sven Arvidsson, Inger Christine Munch, Lars Søndergaard, a Michael Larsen. 2011. „Retinal Oxygen Saturation in Patients with Systemic Hypoxemia". *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 52 (8): 5064. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-7275>.
- Van Bergen, Nicole J, Rahul Chakrabarti, Evelyn C O’Neill, Jonathan G Crowston, a Ian A Trounce. 2011. „Mitochondrial disorders and the eye". *Eye and Brain* 3 (září): 29–47. <https://doi.org/10.2147/EB.S16192>.
- Voss, Elke, Peter Raab, Corinna Trebst, a Martin Stangel. 2011. „Clinical Approach to Optic Neuritis: Pitfalls, Red Flags and Differential Diagnosis". *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 4 (2): 123–34. <https://doi.org/10.1177/1756285611398702>.
- Wakakura, M., S. Ishikawa, S. Oono, A. Tabuchi, K. Kani, Y. Tazawa, Y. Nakao, M. Kiyosawa, K. Kawai, a A. Oohira. 1995. „[Incidence of acute idiopathic optic neuritis and its therapy in Japan. Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group (ONMRG)]". *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 99 (1): 93–97.
- Waters, P. J., A. McKeon, M. I. Leite, S. Rajasekharan, V. A. Lennon, A. Villalobos, J. Palace, et al. 2012. „Serologic Diagnosis of NMO: A Multicenter Comparison of Aquaporin-4-IgG Assays". *Neurology* 78 (9): 665–71. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318248dec1>.

- Waubant, E., E.M. Mowry, L. Krupp, T. Chitnis, E.A. Yeh, N. Kuntz, J. Ness, et al. 2011. „Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk". *Neurology* 76 (23): 1989–95. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821e552a>.
- Wilhelm, Helmut, a Martin Schabet. 2015. „The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis". *Deutsches Arzteblatt International* 112 (37): 616–25; quiz 626. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0616>.
- Wingerchuk, Dean M., Brenda Banwell, Jeffrey L. Bennett, Philippe Cabre, William Carroll, Tanuja Chitnis, Jérôme de Seze, et al. 2015. „International Consensus Diagnostic Criteria for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders". *Neurology* 85 (2): 177–89. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>.
- Wingerchuk, Dean M., Vanda A. Lennon, Claudia F. Lucchinetti, Sean J. Pittock, a Brian G. Weinshenker. 2007. „The Spectrum of Neuromyelitis Optica". *The Lancet. Neurology* 6 (9): 805–15. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70216-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70216-8).
- Woung, Lin-Chung, Hui-Chuan Chung, Jieh-Ren Jou, Kai-Chen Wang, a Pai-Huei Peng. 2011. „A Comparison of Optic Neuritis in Asian and in Western Countries". *Neuro-Ophthalmology (Aeolus Press)* 35 (2): 65–72. <https://doi.org/10.3109/01658107.2011.557851>.
- Yanoff, Myron, a Jay S. Duker, ed. 2014. *Ophthalmology: ExpertConsult.Com*. 4. ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders.
- Yu, C, J K Ho, a Y J Liao. 2014. „Subretinal fluid is common in experimental non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy". *Eye* 28 (12): 1494–1501. <https://doi.org/10.1038/eye.2014.220>.
- Zeman, David. 2018. *Praktický průvodce laboratorním vyšetřením likvoru*.
- Zong, Yao, Leilei Lin, Changxian Yi, Xia Huang, Yue Fu, Yanmin Dong, Xiaobing Qian, Yujie Li, a Qianying Gao. 2016. „Retinal Vessel Oxygen Saturation and Vessel Diameter in Retinitis Pigmentosa at Various Ages". *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie* 254 (2): 243–52. <https://doi.org/10.1007/s00417-015-3039-6>.

12. Publikační činnost

12.1 Práce související s disertační prací

12.1.1 Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF

Svrčinová T., Mareš J., Chrapek O., Šínová I., Rybariková M., Otruba P., Kaňovský P., Šín M. (2018). Changes in oxygen saturation and the retinal nerve fibre layer in patients with optic neuritis—a pilot study. *Acta ophthalmologica*, 96(3), e309-e314. **IF 3.153**

Svrčinová T., Hok P., Šínová I., Dorňák T., Král M., Hübnerová P., Mareš J., Kaňovský P., Šín M. (2020). Changes in oxygen saturation and the retinal nerve fibre layer in patients with optic neuritis associated with multiple sclerosis in a six month follow- up. *Acta ophthalmologica*, přijato k publikaci **IF 2020**

12.1.2 Přehledné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

Svrčinová T. Diagnostické možnosti u retrobulbární neuritidy (2020) *Neurologie pro praxi, přijato k publikaci*

12.1.3 Publikovaná abstrakta

Svrčinová, T. ; Mareš, J. ; Sladkova, V.; Šín, M.; Kaňovský, P The benefit of optical coherence tomography and visual evoked potentials in optic neuritis: a pilot study EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY (2016) 23; 872-872 2nd European Academy of Neurology in Copenhagen dne 29.5.2016

Svrčinová, T. ; Mareš, J. ; Otruba, P.; Sladkova, V.; Matejčíková, Z.; Šín, M.; Kaňovský, P. Changes in oxygen saturation and the retinal nerve fiber layer in

patients with optic neuritis - a pilot study MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL (2016) 22 ; 467-467 32nd Congress of the European-Committee-for-Treatment-and-Research-in-Multiple-Sclerosis (ECTRIMS) London, ENGLAND SEP 14-17, 2016

Svrčinová T., Mareš J., Sládková V., Matejčíková Z., Chrapek O., Šínová I., Rybariková M., Otruba P., Kaňovský P a Šín M. PŘÍNOS OPTICKÉ OXYMETRIE K DETEKCI POSTIŽENÍ ZRAKOVÉHO NERVU V PRŮBĚHU RETROBULBÁRNÍ NEURITIDY 30. Českého a slovenského neurologického sjezdu v Praze 23-26.11.2016

Svrčinova, T. ; Mares, J. ; Sladkova, V.; Matejcikova, Z.; Vyslouzilova, J.; Sin, M.; Rybarikova, M.; Kanovsky, P. Is retinal oximetry useful in diagnosis of neuromyelitis optica Devic? MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL (2017) 23; 753-753 ECTRIMS (The European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) v Paříži dne 25-28.10.2017

Svrčinová T. POSOUZENÍ OFTALMICKÉ CÍRKULACE A ZMĚN KYSLÍKOVÉ SATURACE STÍNICOVÝCH CÉV U PACIENTŮ S RETROBULBÁRNÍ NEURITIDOU na 31. českém a slovenském neurologickém sjezdu, Brno, 22.–25. 11. 2017

Svrčinova, T. ; Mares, J. ; Hok, P.; Matejcikova, Z.; Sin, M.; Kanovsky, P. Longitudinal changes in retinal nerve fibre layer thickness and retinal oxygen saturation in multiple sclerosis patients with optic neuritis EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY (2019) 26; 927-927 na EAN (European Academy of Neurology) v Oslu 29. 6. – 2. 7. 2019

Svrčinova, T. ; Mares, J. ; Kral, M.; Dornak, T.; Sin, M.; Kanovsky, P. Long term changes in retinal oxygen saturation and optic coherence tomography during optic neuritis MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL (2019), 25; 714-714 35th Congress of

the European-Committee-for-Treatment-and-Research-in-Multiple-Sclerosis
(ECTRIMS) Stockholm, SWEDEN 11-13.9.2019

Svrčinová T, Rous M, Hok P, Mareš J, Kaňovský P Dlouhodobé sledování změn kyslíkové saturace a optické koherentní tomografie u pacientů s neuritidou v rámci 33. českého a slovenského neurologického sjezdu, který se konal 27. -30. 11. 2019 v Praze

12.1.4 Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

Svrčinová T. Změny markerů neurodegenerace v mozkomíšním moku nemocných s relabující-remitentní roztoušenou sklerózou při terapii fingolimodem Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc, 19.12.2013

Svrčinová T. Hodnocení změn neurodegenerativních a zánětlivých markerů v likvoru u nemocných s relabující remitentní formou roztroušené sklerózy mozkomíšní vlivem terapie fingolimodu Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc, 17.12.2014

Svrčinová T. Přínos zrakových evokovaných potenciálů a optické koherentní tomografie v diagnostice retrobulbární neuritidy v rámci Českého a slovenského neurologického sjezdu V Košicích 22.10.2015.

Svrčinová T. Přínos zrakových evokovaných potenciálů a optické koherentní tomografie v diagnostice retrobulbární neuritidy, Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc, 16. 12. 2015

Svrčinová T. Využití optické koherentní tomografie v diagnostice retrobulbární neuritidy, Seminář Neurologické kliniky dne 1.6.2016

Svrčinová T. Přínos optické koherentní tomografie a automatické oxymetrie u pacientů s retrobulbární neuritidou, Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc, 21.12.2016

Svrčinová T. Posouzení optické koherentní tomografie, oxymetrie a oftalmické cirkulace u pacientů s retrobulbární neuritidou, Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc, 20.12.2017

Svrčinová T. Posouzení optické koherentní tomografie, oxymetrie a oftalmické cirkulace u pacientů s retrobulbární neuritidou, Přednáškové odpoledne postgraduálních studentů Neurologické kliniky LF UP a FN Olomouc, 19.12.2018

12.2 Ostatní publikace

12.2.1 Původní vědecké publikace uveřejněné in extenso v recenzovaných vědeckých časopisech s IF

Matejčíková Z., Mareš J., Sládková V., **Svrčinová T.**, Vysloužilová J., Zapletalová J., Kaňovský P. (2017). Cerebrospinal fluid and serum levels of interleukin-8 in patients with multiple sclerosis and its correlation with Q-albumin. *Multiple sclerosis and related disorders*, 14, 12-15. **IF 1.70**

12.2.2 Původní vědecké publikace uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

Svrcinova, T.; Mares, J.; Mouchova, Z.; Kanovsky, P. Creutzfeldt jakob disease - a genetic form JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES (2015) 357; E113-E113

Matejcikova, Z. Mares, J. Sladkova, V. Klosova, J. Skalska, S. **Svrcinova, T.** Zapletalova, J. Kanovsky, P. CSF and serum levels of interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, beta-2-microglobulin and orosomuroid at the time of first clinical symptoms in MS patients EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY (2015) 22 ; 659-659

Matejcikova, Z. ; Mares, J. ; Sladkova, V. ; **Svrcinova, T.**; Klosova, J.; Skalska, S.; Dolakova, J.; Kanovsky, P Cerebrospinal fluid and serum levels of interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, beta-2-microglobulin and orosomuroid at the time of first clinical symptoms in MS patients MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL (2015) 21; 354-355

Matejcikova, Z. ; Mares, J. ; Klosova, J.; Sladkova, V.; Skalska, S.; **Svrcinova, T.**; Zapletalova, J.; Kanovsky, P. CSF and serum levels of inflammatory markers at the time of first clinical symptoms in MS patients JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES (2015) 357; E313-E313

Mares, J. ; Sladkova, V. ; Matejcikova, Z.; Skalska, S.; **Svrcinova, T.**; Klosova, J.; Dolakova, J.; Kanovsky, P. Biological markers of neurodegenerative and inflammatory processes in multiple sclerosis JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES (2015) 357 ; E312-E312

Skalska, S. ; Sladkova, V. ; Matejcikova, Z.; Dolakova, J.; **Svrcinova, T.**; Mares, J.;
Kanovsky, P. Demyelinating neurological disease after treatment with etanercept:
description of 2 cases EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY (2016) 23; 204-204

Matejcikova, Z. ; Mares, J. ; Sladkova, V.; **Svrcinova, T.**; Zapletalova, J.; Kanovsky,
P. Cerebrospinal fluid and serum levels of interleukin-8 in patients with multiple
sclerosis and its correlation with other markers EUROPEAN JOURNAL OF
NEUROLOGY (2017) 24; 317-317

12.3 Seznam citací

Celkem 13 citací, z toho 10 v SCI. h-index 2.

Svrcinova, T. ; Mares, J. ; Mouchova, Z.; Kanovsky, P. Creutzfeldt jakob disease - a
genetic form JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES (2015) 357; E113-
E113

Poster citován:

1. Case reports of patients with Prion: Epidemiologic Blocking Measures By: Bedin,
Liarine Fernandes; Fonseca, Jaqueline Petittembert; Monteiro, Ariane Baptista; et al.
REVISTA DE EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DE INFECCAO Volume: 7
Issue: 1 Published: 2017

Matejčíková Z., Mareš J., Sládková V., **Svrčinová T.**, Vysloužilová J., Zapletalová J.,
Kaňovský P. (2017). Cerebrospinal fluid and serum levels of interleukin-8 in patients
with multiple sclerosis and its correlation with Q-albumin. *Multiple sclerosis and
related disorders*, 14, 12-15. **IF 1.70**

Práce citována:

1. OGATA, Hidenori, et al. Intrathecal cytokine profile in neuropathy with anti-neurofascin 155 antibody. *Annals of clinical and translational neurology*, 2019, 6.11: 2304-2316.
2. MOGHBELI, Meysam. Genetic and Molecular Biology of Multiple Sclerosis Among Iranian Patients: An Overview. *Cellular and molecular neurobiology*, 2019, 1-21.
3. FERNÁNDEZ, Mercedes, et al. Possible Strategies to Optimize a Biomarker Discovery Approach to Correlate with Neurological Outcome in Patients with Spinal Cord Injury: A Pilot Study. *Journal of Neurotrauma*, 2019.
4. SAJJAD, Muhammad Umar, et al. Cerebrospinal Fluid Levels of Interleukin-8 in Delirium, Dementia, and Cognitively Healthy Patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2020, Preprint: 1-10.
5. CZUBOWICZ, Kinga, et al. Levels of selected pro-and anti-inflammatory cytokines in cerebrospinal fluid in patients with hydrocephalus. *Folia neuropathologica*, 2017, 55.4: 301-307.
6. BASSI, Mario Stampanoni, et al. Delayed treatment of MS is associated with high CSF levels of IL-6 and IL-8 and worse future disease course. *Journal of neurology*, 2018, 265.11: 2540-2547.

Svrčinová T., Mareš J., Chrapek O., Šínová I., Rybariková M., Otruba P., Kaňovský P., Šín M. (2018). Changes in oxygen saturation and the retinal nerve fibre layer in patients with optic neuritis—a pilot study. *Acta ophthalmologica*, 96(3), e309-e314.

Práce citována:

1. GARCIA-MARTIN, Elena, et al. Changes in peripapillary choroidal thickness in patients with multiple sclerosis. *Acta ophthalmologica*, 2019, 97.1: e77-e83.
2. EINARSDOTTIR, Anna Bryndis; OLAFSDOTTIR, Olof Birna; HARDARSON, Sveinn Hakon. Retinal Oximetry in Central Nervous System Diseases. In: *OCT and Imaging in Central Nervous System Diseases*. Springer, Cham, 2020. p. 139-145.
3. POPA-CHERECHENAU, A., et al. Strukturelle Endpunkte für Glaukomstudien. *Der Ophthalmologe*, 2019, 116.1: 5-13.
4. ŠÍNOVÁ, Irena. Mapování změn kyslíkové saturace v sítnicových cévách v závislosti na rozsahu periferní ischemie u pacientů s okluzí sítnicové žíly. 2019.
5. YANG, Hee Kyung, et al. Automatic computer-aided analysis of optic disc pallor in fundus photographs. *Acta ophthalmologica*, 2019, 97.4: e519-e525.

6. STEFÁNSSON, Einar, et al. Retinal oximetry: metabolic imaging for diseases of the retina and brain. *Progress in retinal and eye research*, 2019.

13. Seznam řešených grantů

Hlavní řešitel

IGA_LF_2015_021 Přínos vyšetření optickou koherentní tomografií a zrakovými evokovanými potenciály u retrobulbární neuritidy v rámci klinicky izolovaného syndromu

IGA_LF_2016_020 Přínos vyšetření optickou koherentní tomografií a zrakovými evokovanými potenciály u retrobulbární neuritidy v rámci klinicky izolovaného syndromu

IGA_LF_2017_020 Přínos vyšetření optickou koherentní tomografií a zrakovými evokovanými potenciály u retrobulbární neuritidy v rámci klinicky izolovaného syndromu

IGA_LF_2018_022 Přínos vyšetření optickou koherentní tomografií, oxymetrií, zrakovými evokovanými potenciály a neurosonologického vyšetření u retrobulbární neuritidy

Spoluřešitel

IGA_LF_2019_029 Význam likvorových biomarkerů pro diagnostiku a event. monitoraci roztroušené sklerózy

hlavní řešitel: MUDr. Nijhar Kruznev Singh


AZV MZ ČR č. NV19-06-00216 Morfologické a patofyziologické změny sítnice a zrakové dráhy u retrobulbární neuritidy v rámci roztroušené sklerózy

hlavní řešitel: doc. MUDr. Martin Šín, Ph.D., FEBO

14. Ocenění

Cena děkana LF UP za nejlepší studentskou vědeckou práci v roce 2018 za článek *Changes in oxygen saturation and the retinal nerve fibre layer in patients with optic neuritis—a pilot study* *Acta ophthalmologica*, 96(3), e309-e314.

Changes in oxygen saturation and the retinal nerve fibre layer in patients with optic neuritis – a pilot study

Tereza Svrčinová,¹ Jan Mareš,¹ Oldřich Chrapek,² Irena Šínová,² Martina Rybariková,² Pavel Otruba,¹ Petr Kaňovský¹ and Martin Šín² 

¹Department of Neurology, University Hospital and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Czech Republic

²Department of Ophthalmology, University Hospital and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Czech Republic

ABSTRACT.

Purpose: Assessment of retinal oxygen saturation, thickness of a retinal nerve fibre layer (RNFL) and functional changes in the optic nerve during optic neuritis (ON) in patients with multiple sclerosis (MS).

Methods: Thirty-two patients with ON due to MS within 3 months of onset of symptoms were enrolled [22 females, 10 males, age 34 ± 9 years, median 32.5 years, 22 patients with the clinically isolated syndrome (CIS), 10 patients with relapsing-remitting form of MS (RRMS)]. All patients were examined using optical coherence tomography (OCT model 4000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), automatic optical oximetry (Oxymap ehf, Reykjavik, Iceland) and using visual evoked potentials (VEP) (Metronic Keypoint[®], Minneapolis, MN, USA).

Results: Arterio-venous difference (AVD) was increased in patients ON affected eye compared to patients' unaffected eye (PUE) [34.2 ± 4.7 versus 31.3 ± 4.6 , $p = 0.044$ (mean \pm standard deviation)]. No statistically significant difference was found in vessel oxygen saturation as well as in RNFL thickness in ON affected eyes when compared to unaffected MS eyes and healthy individuals. Significantly lower optic nerve conduction velocity was found in the affected eye when compared to unaffected MS eye and healthy ($p < 0.0001$ for both comparisons). No correlation between oxygen saturation values and VEP was observed in patients with MS.

Conclusion: The AVD in oxygen saturation is altered in patients with acute ON. In the early stage of ON, AVD could reflect inflammatory and metabolic changes in the affected eye. Therefore, oximetry could be used as another diagnostic method in MS patients in suspicion of ON. This result would be promising for future investigation in this field.

Key words: multiple sclerosis – optical coherence tomography – optic neuritis – oximetry

Acta Ophthalmol.

© 2017 Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd

doi: 10.1111/aos.13571

Introduction

Optic neuritis (ON) is an acute multi-aetiological inflammatory condition

affecting the optic nerve and is highly associated with MS. Optic neuritis (ON) manifest as decline in visual functions that develops over days and

is associated with relative pupillary afferent defect, dyschromatopsia, visual field loss and pain that is often exacerbated by eye movements (Cramer et al. 2015). In 15–25% of patients suffering from MS, ON is the first clinical event and 50–60% of those develop ON at some point during disease course (Berg et al. 2015). Optic neuritis (ON) may also occur in neuromyelitis optica Devic, infection or autoimmune diseases (Galletta et al. 2015). For a long time, MS was considered primarily a demyelinating disease, but recently, the focus shifted mainly to axonal loss, as it is associated with the degree of persistent visual dysfunction after ON (Henderson et al. 2011).

The retina is an ideal visual structure to assess the axonal loss because it lacks myelin and contains ganglion cells (Hu et al. 2015). Based on recent studies, OCT is promising for monitoring central nervous system disease and perhaps for diagnostic purposes (Costello 2011). Automatic retinal oximetry is a noninvasive method that is used for the assessment of oxygen saturation in retinal vessels and it was introduced by Hardarson et al. (2006). This method can detect metabolic changes and it has become widely used in a spectrum of different retinal diseases (Hardarson 2013). Recently, Einarsdottir et al. (2015) used the retinal oximetry on patients with Alzheimer's disease as the first neurological condition. The purpose of our pilot

study was to test whether there are oxygen saturation changes in patients with ON related to MS.

Materials and Methods

Subjects

Thirty-two MS patients with a history of an acute ON within previous 3 months with no systematic steroid treatment and 20 healthy control subjects (HCs) were included. All patients were treated at the University Hospital in Olomouc MS Centre, Czech Republic. The control group consisted of 28 age- and sex-matched disease-free persons with no history of visual problems and no evidence of demyelination disorder. Patients with diabetes, glaucoma, refractive errors greater or equal ± 6 dioptres were excluded from the study. Based on published studies, patients with optic disease such as age-related macular degeneration (Geirsdottir et al. 2014), cataract (Chen et al. 2016) and after vitrectomy (Šin et al. 2016) were also excluded. Multiple sclerosis (MS) diagnosis was confirmed by the treating neurologist based on the 2010 revised McDonald criteria (Polman et al. 2011). Of the 32 patients, 22 were diagnosed with CIS and 10 suffered from RRMS. All participants gave informed consent to participation in the study, which followed the tenets of the Declaration of Helsinki. Patients with MS underwent OCT, oximetry and VEP not more than 3 months after the onset of acute ON.

Optical coherence tomography

The retinal imaging was performed using Cirrus high domain (HD)-OCT model 4000, software version 5.20.210 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). The function of this device is described elsewhere (Warner et al. 2011). Before measurement, the pupil was dilated to a diameter of approximately 5 mm using 1% tropicamide eye drops (Mydracyl; S.A. Alcon-Couvreur N.V., Puurs, Belgium). Peripapillary scans were obtained with the Optic Disc Cube 200x200 protocol centred on the optic disc (Fig. 1).

Automatic retinal oximetry

An automated oximeter Oxymap T1 (Oxymap ehf, Reykjavik, Iceland) was

used. Oxymap is based on a fundus camera (Topcon DX-50; Topcon inc., Tokyo, Japan), which measures haemoglobin oxygen in retinal vessels using the difference in light absorbance at 570 and 600 nm. Details of the device are described elsewhere (Geirsdottir et al. 2012). A standardized technique was used in all participants. In brief: we used a dark room to avoid the influence of light (Hardarson et al. 2009). Fundus photographs in 50° field focused on the temporal edge of the optic disc and we set the light flash at 50 W. Image analyses were performed following a standardised protocol (Oxymap protocol for acquisition and analysis of Oxymap T1 oximetry images, version 21 November 2013; Oxymap ehf). All our analyses were performed using the software OXYMAP ANALYZER (version 3.1.4; Oxymap ehf) and all of them were performed by a single blinded examiner. In each image, the oxygen saturation was measured in all retinal arteries and veins with more than 8 pixels in width in the measurement zone. The measurement zone was marked by two circles concentric with the optic disc, with diameters 1.5 times and three times larger than the diameter of the optic disc. Only retinal vessel segments with a minimum length of 100 pixels were included. For branching vessels, the parent branch was measured. If the parent branch was <100 pixels in length, daughter branches were measured. At vessel crossings, the distal segment was chosen unless this segment was <100 pixels in length, in which case the proximal segment was measured. The localization by quadrant for each vessel segment was assigned according to the end-point of the vessel. Overall retinal oxygen saturation level was calculated as the sum of all retinal oxygen saturation measurements multiplied by the diameter of each vessel to the fourth power, further divided by the sum of diameter of each vessel in the fourth power (Fekete et al. 1989; Traustason et al. 2011). The AVD was calculated as the difference between retinal arterial oxygen saturation and retinal venous oxygen saturation (Traustason et al. 2011). We used the same analysis in our previous work where the proper description can be found (Šin et al. 2016).

Visual evoked potentials

The full field VEP was performed at 100 cm distance using the Metronic Keypoint®, Minneapolis, MN, USA. All subjects underwent monocular pattern reversal stimulation: the visual field was stimulated with a single checkerboard pattern at 2 Hz frequency. The skin electrode net was placed with Fz, Oz and on lateral positions (right and left), and impedances were kept below 5 kOhm. A fixation spot was placed in the centre of the screen during stimulation. We reported series of N75, P100 and N135 peaks, and then, we measured the latency and the amplitude of the first positive peak (P100 wave). Latency and amplitude of P100 wave were evaluated individually. A P100 latency more than 118 ms or asymmetry larger than 6 ms on any side was considered abnormal. In patients with MS, VEP characteristically show a delayed P100 component with relative preservation of amplitude in the ON affected eye (Kolappan et al. 2009). Visual evoked potentials (VEP) amplitude reduction reflects functional impairment of axonal conduction (Galetta et al. 2015). A subset of patients with ON shows changes in amplitude at the onset, Jenkins et al. (2010) observed a correlation between the severity of an attack of ON and the acute reduction in VEP amplitude. The amplitude shows some recovery within 3–4 months after ON attack due to resolution of oedema, but the latency remains increased, which is thought to result from demyelination of surviving axons (Galetta et al. 2015).

Statistical analysis

Prerequisites of statistical computations were evaluated using a visual inspection of data and Shapiro–Wilk normality tests. All data except for OCT were normally distributed. Data were expressed as a mean and a standard deviation or as a median and interquartile range. Differences among three independent groups were analysed using the ANOVA or Kruskal–Wallis test and *post hoc* tests with Bonferroni correction. Differences between two independent groups were determined using the *t*-test or Mann–Whitney *U*-test. Fisher's exact test was used to analyse categorical data. Correlation was verified using Pearson

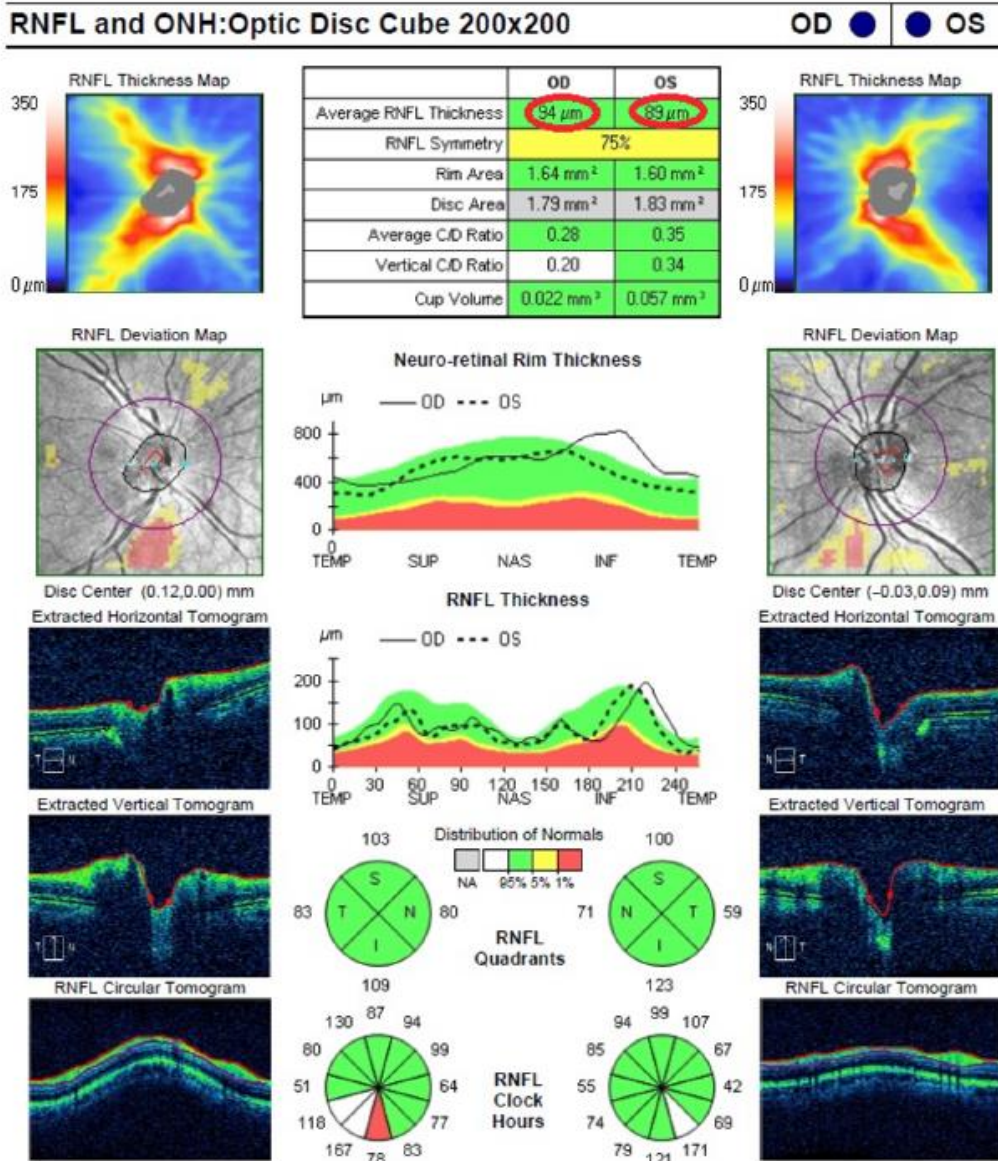


Fig. 1. Figure shows a OCT analysis. Average RNFL values, we used, are highlighted in red circle. OCT – optical coherence tomography, RNFL – retinal nerve fibre layer.

correlation coefficient. Tests with p-value <0.05 were considered statistically significant. All statistical analyses were conducted with IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corporation, 2015).

Results

A group of 60 subjects was investigated. Optical coherence tomography (OCT), VEP and oximetry were

performed in 32 patients with CIS or RRMS (22 females, 10 males; median age of 32.5 years), and 28 HCs (20 females, eight males; median age of 30 years). No statistically significant

Table 1. Study group – demographic data.

	Healthy control subjects (n = 28)	MS patients with ON (n = 32)	p-value
Age (years)			
Mean ± SD	32 ± 7	34 ± 9	0.545
Median	30	32	
Min-max	24–43	20–54	
Gender			
Males/females	4/10 (29%/71%)	10/22 (31%/69%)	1

MS = multiple sclerosis, n = number, ON = optic neuritis, SD = standard deviation.

differences in demographic data were found between these two groups using two-sample *t*-test. The demographic data are shown in Table 1.

The data from investigated subjects were divided into three groups: patients' affected eye (PAE), patients' unaffected eye (PUE) and HCs, and the differences among these three groups were analysed, Table 2.

In PAE group, VEP latency and amplitude were significantly higher than in PUE and in HCs (VEP latency $p < 0.0001$, VEP amplitude $p = 0.0003$, Bonferroni *post hoc* tests), see Fig. 2. The AVD was significantly increased in the affected eye as compared to PUE (34.2 ± 4.7 versus 31.3 ± 4.6 , $p = 0.044$, Bonferroni *post hoc* tests), see Fig. 3. No significant difference was found in retinal arteriolar and venous oxygen saturation in ON affected eyes when compared to unaffected MS eyes and healthy individuals. The MS form did not influence the results. There was no statistically significant difference in RNFL thickness in the affected eye compared to the unaffected eye and healthy controls. No statistically significant correlation between oxygen saturation values and VEP was observed in patients with ON.

Nevertheless, there were significant correlations between oxygen saturation values and VEP in healthy controls (see Table 3).

Discussion

Our results suggest that retinal oxygenation is affected in patients with ON and retinal oximetry could be a useful investigation method in patients with ON related to MS. To the best of our knowledge, this is the second report, after Lucero et al. (2015), using retinal oximetry in patients with MS. However, our pilot study focuses on the acute phase of ON.

In our study, the results of the VEP analysis are consistent with previous reports (Kjaer 1983). The significant P100 wave latency increase compared to both HCs and the unaffected eye of patients with MS indicates that VEP is a very sensitive method for evaluation of the acute phase of ON. The method can be used to detect early functional changes in the optic nerve axons.

Even though not statistically significant, RNFL thickness seemed to be increased in patients with ON compared to healthy controls and decreased compared to the unaffected

eye in patients with MS. This is consistent with previous papers where OCT was used in patients with MS, neuromyelitis optica spectrum disorders and other neurodegenerative diseases to quantify the damage of RNFL and ganglion cell layer (Manogaran et al. 2016). The OCT is more appropriate for assessment of the later stages of the disease but is not suitable for acute ON (Pro et al. 2006; Lamirel et al. 2009).

According to Mohan et al. (2016), changes in RNFL thickness can influence the oximetry measurement accuracy due to changes in reflectance. This could potentially explain why significant group differences were only observed in AVD. Namely, it could be expected that any artefacts caused by changes in reflectance would mutually cancel each other out and leave AVD unaffected. Nevertheless, as no significant changes in RNFL thickness were detected in our study, we assume that our results are unaffected or almost unaffected by changes in reflectance.

Results of the retinal oximetry analysis showed statistically significant changes in AVD in PAE compared to PUE. An apparent trend for lower AVD was observed in HCs (PAE versus HCs; 34.2% versus 32.5%), but it was not statistically significant. This might be caused by interindividual differences in baseline between patients and HCs. That supports the notion that the fellow eye is more suitable than healthy control for retinal saturation assessment. Moreover, the fellow eye is more reachable for potential future clinical use. From our point of view, it is remarkable that the AVD values

Table 2. Group comparison of investigated parameters.

	PAE (n = 32)		PUE (n = 32)		HCs eye (n = 28)		p-value	Mann-Whitney <i>post hoc</i> tests		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		PAE versus PUE	PAE versus HCs	PUE versus HCs
RNFL thickness (µm)	96.5*	87.5–101.0 [†]	89.0*	81.5–100.0 [†]	92*	87.5–96.5 [†]	0.270 [‡]			
VEP latency (ms)	126.7	19.7	105.9	11.1	96.0	3.3	< 0.0001 [‡]	< 0.0001 [‡]	< 0.0001 [‡]	0.019 [§]
VEP amplitude (mV)	3.04	2.47	4.52	2.15	5.75	2.37	0.0001 [‡]	0.0003	0.011	0.159
AS (%)	98.0	3.1	97.2	3.7	96.4	2.9	0.179 [‡]			
VS (%)	63.7	5.4	65.9	5.5	64.0	4.9	0.193 [‡]			
AVD (%)	34.2	4.7	31.3	4.6	32.5	4.9	0.048 [‡]	0.044 [‡]	0.439 [‡]	1.000 [‡]

Table shows average values of investigated parameters [retinal nerve fibre layer (RNFL) in µm; visual evoked potentials (VEP) P100 wave latency in ms and amplitude in mV; retinal arterial saturation (AS) in %; retinal venous saturation (VS) in %; and arterio-venous difference (AVD) in %], along with standard deviation (SD) and statistical test p values. Bold values denote statistically significant. Further abbreviations: HCs = healthy controls, PAE = patients' affected eye, PUE = patients' unaffected eye. Notes: * median, [†] first and third quartile, [‡] Kruskal–Wallis test, [§] ANOVA test, [¶] Mann-Whitney *U*-test.

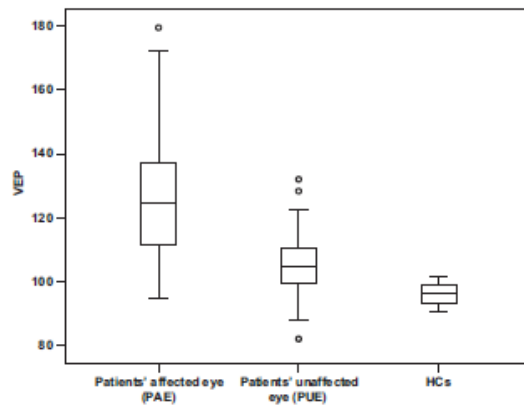


Fig. 2. Visual evoked potentials (VEP) latency in patients and healthy controls. Figure shows a summary box plot of P100 wave latency (ordinate in ms) in VEP in patients and healthy controls. Thick horizontal lines indicate medians, boxes indicate interquartile range, whiskers indicate extreme values and circles stand for outliers. VEP in patients' affected eye (PAE) show significantly higher average latency in comparison with patients' unaffected eye (PUE) and healthy controls (HCs), while PUE show significantly higher VEP latency than the HCs ($p < 0.05$).

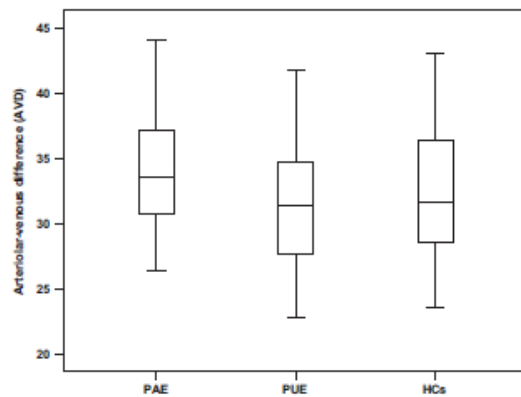


Fig. 3. Arterio-venous difference (AVD) in patients and healthy controls. Figure shows a summary box plot comparing AVD (ordinate in %) in patients and healthy controls (HCs). Remaining conventions see Fig. 1. Note that PAE show significantly higher average AVD than PUE ($p = 0.044$). PAE = patients' affected eye, PUE = patients' unaffected eye.

followed the same pattern as the RNFL thickness values measured by OCT (increased in PAE and decreased in PUE compared to HCs). The AVD, however, seems to be more sensitive in the acute phase of ON because it reached the threshold of statistical significance.

During the acute phase of ON, an increase in the pressure in the optic nerve due to inflammation could be expected and one would assume changes in blood flow in the central retina vessels as well. However, this

evidence in current literature on ocular and periocular dynamics is inconsistent. Akarsu et al. (2004) reported impaired retrobulbar haemodynamics especially in the posterior ciliary and central retinal arteries after ON. An alteration of the blood flow was described by Modrzejewska et al. (2007), who also found diminishing blood flow velocity parameters and vascular resistance in posterior ciliary and central retinal arteries. Different results were published by Hradilek et al. (2009) who reported increased

peak systolic velocities and resistance during acute unilateral ON in patients with MS, and also by Karaali et al. (2003) observed also increased peak systolic and end diastolic velocities in patients with acute ON. Some papers reported unaffected blood flow (Karami et al. 2012). Based on this evidence, it is difficult to create a consistent explanation of changes in retinal saturation related to changes in retinal blood flow velocity and volume.

In our opinion, the changes in AVD could be more likely explained by the changes in retinal oxygen consumption. Decrease of AVD could be explained by neuronal atrophy. This is the same mechanism like in other atrophic disease like retinitis pigmentosa and glaucoma and Alzheimer's disease (Olafsdottir et al. 2011; Eysteinnsson et al. 2014; Einarsson et al. 2015). For future studies, it would be interesting to evaluate whether the degree of neuronal atrophy is related to MS severity and if so, whether retinal oximetry could be used as another tool for monitoring the progression of the disease. Atrophic changes could explain the small decrease of AVD and RNFL thickness in PUE. This could reflect preclinical changes of neural (brain) tissue. On the other hand, increase in AVD in acute ON would suggest higher metabolic demands of the retina. Although retina itself is only rarely affected by ON, RNFL consists of ganglion cells axons that can be affected by axonal inflammation, which could lead to increased oxygen consumption and metabolic demands of ganglion cells as described in experimental ON in mice models (Shindler et al. 2008). Because of the innermost location of the ganglion cells in the retina, changes in their metabolism could be significant contributor to the changes in retinal oximetry values.

Interestingly, the significant correlation between oxygen saturation values (VS and AVD) and VEP (latency and amplitude) was observed only in healthy controls and not in affected patients (see Table 3). To the best of our knowledge, this is the first report of such correlation in healthy individuals. Explanation for its existence in healthy individuals and its disruption in patients with MS is not clear and need future studies.

Table 3. Correlations between oxygen saturation and VEP latency and amplitude.

	PAE		PUE		HCs	
	VEP latency, <i>r</i> (p)	VEP amplitude, <i>r</i> (p)	VEP latency, <i>r</i> (p)	VEP amplitude, <i>r</i> (p)	VEP latency, <i>r</i> (p)	VEP amplitude, <i>r</i> (p)
AS (%)	0.308 (0.087)	-0.24 (0.185)	0.18 (0.921)	-0.157 (0.392)	0.262 (0.178)	-0.046 (0.815)
VS (%)	0.148 (0.418)	-0.1 (0.586)	0.141 (0.441)	-0.061 (0.741)	-0.324 (0.093)	0.4 (0.035)
AVD (%)	0.02 (0.911)	-0.35 (0.85)	0.11 (0.549)	-0.074 (0.688)	0.475 (0.11)	-0.425 (0.24)

Table shows correlation between visual evoked potentials (VEP) and retinal arterial saturation (AS) in %; retinal venous saturation (VS) in %; and arterio-venous difference (AVD) in %, bold highlight is statistically significant. VEP values: latency of P100 wave in ms, P100 amplitude in mV. Further abbreviations: HCs = healthy controls, PAE = patients' affected eye, PUE = patients' unaffected eye, p-value, *r*-correlation coefficient.

Although the observed changes in oxygen saturation are on the edge of statistical significance, our study represent one of the first reports of metabolic changes in ON related to MS. Even though this is a pilot cross-sectional study, it reveals a new possible future application of the automatic retinal oximetry. Future studies with follow-up and larger sample size are necessary in this field.

Conclusion

Retinal oxygen metabolism is affected in patients with acute ON. In the early stage of ON, AVD could reflect inflammatory and metabolic changes in the affected eye, based on these results, we consider the automatic retinal oximetry as a promising tool for diagnostics in ON, but further studies are needed in this field.

References

Akarsu C, Tan FU & Kendi T (2004): Color Doppler imaging in optic neuritis with multiple sclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **42**: 990-994.

Berg S, Kaschka I, Utz KS et al. (2015): Baseline magnetic resonance imaging of the optic nerve provides limited predictive information on short-term recovery after acute optic neuritis. *PLoS One* **10**: e0113961.

Chen H, Lin H, Chen W et al. (2016): Preoperative and postoperative measurements of retinal vessel oxygen saturation in patients with different grades of cataract. *Acta Ophthalmol* **19** [Epub ahead of print].

Costello F (2011): Evaluating the use of optical coherence tomography in optic neuritis. *Mult Scler Int* **2011**: 148394.

Cramer SP, Modvig S, Simonsen HU et al. (2015): Permeability of the blood-brain barrier predicts conversion from optic neuritis to multiple sclerosis. *Brain* **138**(Pt 9): 2571-2583.

Einarsdottir AB, Hardarson SH, Kristjansdottir JV et al. (2015): Retinal oximetry imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **49**: 79-83.

Eysteinson T, Hardarson SH, Bragason D & Stefánsson E (2014): Retinal vessel oxygen saturation and vessel diameter in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol* **92**: 449-453.

Felke GT, Tagawa H, Deupree DM et al. (1989): Blood flow in the normal human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **30**: 58-65.

Galetta SL, Villalada P, Levin N et al. (2015): Acute optic neuritis: unmet clinical needs and model for new therapies. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm* **2**: e135.

Geirsdottir A, Palsson O, Hardarson SH et al. (2012): Retinal vessel oxygen saturation in healthy individuals. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **53**: 5433-5442.

Geirsdottir A, Hardarson SH, Olafsdottir OB & Stefánsson E (2014): Retinal oxygen metabolism in exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* **92**: 27-33.

Hardarson SH (2013): Retinal oximetry. *Acta Ophthalmol* **91**: 489-490.

Hardarson SH, Harris A, Karlsson RA et al. (2006): Automatic retinal oximetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **47**: 5011-5016.

Hardarson SH, Basit S, Jonsdottir TE et al. (2009): Oxygen saturation in human retinal vessels is higher in dark than in light. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **50**: 2308-2311.

Henderson AP, Altmann DR, Trip SA et al. (2011): Early factors associated with axonal loss after optic neuritis. *Ann Neurol* **70**: 955-960.

Hradilek P, Stourac P, Bar M et al. (2009): Colour Doppler imaging evaluation of blood flow parameters in the ophthalmic artery in acute and chronic phases of optic neuritis in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol* **87**: 65-70.

Hu SJ, You YA & Zhang Y (2015): A study of retinal parameters measured by optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis. *Int J Ophthalmol* **8**: 1211-1214.

Jenkins T, Ciccarelli O, Toosy A et al. (2010): Dissecting structure-function interactions in acute optic neuritis to investigate neuroplasticity. *Hum Brain Mapp* **31**: 276-286.

Karaali K, Senol U, Aydin H et al. (2003): Optic neuritis: evaluation with orbital Doppler sonography. *Radiology* **226**: 355-358.

Karami M, Janghorbani M, Dehghani A & Riahinejad M (2012): Orbital Doppler evaluation of blood flow velocities in optic neuritis. *Korean J Ophthalmol* **26**: 116-122.

Kjaer M (1983): Evoked potentials. With special reference to the diagnostic value in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* **67**: 67-89.

Kolappan M, Henderson AP, Jenkins TM et al. (2009): Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *J Neurol* **256**: 305-319.

Lamirel C, Newman N & Biouesse V (2009 Fall): The use of optical coherence tomography in neurology. *Rev Neurol Dis* **6**: E105-E120.

Lucero M, Conger A, Conger D et al. (2015): Retinal oximetry-derived biomarkers of metabolic dysfunction in MS. *Neurology* **84**(Suppl 14): 5307.

Manogaran P, Hanson JV, Olbert ED et al. (2016): Optical coherence tomography and magnetic resonance imaging in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Int J Mol Sci* **17**: 1894.

Modrzejewska M, Karzowicz D & Wilk G (2007): Assessment of blood flow velocity in eyeball arteries

in multiple sclerosis patients with past retrobulbar optic neuritis in color Doppler ultrasonography. *Klin Oczna* **109**: 183-186.

Mohan A, Dahir S, Kurian M et al. (2016): Perivascular and quadrant nerve fiber layer thickness and its relationship with oxygen saturation. *Curr eye res* **41**: 1223-1228.

Olafsdottir OB, Hardarson SH, Gottfredsdottir MS et al. (2011): Retinal oximetry in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**: 6409-6413.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. (2011): Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* **69**: 292-302.

Pro MJ, Pons ME, Liebmann JM et al. (2006): Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer in acute optic neuritis. *J Neurol Sci* **250**: 114-119.

Shindler KS, Ventura E, Dutt M & Rostami A (2008): Inflammatory demyelination induces axonal injury and retinal ganglion cell apoptosis in experimental optic neuritis. *Exp Eye Res* **87**: 208-213.

Šin M, Chrapek O, Karhanová M et al. (2016): The effect of pars plana vitrectomy and nuclear cataract on oxygen saturation in retinal vessels, diabetic and non-diabetic patients compared. *Acta Ophthalmol* **94**: 41-47.

Trautsson S, Jensen AS, Arvidsson HS et al. (2011): Retinal oxygen saturation in patients with systemic hypoxemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**: 5064-5067.

Warner CV, Syc SB, Stankiewicz AM et al. (2011): The impact of utilizing different optical coherence tomography devices for clinical purposes and in multiple sclerosis trials. *PLoS One* **6**: e22947.

Received on July 13th, 2016.
Accepted on August 1st, 2017.

Correspondence:
Martin Šin, MUDr, PhD, FEBO
Department of Ophthalmology
University Hospital Olomouc
I.P. Pavlova 6
77900 Olomouc
Czech Republic
Tel: +420 588 444 202
Fax: +420 588 422 530
Email: sin.martin@seznam.cz

This work was supported by the Institutional support of the Research Organisation - Ministry of Health, Czech Republic, RVO - FNOL 2016, and present study was partially supported by grant project IGA_LF_2016_020. The statistical analysis was performed by Kateřina Langová, Ph.D., at Department of Biophysics, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc.

Diagnostické možnosti u retrobulbární neuritidy

MUDr. Tereza Svrčinová

Neurologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Akutní retrobulbární neuritida (RN) je nejčastější optická neuropatie. Typická RN je projevem demyelinizačního onemocnění a postihuje většinu pacientů s roztroušenou sklerózou. Vyskytují se i atypické formy RN, a to buď ve spojení s jinými autoimunitními nemocemi, nebo izolovaně. Odlišení od ostatních optických neuropatií je zásadní pro výběr léčby a další management pacientů, aby se zabránilo ztrátě zraku. Pomocné vyšetřovací metody zahrnují magnetickou rezonanci, vizuální evokované potenciály a vyšetření mozkomíšního moku. Za poslední desetiletí vstoupilo do klinické praxe několik nových zobrazovacích, laboratorních a elektrofyziologických metod.

Klíčová slova: retrobulbární neuritida, optická koherentní tomografie, roztroušená skleróza, magnetická rezonance.

Diagnostic options in retrobulbar neuritis

Acute optic neuritis is the most common optic neuropathy. In its typical form, optic neuritis presents as an inflammatory demyelinating disorder of the optic nerve affecting majority of patients with multiple sclerosis (MS). Atypical forms of optic neuritis may occur, either in association with other inflammatory disorders or in isolation. Differentiation from other optic neuropathies is vital for treatment choice and further patient management to prevent visual loss. Diagnostic investigations include MRI, visual evoked potentials, and CSF examination. Over the past decade, a number of new imaging, laboratory and electrophysiological techniques have entered the clinical arena.

Key words: optic neuritis, optical coherence tomography, multiple sclerosis, magnetic resonance imaging.

Úvod

Retrobulbární neuritida (RN) je zpravidla jednostranně probíhající akutní, jindy chronické nebo subklinické onemocnění zrakového nervu. Incidence RN v centrální Evropě je pět pacientů na 100 tisíc obyvatel (Helmut et Schabet, 2015). RN může být projevem celé řady onemocnění od autoimunitních nemocí, jako roztroušené sklerózy (RS) a neuromyelitis optica (NMO), přes infekční a revmatické choroby až po onkologické onemocnění. Pokud etiologii potíží neobjasníme, hovoříme o idiopatické formě RN. V rámci diagnostiky je třeba klinického neurologického a očního vyšetření, laboratorních testů včetně specifických markerů jako například protilátky proti akvaporinu-4. Z pomocných vyšetřovacích metod je využíváno zejména zrakových evokovaných potenciálů, ze zobrazovacích metod pak zejména magnetická rezonance (MR), či nověji optická

koherentní tomografie (OCT) a v neposlední řadě vyšetření mozkomíšního moku. Z diferenciálně diagnostického hlediska RN můžeme rozdělit do následujících skupin:

- autoimunitní zánětlivá neinfekční onemocnění (RS, NMO, CRION – chronická relabující optická neuritida),
- autoimunitní zánětlivá systémová onemocnění (sarkoidóza, revmatická onemocnění),
- zánětlivá infekční onemocnění (neuroborrelióza),
- nádorová onemocnění (lymfom),
- ischemická optická neuropatie.

Klinické příznaky retrobulbární neuritidy

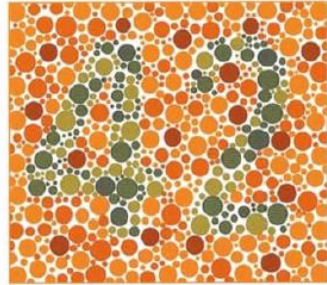
RN se projevuje nejčastěji poklesem zrakových funkcí, retrobulbární bolestivostí a poruchou barvocitu. **Porucha zraku** je častěji jednostranná

a míra postižení kolísá od lehkého deficitu až po těžké postižení se zachováním percepce světla (Cramer et al., 2015). Dochází k různě velkým defektům v zorném poli – viz oční vyšetření. Jen u 0,4% pacientů dochází současně k oboustrannému postižení (Kale, 2017). **Bolestivost** pacienti lokalizují za oční bulbus, bývá akcentována očními pohyby a mnohdy předchází poruše zrakové ostrosti. Co se **barvocitu** týče, dochází zpočátku k poruchám vidění zejména v oblasti modrožlutého spektra, v chronické fázi je výrazněji poškozeno červeno-zeleňé spektrum (Schneck et Haegerstrom-Portnoy, 1997). Pacienti mnohdy popisují krátké světelné záblesky v zorném poli, v klinické praxi známé jako fosfény. Horšení zraku při zvýšení tělesné teploty (při cvičení, po teplé koupeli apod.) nazýváme Unthoffovým fenoménem (Toosy, 2014). Během vyšetření je popisován relativní aferentní pupilární defekt (RAPD), při kterém je hodnocena přímá

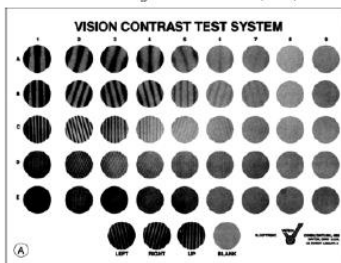
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Tereza Svrčinová, tereza.svrcinova@fnol.cz
Neurologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Palackého
v Olomouci, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr.: Neurol. praxi 2020; 21(4): ???
Článek přijat redakcí 5. 12. 2019
Článek přijat k publikaci 11. 2. 2020

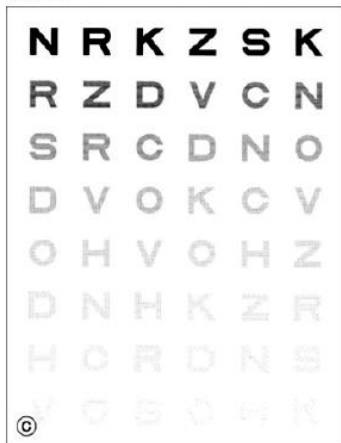
Obr. 1. Vyšetření barvocitu, zdroj <https://docplayer.cz/44902668-Masarykova-univerzita-vytvarna-tvorba-jedincu-s-poruchou-barvocitu.html>



Obr. 2. Vyšetření kontrastní citlivosti, zdroj: Katz and Bothwell: "Working with Elders Who Have Vision Impairments." *Occupational Therapy with Elders-eBook: Strategies for the COTA* (2017): 217



Obr. 3. Vyšetření kontrastní citlivosti tabulka Low-Contrast Letter Acuity and Contrast Sensitivity (LCLA), zdroj: Katz and Bothwell: "Working with Elders Who Have Vision Impairments." *Occupational Therapy with Elders-eBook: Strategies for the COTA* 2017: 217



fotoreakce a je porovnáván stranový rozdíl. Zornice postiženého oka může jen slaběji reagovat na osvit, ale může dojít i k tzv. amaurotické reakci, kdy se zornice rozšíří. Nespolehlivé je vyšetřovat RAPD

Tab. 1. ???

Manifestace typické RN (u RS)	Atypická manifestace – red flags
Věk < 50 let	Věk < 12 let nebo > 50 let
Subakutní rozvoj (několik dnů až dva týdny)	Náhly vznik nebo rozvoj delší než dva týdny
Jednostranná ztráta zraku, snížení barvocitu, kontrastní citlivosti, defekty zorného pole	Oboustranná ztráta zraku, oboustranné postižení kvality vizu
Retrobulbární bolest, bolestivé oční pohyby	Absence bolesti nebo naopak výrazná bolestivost trvající více než dva týdny
Anamnéza relapsu RN nebo jiného relapsu RS, symptomy podezřelé z diagnózy	Symptomy budící podezření z jiné diagnózy (neoplazie, sarkoidóza, vaskulitida, longitudinální extenzivní transverzální myelitida, aj.)
Normální optický disk nebo edém disku, normální nálezy na makule	Výrazný edém či zblednutí disku, atrofie disku, plaménkové hemoragie
Spontánní úprava do 2–3 týdnů, bez zhoršení po vysazení kortikoidů	Bez spontánního zlepšení, zhoršení příznaků po vysazení kortikoidů

Převzato z: Voss E, et al. *Clinical approach to optic neuritis: pitfalls, red flags and differential diagnosis. Therapeutic advances in neurological disorders* 2011; 4(2): 123–134.

u pacientů s reziduální poruchou vizu či jiným očním postižením (Diblík, 2011).

Pomocné vyšetřovací metody

Oční vyšetření

Podle známého hesla při neuritidě nevidí nic pacient, ani lékař. Detailnějším vyšetřením lze detekovat jisté změny, při **vyšetření očního pozadí** je u jedné třetiny pozorován otok zrakového disku změřitelný pomocí optické koherentní tomografie (Jirásková, 2007). Při **vyšetření barvocitu** jsou používány pseudoizochromatické (zdánlivě stejnobarevné) tabulky (obrázek 1). Defekty zorného pole jsou různě rozsáhlé, při vyšetření **počítačovým perimetrem** častěji detekujeme poruchu v oblasti centrální než periferní. Nejčastější jsou skotomy centrální, centrocekální, altitudinální, ale mohou být přítomny i hemianopsie (Toosy, 2014). **Vyšetření zrakové ostrosti** pomocí Snellenových optotypů a ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) optotypů. Jedná se o světelné tabule s písmeny různých velikostí uspořádanými od největšího po nejmenší, které se čtou ze vzdálenosti šesti metrů. Zraková ostrost je obvykle vyjádřena jako zlomek, čitatel se rovná vzdálenosti od grafu a jmenovatel je velikost nejmenší přečtené písmenné řady. Nicméně i pacienti se zrakovou ostroší 20/20 mohou vykazovat významné zrakové postižení (Costello, 2013), proto je třeba doplnit **vyšetření kontrastní citlivosti**, při němž se používají buď vyšetřovací tabule, nebo monitory či LCD panely. Při testu SWTC (Sine Wave Contrast Test) jsou na světelných tabulích v několika sloupcích seřazené terče, na kterých pacient určuje orientaci pruhů (vertikální, šikmé

doprava/doleva) (obrázek 2). Existují i tabule s písmennými testy, které jsou podobné EDTRS, jen je po řádcích a sloupcích měněn kontrast (obrázek 3) (Costello, 2013).

Zrakové evokované potenciály (VEP)

Zrakové evokované potenciály patří do skupiny elektrofyziologických neinvazivních vyšetřovacích metod. Hodnotí odpověď v okcipitálním kortexu na zrakový stimulus, umožní tak detekci funkčních změn ve zrakové dráze (Galetta et al., 2015). Základní abnormitou VEP u RS je prodloužená latence a klesající amplituda N-P-N komplexu, zejména vlny P100 (první pozitivní vlna po zrakovém stimulu, vykreslující se cca po 100 ms od podnětu). Prodloužení latence vlny P100 je odrazem demyelinizace, z důvodu snížené zrakové ostrosti klesá i amplituda vlny P100. VEP je citlivá metoda s vysokou senzitivitou, umožňuje detekovat i tzv. silentní léze (abnormální nálezy na VEP u pacienta bez klinických projevů RN) (Kale, 2017). Nověji lze využít motion onset VEP, při kterém je testován predominantně magnocellulární svazek zrakové dráhy. Metoda je používána zejména u pacientů s podezřením na RS, ale byly popsány patologické nálezy i u pacientů s neuroboreliózou (Kuba et al., 2007).

Optická koherentní tomografie (OCT)

Z novějších vyšetřovacích metod můžeme využít OCT, jedná se o bezkontaktní, neinvazivní, rychlou zobrazovací metodu, jejíž pomocí získáváme průřezy (tomogramy) sítnice. Vyšetření OCT lze připodobnit k ultrazvukovému vyšetření, ale místo zvuku využívá infračerveného světla

► PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

DIAGNOSTICKÉ MOŽNOSTI U RETROBULBÁRNÍ NEURITIDY

o délce nad 820 nm, následně se měří časové rozdíly v odrazu kontrolního paprsku a vyšetřujícího paprsku od jednotlivých vrstev sítnice (Matušková, 2016). Parisi v roce 1999 jako první popsal ztenčení ve vrstvě nervových vláken (Retinal Nerve Fiber Layer – RNFL), ta je složena z nemyelinizovaných axonů a odráží neuroaxonální degeneraci. OCT umožní detekovat i subklinické postižení, při kterém je popisováno ztenčení RNFL i u pacientů bez očního postižení. V případě pacientů s RN dochází k markantnějšímu ztenčení RNFL, zejména v temporálních kvadrantech, a míra ztenčení koreluje s reziduálním zrakovým postižením. Byla popsána asociace mezi ztenčením RNFL a mozkovou atrofií (Rebolledo et al., 2015). Ve výzkumných projektech se nověji více využívá hodnocení vrstev gangliových buněk sítnice (ganglion cell layer GCL), které se jeví ještě specifitější a strukturální změny jsou zde zjistitelné dříve než v RNFL (Garcia-Martín et al., 2014). K výraznějším změnám RNFL dochází u pacientů s NMO, tato diagnóza by měla být vyloučena, pokud je na postiženém oku pokles v RNFL větší než 15 μm (Toosy, 2014). Ztlustění choroideální vrstvy měřené pomocí OCT bylo popsáno u pacientů se sarkoidózou (Mehta, 2015) a také v akutní fázi Bechetovy nemoci, kde může být OCT použita jako neinvazivní metoda k posouzení zánětlivé aktivity (Onal et al., 2018; Kim et al., 2013). Naopak u pacientů se systémovým lupusem dochází ke ztenčení choroideální vrstvy měřené pomocí OCT (Altinkaynak et al., 2016). Tým Liu v roce 2014 prezentoval práci týkající se využití OCT jako markeru kognitivního postižení u pacientů s lupusem. U nemocných se Sjögrenovým syndromem se OCT nepoužívá k měření vrstev sítnice, ale je jí měřena tloušťka slzného menisku (Qui et al., 2012).

V diferenciální diagnostice se může využít i **laboratorních vyšetřovacích** metod. V séru pacientů s NMO nacházíme protilátky proti akvaporinu-4 (AQP4-IgG), u kterých se uvádí senzitivita 72 % a specifita 99 % (Waters et al., 2012). U nemocných se sarkoidózou pak laboratorně prokazujeme hyperkalcemii, hyperkalciurii, určujeme sérovou koncentraci enzymu konvertujícího angiotenzin (SACE) s asi 50% senzitivitou, solubilní receptor pro interleukin 2 a neopterin jsou dalšími sérovými markery využívanými v diagnostice sarkoidózy (Pasadhika et Rosenbaum, 2015). V rámci standardního vyšetření se provádí revmatologický screening.

Automatická retinální oxymetrie

Automatická oxymetrie sítnice je zobrazovací technika, která je schopna vypočítat relativní saturaci kyslíku retinální cévy. Umožňuje metabolické a strukturální zobrazování sítnice, v očním lékařství se využívá k posouzení vaskulární okluze, diabetické retinopatie, věkem podmíněné makulární degenerace a u glaukomu. Měření oxymetrie je založeno na skutečnosti, že barva krve závisí na saturaci hemoglobinu kyslíkem. V současnosti patří k metodám využívaným spíše ke studijním účelům, v neurologii byla použita u pacientů s Alzheimerovou demencí (Einarsdottir, 2015) a u pacientů po prodělané RN (Svrčinová et al., 2017), u kterých dochází ke zvýšené spotřebě kyslíku zřejmě vlivem většího metabolického obrátu.

Ultrazvukové vyšetření

Jedná se o neinvazivní vyšetřovací metodu, kterou můžeme využít v rámci diagnostiky RN a to jak zobrazení zrakového nervu pomocí B-módu, tak i hodnocení průtokových parametrů v oftalmické nebo retinální arterii. V průběhu akutní neuritidy bylo popsáno ztlustění a zneostření zrakového nervu (Hradílek et Školoudík, 2007). Výsledky ohledně průtokových parametrů u pacientů s RN nejsou zcela konzistentní, pro hodnocení je stěžejní mezistranové srovnání pro velkou interindividuální variabilitu. Ztlustění zrakového nervu v průběhu akutní RN může vést ke kompresi oftalmické arterie se zvýšením rezistenčního indexu, což bylo potvrzeno v několika publikacích (Hradílek et al., 2009; Karaali et al., 2003). Některé rešerše uvádí průtok krve oftalmickou cirkulací bez změny (Karami et al., 2012).

Likvorologické vyšetření

Vyšetření likvoru patří ke standardním vyšetřením, byl vytvořen panel laboratorních likvorových vyšetření nezbytných k diferenciální diagnostice RN. Zahrnuje kvantitativní a kvalitativní cytologii, základní biochemické vyšetření, měření koncentrace albuminu, vyšetření intratékální syntézy imunoglobulinů (Ig) ve třídě IgA, IgM a IgG, izoelektrickou fokusaci ke stanovení počtu oligoklonálních IgG pásů (OCB), v případě podezření na jiná onemocnění i specifické vyšetření mozkomíšního likvoru (Helmut et Schabet, 2015; Toosy, 2014). Typicky u pacientů s RN v rámci RS nacházíme mírnou

pleocytozu, a to převážně lymfocytární s ojedinělými plazmocytami (20–30 buněčných elementů/ mm^3), proteinorachie je normální nebo lehce zvýšená, chloridy i glukóza bývají v normě. Rozhodující pro stanovení diagnózy RS je průkaz OCB a intratékální syntézy IgG, které produkují plazmocytami vyzrálé z perivaskulárních infiltrátů B lymfocytů, můžeme stanovit i přítomnost lehkých řetězců imunoglobulinů kappa a lambda. U RS se vyskytuje intratékální syntéza IgG u 72 % nemocných, syntéza IgM u 20 % a IgA u 9 % nemocných. Za pozitivní nález prokazující intratékální syntézu je nález dvou a více OCB. Po vydání nových McDonaldových kritérií pro diagnostiku RS likvor nahrazuje podmínku diseminace v čase, a tím se jeho vyšetření opět dostává do popředí (Thompson, 2017).

Specifická vyšetření u vybraných onemocnění: sarkoidóza – u většiny pacientů je likvorový nález normální, avšak u 15 % lze prokázat OCB, případně je popisována vyšší proteinorachie a lymfomonocytární pleocytoza se vzestupem poměru lymfocytů CD4:CD8 nad 5,0 (Kidd et al., 2016). Zkoušeno bylo i stanovení angiotenzin konvertujícího enzymu v mozkomíšním moku, bohužel vyšetření vykazuje nízkou senzitivitu a specifitu (Bridel et al., 2015). V diagnostice **lymfomu** provádíme cytologické vyšetření likvoru, cytologie má vysokou specifitu 95 %, ale malou senzitivitu (2–32 %), maligní buňky jsou nejčastěji atypické lymfocyty. Vhodné je doplnit cytoflowmetrické vyšetření (k posouzení imunofenotypu) a polymerázovou řetězovou reakci, která je užívána jako pomocná metoda detekující nádorovou DNA (Scott et al., 2013).

Magnetická rezonance

MR je nejdůležitější z podpůrných vyšetřovacích metod pro diagnostiku a diferenciální diagnostiku RS a ke sledování průběhu onemocnění. U pacientů s RN by měl být pomocí MR zobrazen mozek se sekvencemi zaměřenými na orbity a krční mícha. Nález na MR a zejména pak nálezy na krční míše predikují riziko rozvoje definitivní RS u pacientů po atace RN (Mamarabadi et al., 2011; Swanton et al., 2009). Charakteristicky jsou demyelinizační léze oválné, uložené především periventrikulárně a juxtakortikálně, v corpus callosum, častý je i výskyt infratentoriálních lézí – zejména v pontu a cerebellu. V současné době se jako základní protokol provádí T2 vážený obraz, FLAIR (Fluid

Attenuated Inversion Recovery) a nativní a postkontrastní T1 vážený obraz (Vaněčková et Seidl, 2008). Akutní zánětlivá ložiska se zobrazují jako hyperintenzní ložiska na T1 vážených řezech po nitrožilním podání gadolinia, které přestupuje přes porušenou hematoencefalickou bariéru. Plaky, v nichž po recidivujících vzplanutích zánětu došlo k zániku axonů, se v T1 vážených řezech jeví jako hypointenzní ložiska tzv. „black holes“ (Havrdová, 2008). Ve výzkumu jsou využívány techniky na určování objemu ložisek (tzv. lesion load), avšak korelace těchto metod s klinikou je nízká, proto je dnes více využívána volumetrie „black holes“ a měření mozkové

atrofie. Dále lze využít další MR techniky, které byly detailně popsány v práci prof. Vaněčkové (2008) jako **magnetizační transfer**, kdy dochází k ovlivnění volných a vázaných protonů v tkáni po aplikaci specifického prepulzu. **Funkční magnetická rezonance** (fMRI) používá techniku BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) detekující oblasti, které mají po specifické stimulaci (v tomto případě zrakové) větší lokální průtok krve a větší neuronální aktivitu oproti klidovému stavu. Magneticko-rezonanční spektroskopie (MRS) sleduje hodnoty N-Acetyl-Aspartátu (NAA) a jeho metabolitů jako markerů axonální integrity.

Závěr

Mezi nejčastější příčiny zánětu zrakového nervu patří RS. U velké části pacientů dochází k retrobulbární neuritidě buď jako primární manifestace onemocnění, nebo v podobě relapsu u již diagnostikovaných pacientů. Pokud dochází k typické klinické manifestaci RN, pak její diagnostika není obtížná. Jindy je ale nutná mezinárodní spolupráce s očními lékaři, revmatology, plicními lékaři nebo infektology k určení správné vyvolávající příčiny. V dnešní době se objevuje více nových pomocných diagnostických metod, které napomáhají k rychlejšímu a lepšímu určení konečné diagnózy.

LITERATURA

- Altinkaynak, et al. Choroidal thickness in patients with systemic lupus erythematosus analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Ocular immunology and inflammation* 2016; 24(3): 254–260.
- Bridel, et al. Cerebrospinal fluid angiotensin-converting enzyme for diagnosis of neurosarcoidosis. *Journal of neuroimmunology* 2015; 285: 1–3.
- Cramer, et al. Permeability of the blood-brain barrier predicts conversion from optic neuritis to multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138(9): 2571–2583.
- Costello F. The afferent visual pathway: designing a structural-functional paradigm of multiple sclerosis. *ISRN neurology* 2013.
- Diblík P. Neuritida zrakového nervu u roztroušené sklerózy mozkomíšni – typické obrazy a úskalí diferenciální diagnostiky. *Neurol. praxi* 2011; 12(3): 156–159.
- Einarsdottir, et al. Retinal oximetry imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015; 49(1): 79–83.
- Galletta SL, et al. Acute optic neuritis Unmet clinical needs and model for new therapies. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation* 2015; 2(4): e135.
- Garcia-Martin, et al. Retinal layer segmentation in patients with multiple sclerosis using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2014; 121(2): 573–579.
- Havrdová E. Roztroušená skleróza. *Čes Slov Neurol N* 2008; 71/104(2): 121–132.
- Helmut W, Schabet M. The diagnosis and treatment of optic neuritis. *Deutsches Ärzteblatt International* 2015; 112(37): 616.
- Hradílek P, et al. Colour Doppler imaging evaluation of blood flow parameters in the ophthalmic artery in acute and chronic phases of optic neuritis in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol.* 2009; 87(1): 65–70.
- Hradílek P, Školoudík D. Možnosti ultrazvukové diagnostiky v oblasti orbity. *Neurol. Praxi*, 2007; 8(4): 204–207.
- Jirásková N. Hodnocení edému zrakového nervu. *Československá neurologie a neurochirurgie* 2007; 70/103(5): 547–551.
- Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye and brain* 2016; 8: 195.
- Karaali K, et al. Optic neuritis: evaluation with orbital Doppler sonography. *Radiology* 2003; 226(2): 355–358.
- Karami M, et al. Orbital Doppler evaluation of blood flow velocities in optic neuritis. *Korean J Ophthalmol.* 2012; 26(2):116–122.
- Katz E, Bothwell R. Working with Elders Who Have Vision Impairments. *Occupational Therapy with Elders-eBook: Strategies for the COTA* 2017: 217.
- Kidd, et al. Optic neuropathy associated with systemic sarcoidosis. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 2016; 3(5): e270.
- Kim, et al. Choroidal thickness in Behcet's uveitis: an enhanced depth imaging-optical coherence tomography and its association with angiographic changes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013; 54(9): 6033–6039.
- Kuba M. et al. Motion-onset VEPs: characteristics, methods, and diagnostic use. *Vision Research* 2007; 47(2): 189–202.
- Liu G, Bernard J. Utility of Optical Coherence Tomography Measurements as a Biomarker for Systemic Lupus Erythematosus with or without Neuropsychiatric Symptoms (P2. 299). (2014): P2–299. Poster AAN.
- Mamarabadi, et al. Assessment of outcome predictors after first attack of optic neuritis. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2011; 38(6): 887–895.
- Matušková, et al. Použití optické koherenční tomografie u roztroušené sklerózy. *Česk Slov Neurol N* 2016; 79(1): 33–40.
- Mehta H. et al. Structural changes of the choroid in sarcoid-and tuberculosis-related granulomatous uveitis. *Eye* 2015; 29(8): 1060.
- Onal, et al. Quantitative analysis of structural alterations in the choroid of patients with active Behçet uveitis. *Retina* 2018; 38(4): 828–840.
- Parisi V, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Investigative ophthalmology & visual science* 1999; 40(11): 2520–2527.
- Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular sarcoidosis. *Clinics in chest medicine* 2015; 36(4): 669–683.
- Qui, et al. The diagnostic significance of Fourier domain optical coherence tomography in Sjögren syndrome, aqueous tear deficiency and lipid tear deficiency patients. *Acta ophthalmologica* 2012; 90(5): e359–e366.
- Rebolledo G, et al. OCT: new perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi Journal of Ophthalmology* 2015; 29(1): 9–25.
- Scott, et al. A systematic approach to the diagnosis of suspected central nervous system lymphoma. *JAMA neurology* 2013; 70(3): 311–319.
- Schneck ME, Haegerstrom-Portnoy G. Color vision defect type and spatial vision in the optic neuritis treatment trial. *Investigative ophthalmology & visual science* 1997; 38(11): 2278–2289.
- Svrčinová T, et al. Changes in oxygen saturation and the retinal nerve fibre layer in patients with optic neuritis – a pilot study. *Acta ophthalmologica* 96.3 (2018): e309–e314.
- Swanton et al. Early MRI in optic neuritis The risk for disability. *Neurology* 2009; 72(6): 542–550.
- Thompson, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. (2017). *The Lancet Neurology*
- Toosy et al. Optic neuritis. *The Lancet Neurology* 2014; 13(1): 83–99.
- Vaněčková M, Seidl Z. Roztroušená skleróza mozkomíšni a magnetická rezonance: současnost a nové trendy. *Česk Slov Neurol N* 2008; 71/104(6): 664–672.
- Voss E, et al. Clinical approach to optic neuritis: pitfalls, red flags and differential diagnosis. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2011; 4(2): 123–134.
- Výtvarná tvorba jedinců s poruchou barvocitu Masarykova Univerzita [online]. 2014 Dostupný na WWW: <https://docplayer.cz/44902668-Masarykova-univerzita-vytvarna-tvorba-jedincu-s-poruchou-barvocitu.html>.
- Waters, et al. Serologic diagnosis of NMO A multicenter comparison of aquaporin-4-igG assays. (2012) *Neurology: WNL-0b013e318248dec1*.

Acta Ophthalmologica

Changes in Oxygen saturation and the retinal nerve fibre layer in patients with optic neuritis associated with multiple sclerosis in a six-month follow-up

Journal:	<i>Acta Ophthalmologica</i>
Manuscript ID	ACTA-19-08-1070.R2
Wiley - Manuscript type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	19-Mar-2020
Complete List of Authors:	Svrčinová, Tereza; University Hospital, Department of Neurology Hok, Pavel; University Hospital Olomouc, Neurology Sinova, Irena; University Hospital, Ophtalmology Dornak, Tomas; University Hospital Olomouc, Neurology Král, Michal ; University Hospital Olomouc, Neurology Hubnerova , Petra ; University Hospital Olomouc Mareš, Jan; Fakultni Nemocnice Olomouc, Neurology Kaňovský, Petr; University Hospital, Department of Neurology Šín, Martin; University Hospital , Ophtalmology
Keywords:	oximetry, multiple sclerosis, optic neuritis, optical coherent tomography

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

Changes in oxygen saturation and the retinal nerve fibre layer in patients with optic neuritis associated with multiple sclerosis in a six-month follow-up

Svrčinová Tereza¹, Hok Pavel¹, Šínová Irena², Dorňák Tomáš¹, Král Michal¹, Hübnerová Petra², Mareš Jan¹, Kaňovský Petr¹ and Šín Martin²

1) Department of Neurology, University Hospital and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc, Czech Republic

2) Department of Ophthalmology, University Hospital and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc, Czech Republic

Corresponding author: Šín Martin, MUDr., PhD., FEBO - Department of Ophthalmology, University Hospital Olomouc, I.P. Pavlova 6, 77900, Olomouc, Czech Republic, sin.martin@seznam.cz, tel.: +420 588 444 202, Fax +420 588 422 530

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ABSTRACT

Purpose: Optic neuritis (ON) is an inflammatory demyelinating disorder of the optic nerve, which can be the first manifestation of multiple sclerosis (MS). The main goal was to assess changes in the retinal nerve fibre layer (RNFL) and in retinal oxygen saturation [arterial (AS), venous (VS) and arterio-venous (A-V) difference] in the affected and unaffected eye.

Methods: Fifty patients with ON due to MS within 3 months of onset of symptoms were enrolled (17 males, mean age 35.3). All patients were examined at baseline (V1) and after 6 months (V2) using optical coherence tomography (OCT) to get retinal nerve fibre layer (RNFL) values; automatic retinal oximetry to obtain saturation values; ultrasound to exclude arterial stenosis and **orbital colour Doppler imaging was performed in the ophthalmic artery.**

Results: At V1, AS was significantly increased in affected eye compared to unaffected eye (99.5% vs. 98.0%, $p = 0.03$). Significant decrease in A-V difference from baseline was detected in both eyes for ON eye: 32.0% vs. 29.0%, $p = 0.004$; for fellow eye: 31.4% vs. 30.0%, $p = 0.04$. We did not observe any changes in retinal vessel diameter. There were no changes observed in blood flow in ophthalmic artery. At V1, there were no significant differences in RNFL, significant loss of RNFL was confirmed in the affected eye at V2 (95 μm vs. 86 μm , $p = 0.0002$) and in comparison to the fellow eye (86 μm vs. 94 μm , $p = 0.0002$). There were no correlations between RNFL and saturation values at V1, although at V2, there was a negative correlation between the RNFL and AS (Spearman's $\rho = -0.480$, $p = 0.003$) and between the RNFL and VS ($\rho = -0.620$, $p = 0.00007$).

Conclusion: Retinal oximetry is altered in both eyes in MS patients with unilateral ON. During the course of the disease, the retinal oxygen consumption decreases to a different degree in each eye and this change is not completely followed by changes in the RNFL thickness, suggesting either sub-clinical ON or systemic effects in the clinically unaffected eye. Since this is the first and initial longitudinal evaluation of the saturation changes in MS patients, the clinical value of these findings needs to be deeper evaluated in the future studies.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Introduction:

Multiple sclerosis (MS) is chronic immune-mediated inflammatory disease with subsequent neurodegenerative processes; it typically affects younger people of working age and is also a major cause of young people's non-traumatic neurological disability in the United States and Europe (Dutta & Trapp 2011). MS impacts social life (Rao et al.1991; Stanger et al. 1994; Hakim et al. 2000) and represents financial burden for economy in the Western world (Kobelt et al. 2017; Hartung 2017). MS patients benefit from early treatment, which reduces the risk of the next relapse and disability progression (Freedmen 2014). Because of that, early diagnosis and early treatment intervention to stop the progression of the disease are of paramount interest. Unfortunately, there is currently no reliable biomarker for monitoring the disease progression and response to treatment (Axisa & Hafler 2016). Understanding the pathophysiological processes of MS may, therefore, lead to improved treatment targeting with subsequent decrease of disability progression, improvement of quality of life and cost reduction.

One of the most common MS manifestations is optic neuritis (ON) (Britze & Frederiksen 2018) characterized by the destruction of the myelin sheath and nerve fibres in the optic nerve, resulting in impaired vision or blindness (Toosy et al. 2014). The diagnosis of ON is based on clinical signs and symptoms. Further diagnostic tools include magnetic resonance imaging (MRI), cerebrospinal fluid (CSF) analysis, and visual evoked potentials (VEP) that have been long used to detect well-described characteristic changes in MS patients (Halliday et al. 1973; Beck et al. 1993; Parisi et al. 1999).

Retinal imaging has recently gained interest as a promising diagnostic tool for investigation of central nervous system diseases. It recalls Cicero's "The face is a picture of the mind as the eyes are its interpreter" and demonstrates that the eye is the window to the brain. Optical coherence tomography (OCT) stands out from the available methods as it has been used for more than three decades (Petzhold et al. 2017). It involves a non-invasive cross-sectional imaging of the retina to assess changes in the retinal nerve fibre layer (RNFL) and, in more recent studies (Iorga et al. 2018; Pillay et al. 2018), changes in the ganglion cell layer. The decrease in the RNFL thickness correlates with degenerative processes (Park et al. 2014, Britze et al. 2018).

A more recent approach, namely retinal oximetry imaging, measures oxygen saturation of haemoglobin of the retinal blood vessels. The imaging procedure is non-invasive and reproducible with remarkably low variability in test-retest studies and in healthy cohorts (Palsson et al. 2012). Pathophysiological principles and novel biomarkers in several retinal diseases have been discovered, as well as possible applications for systemic and brain

1
2
3 diseases (Stefansson et al. 2019). Retinal oximetry has been used to assess retinal saturation
4 in neurological disorders, such as Alzheimer's disease (Einarsdottir et al. 2016). Two recent
5 studies have also demonstrated changes in retinal saturation in MS patients (Svrčinová et al.
6 2018; Einarsdottir et al. 2018). These studies have shown that the oxygen saturation is
7 altered in MS patients. Einarsdottir et al. (2018) proved increased VS and lower A-V
8 difference, possibly due to atrophy and subsequent lower oxygen demand in MS patients
9 after ON. Median time after onset of ON in that study was 2 years. In our previous study, we
10 have reported changes in the early stage of ON, showing an increased A-V difference in the
11 affected eye, likely due to metabolic and inflammatory changes (Svrčinová et al. 2018).
12 There are, to the best of our knowledge, no longitudinal studies of retinal saturation in MS
13 patients.
14
15
16
17
18
19
20

21 We hypothesized that ON is associated with changes in the retinal blood oxygen saturation
22 level, and that these functional changes will correlate with subsequent structural changes in
23 the RNFL thickness. Therefore, the main goal of this study was to assess changes in RNFL
24 thickness and, simultaneously, in retinal oxygen saturation (arterial, venous and A-V
25 difference) in the affected and the unaffected eye and to evaluate the relationship between
26 the two retinal imaging parameters.
27
28
29
30

31 **Materials and Methods:**

32 This was a prospective study following the tenets of the Declaration of Helsinki. There were
33 enrolled 50 consecutive patients after giving their written informed consent, all Caucasian, 17
34 males. Inclusion criteria were: acute (no more than 3 months) onset of ON as a symptom of
35 MS with no previous steroid treatment of the current relapse. Patients with history of
36 diabetes, glaucoma, refractive errors greater or equal ± 6 dioptres, age-related macular
37 degeneration, cataract and patients after vitrectomy were excluded from the study group.
38 The diagnosis of MS was confirmed based on the revised 2017 McDonald criteria
39 (Thompson et al 2018). All participants underwent non-invasive spectrophotometric retinal
40 oximetry and OCT at the baseline visit (V1) and after 6 months (V2). All participants were
41 examined using Doppler ultrasound to exclude arterial stenosis and to assess bloodstream in
42 ophthalmic artery.
43
44
45
46
47
48
49
50

51 Optical coherence tomography: OCT evaluations were performed using a Spectralis SD-OCT
52 (Heidelberg Engineering; Heidelberg, Germany). The device is able to record ocular
53 movements via a confocal scanning laser ophthalmoscope (TrueTrac®; Heidelberg
54 Engineering, Heidelberg, Germany). The software adapts to ocular movements, allowing a
55 correct examination. The RNFL examination was performed using a ring scan centred on the
56 optic nerve head. The follow-up study was performed using the automatic rescan mode.
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Before measurement, the pupil was dilated to a diameter of approximately 5 mm using 1% tropicamide eye drops (Mydracil; S.A. Alcon-Couvreur N.V., Puurs, Belgium).

Retinal oximetry: An automated oximeter Oxymap T1 (Oxymap ehf., Reykjavik, Iceland) was used, analyses were performed using the software Oxymap Analyzer (version 3.1.4, Oxymap ehf, Reykjavik, Iceland). Oxymap employs a fundus camera (Topcon DX-50, Topcon inc., Tokyo, Japan) to measure haemoglobin-bound oxygen in retinal vessels using the difference in light absorbance at 570 nm and 600 nm. Technical specifications of the device are described elsewhere (Geirsdottir et al 2012). Fundus photographs covering a 50° field were focused on the temporal edge of the optic disc and the light flash was set at 50 Ws. Image analyses were performed following a Oxymap protocol for acquisition and analysis of Oxymap T1 oximetry images, version November 21, 2013; Oxymap ehf. In each image, the oxygen saturation was measured as described before (Svrčinová et al. 2018). Overall retinal oxygen saturation level was calculated according to Geirsdottir et al (2012). The A-V difference was calculated as the difference between retinal arterial oxygen saturation and retinal venous oxygen saturation (Traustason et al. 2011).

Neurosonology

The colour Doppler imaging was performed using 2 – 8 MHz linear probe (9L-D, LOGIQ S8, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). The lowest possible ultrasound intensity and the shortest possible sonication times were used to avoid any eye damage. We obtained peak systolic velocity (PSV) and end diastolic velocity (EDV) in the internal and external carotid artery on both sides and in the ophthalmic artery also bilaterally. These parameters were used to calculate the resistive index (RI) using the formula $RI = (PSV - EDV) / PSV$ (Planiol et al. 1973) and pulsatility index (PI) using the formula $PI = (PSV - EDV) / V_{mean}$, where $V_{mean} = 1 / 3 (PSV / EDV) + EDV$ (Gosling & King, 1974), to measure the degree of possible stenosis and alteration of blood flow that might have influenced results (Ferguson et al., 1999).

Statistical analysis

All statistical analyses were conducted using custom scripts in Matlab version R2018b, (MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA). Shapiro-Wilk's test of normality verified that most data did not have a normal distribution. Wilcoxon signed-rank test was used for within-subject pairwise comparisons of affected and unaffected eyes and differences between the visits. Correlations were evaluated using Spearman's correlation analysis. The value of $p < 0.05$ was adopted as the level of statistical significance.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Results:

At baseline visit (V1), **arterial saturation** was significantly increased in the affected eye compared to unaffected eye (median 99.5% vs. 98.0%, $p = 0.03$, all pair-wise comparisons performed using Wilcoxon signed-rank test), at the six months follow-up visit (V2), there were no significant changes observed in oximetry (99.0% vs. 99.0%, $p = 0.29$), see Table 1. There were no significant changes in **venous saturation** in either eye at V1 (68.0% vs. 66.0%, $p = 0.87$) and V2 (70.0% vs. 68.0%, $p = 0.24$), see Table 1. A significant decrease in **arterio-venous (A-V) difference** was detected in both eyes when compared V1 and V2; for affected eye (32.0% vs. 29.0%, $p = 0.004$) for fellow eye (31.4% vs. 30.0%, $p = 0.04$), see Table 1. A modest increase in A-V difference was detected in the affected eye compared to the unaffected eye at V1, but this did not reach significance (32.0% vs. 31.4%, $p = 0.09$). During follow up we did not observe any significant changes in retinal artery or vein diameter. There were no observed changes in blood flow in ophthalmic artery.

At V1, there were no significant differences in the **retinal nerve fibre layer (RNFL)** thickness measured by OCT (95 μm vs. 93 μm , $p = 0.69$), however, significant loss of RNFL was confirmed in the affected eye at V2 (95 μm vs. 84 μm , $p = 0.0002$). , this was also observed when compared to unaffected eye (86 μm vs. 94 μm , $p = 0.0002$). See Table 1 and Figure 2 for complete results.

There was no correlation between the RNFL and saturation values (neither AS nor VS) at V1, but at V2, there was a negative correlation between the RNFL and both AS ($\rho = -0.480$, $p = 0.003$, Spearman's rank correlation coefficient) and VS ($\rho = -0.620$, $p = 0.00007$). See Figure 3.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Discussion:

To best of our knowledge, this is the first longitudinal study involving automatic retinal oximetry in brain disease. All previous studies in this field were cross-sectional studies.

At baseline, we identified an increased level of AS and a trend towards increased mean A-V difference in the affected eye as compared to the fellow eye. Interestingly, no such increase was found in VS.

The increase in AS is challenging to explain by physiological phenomena and it could suggest some kind of unknown artificial mechanism in the imaging process since the quality of oximetry images did not differ. Similar increase of AS was observed in studies focusing on retinal vein occlusion where the explanation based on physiology was also difficult. (Traustason et al. 2014, Jeppesen & Bek 2017, Osaka et al. 2019).

The findings of A-V difference in retinal vessels in acute phase of the disease in our pilot study are not fully coherent in to our current study (Svrčinová et al. 2018). On the other hand in the pilot study the A-V difference reached the edge of statistical significance ($p=0.048$) and in current study just slightly above the statistical significance ($p=0.09$). Based of that data almost the same trend of the A-V difference increase could be expected in both studies. Based on the slight increase in the A-V difference, it can be assumed that the change is only due to discrete (background) changes in metabolism. The modest increase in A-V difference could be explained, in our opinion, by increased oxygen consumption in the affected eye during ON. First of all, greater metabolic turnover could be expected in ON because of the inflammation. The inflammatory process induces release of cytokines and other inflammatory mediators from activated peripheral T-cells as they transfer the blood-brain barrier (Hoorbakht et al. 2012). Burton et al. (2010) reported the retinal venous sheathing or inflammatory changes due to periphlebitis and suggested that vascular changes could be the initial event in ON due to MS because of presence of vascular inflammation in the retina, a structure free of myelin and oligodendrocytes. On the other hand, there could be an alteration in the arterial flow, but the haemodynamic changes during acute ON are not clearly understood yet. In some studies, orbital blood flow velocities were decreased, whereas in others, they stayed unaffected or even increased (Akarasu et al. 2004, Hradilek et al. 2009, Karami et al. 2012). In this study, we found no changes in blood flow in the ophthalmic artery using Doppler imaging and no changes in retinal vessel diameter also. From this data we could not expect changes in blood flow in central retinal artery and retina what bring us back for a role of increase oxygen consumption based on inflammatory changes in our opinion.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Apart from the observed differences at baseline, the main focus of this study was on the temporal development of saturation values. First, we observed no significant longitudinal changes in AS values or VS values alone. In contrast, A-V difference was significantly reduced at the 6-month follow-up in both the affected and the unaffected eye, with more prominent changes being observed in the affected eye. This result indicates that there are changes in both eyes in terms of oxygen consumption during optic neuritis in MS. Decrease of the A-V difference indicates decreased oxygen consumption or reduced oxygen uptake in the retina in MS patients even in silent phases of the disease. This finding is fully in agreement with a previous study by Einarsdottir et al. (2018) who found a decreased A-V difference in chronic stage after ON (median time from ON was 2 years) compared to healthy controls. The most probable background for this is in our opinion neuronal atrophy (neurodegeneration). A similar mechanism of reduced oxygen uptake due to neuronal atrophy has been proposed in other neurological pathologies (Einarsdottir et al. 2016) or glaucoma (Olafsdottir et al. 2014).

Interestingly, the observed changes are only partly mirrored by the reduction of the RNFL thickness, which shows a different trend in each eye. There is a significant RNFL reduction in the eye with ON, but no such change in the fellow eye. The statistically significant reduction of the RNFL thickness after ON is consistent with previous reports (Petzhold et al 2017). This finding reveals interesting discrepancies between morphologic and metabolic sequelae of the disease in the retina. The A-V difference reduction in the unaffected eye may reflect either systemic changes, possibly due to the MS treatment, or local metabolic abnormalities suggesting sub-clinical inflammatory or neurodegenerative damage in the absence of overt clinical, electrophysiological, or morphological signs of ON.

Another interesting point is the relationship between the retinal thickness and the oxygen saturation values in retinal vessels, which was first described by Mohan et al. (2016). They have found a correlation between saturation values (AS and VS) and the RNFL thickness and concluded that both physiological and artificial mechanisms could explain this phenomenon. In the presented results, the correlation between the RNFL and saturation values is only present in both eyes at V2, but not in the acute phase of the disease. This suggests that both eyes are affected in the acute phase from the metabolic point of view and it highlights the value of oximetry compared to purely morphologic OCT.

The limitation of the study is that healthy controls were not included, in view of the results of our pilot study, where we observed large interindividual differences in the ophthalmic bloodstream, it seems more appropriate to compare the affected and unaffected eye of an each separately person where this interindividual variation does not affect the outcome.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Conclusion

Based on our study, we claim that retinal oximetry is altered in both the affected and the unaffected eye in MS patients with unilateral optic neuritis. During the course of the disease, the retinal oxygen consumption decreases to a different degree in each eye and this change is not completely followed by changes in the RNFL thickness, suggesting either sub-clinical ON or systemic effects in the clinically unaffected eye. It remains unclear whether the changes in ON are due to inflammation, neurodegeneration or combination of both. Since this is the first and initial longitudinal evaluation of the saturation changes in MS patients, the clinical value of these findings need to be deeper evaluated in the future studies.

Acknowledgements

This work was supported by Agency for medical research of Czech Republic no: Ministry of Health of the Czech Republic, grant No. NV19-06-00216 and conceptual development of research organization (Grant No. FNOI, 00098892)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

References

- Akarsu C, Tan FU & Kendi T (2004): Color Doppler imaging in optic neuritis with multiple sclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **242**: 990-4.
- Axisa PP & Hafler DA (2016): Multiple sclerosis: genetics, biomarkers, treatments. *Curr Opin Neurol* **29**: 345-53.
- Beck RW, Arrington J, Murtagh FR, Cleary PA & Kaufman DI (1993): Brain magnetic resonance imaging in acute optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Study Group. *Arch Neurol* **50**: 841-6.
- Britze J & Frederiksen JL (2018): Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond)* **32**: 884-888.
- Burton EV, Greenberg BM & Frohman EM (2011): Optic neuritis: A mechanistic view. *Pathophysiology* **18**: 81-92.
- Dutta R & Trapp BD (2011): Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol* **93**: 1-12.
- Einarsdottir AB, Hardarson SH, Kristjansdottir JV, Bragason DT, Snaedal J & Stefánsson E (2016): Retinal oximetry imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **49**: 79-83.
- Einarsdottir AB, Olafsdottir OB, Hjaltason H & Hardarson SH (2018): Retinal oximetry is affected in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol* **96**: 528-530.
- Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, Taylor DW, Haynes RB, Finan JW, Hachinski VC & Barnett HJ (1999): The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients. *Stroke*. **30**: 1751-8.
- Freedman MS, Comi G, De Stefano N, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM & Kappos L (2014). Moving toward earlier treatment of multiple sclerosis: findings from a decade of clinical trials and implications for clinical practice. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **3(2)**, 147-155.
- Geirdottir A, Palsson O, Hardarson SH, Olafsdottir OB, Kristjansdottir JV & Stefánsson E (2012): Retinal vessel oxygen saturation in healthy individuals. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **53**: 5433-42.
- Gosling RG & King DH (1974): The role of measurement in peripheral vascular surgery: arterial assessment by doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med* **67**: 447-449.
- Halliday AM, McDonald WI & Mushin J (1973): Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *Br Med J* **15**: 661-4
- Hakim EA, Bakheit AM, Bryant TN, Roberts MW, McIntosh-Michaelis SA, Spackman AJ, Martin JP & McLellan DL (2000): The social impact of multiple sclerosis-a study of 305 patients and their relatives. *Disabil Rehabil* **22**: 288-93.
- Hartung DM. Economics and Cost-Effectiveness of Multiple Sclerosis Therapies in the USA (2017): *Neurotherapeutics*. **14**: 1018-1026.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Hoorbakht H & Bagherkashi F (2012): Optic neuritis, its differential diagnosis and management. *Open Ophthalmol J* 6: 65-72.

Hradílek P, Stourač P, Bar M, Zapletalová O & Školoudík D (2009): Colour Doppler imaging evaluation of blood flow parameters in the ophthalmic artery in acute and chronic phases of optic neuritis in multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol* 87: 65–70.

Iorga RE, Moraru A, Ozturk MR & Costin D (2018): The role of Optical Coherence Tomography in optic neuropathies. *Rom J Ophthalmol* 62: 3-14.

Jeppesen SK & Bek T (2017): Retinal Oxygen Saturation Correlates With Visual Acuity but Does Not Predict Outcome After Anti-VEGF Treatment in Central Retinal Vein Occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58: 2498-2502.

Karami M, Janghorbani M, Dehghani A & Riahinejad M (2012): Orbital Doppler evaluation of blood flow velocities in optic neuritis. *Korean J Ophthalmol* 26: 116-22.

Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J & MSCOI Study Group (2017): European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler* 23: 1123-1136.

Matejíčková Z, Mareš J, Pňikrylová Vranová H, Klosová J, Sládková V, Doláková J, Zapletalová J & Kaňovský P (2015): Cerebrospinal fluid inflammatory markers in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Neural Transm (Vienna)* 122: 273-7.

Mohan A, Dabir S, Kurian M, Shetty R, Chidambara L & Kumar RS (2016): Perivascular and Quadrant Nerve Fiber Layer Thickness and Its Relationship with Oxygen Saturation. *Curr Eye Res* 41: 1223-8.

Olafsdottir OB, Hardarson SH, Gottfredsdottir MS, Harris A & Stefánsson E (2011): Retinal oximetry in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 6409-13.

Osaka R, Nakano Y, Takasago Y, Fujita T, Yamashita A, Shiragami C, Muraoka Y & Tsujikawa A (2019): Retinal oximetry in branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. doi: 10.1111/aos.14070. - accepted for publication

Palsson O, Geirsdottir A, Hardarson SH, Olafsdottir OB, Kristjansdottir JV & Stefánsson E (2012): Retinal oximetry images must be standardized: a methodological analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 1729-33.

Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, Bucci MG & Pierelli F (1999): Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40: 2520-7.

Park KA, Kim J & Oh SY (2014): Analysis of spectral domain optical coherence tomography measurements in optic neuritis: differences in neuromyelitis optica, multiple sclerosis, isolated optic neuritis and normal healthy controls. *Acta Ophthalmol* 92: e57-65.

Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, Martinez-Lapiscina EH, Green AJ, Kardon R, Outteryck O, Paul F, Schippling S, Vermersch P, Villoslada P & Balk LJ; ERN-EYE IMSVISUAL (2017): Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 16: 797-812.

Pillay G, Ganger A, Singh D, Bhatia R, Sharma P, Menon V & Saxena R (2018): Retinal

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

nerve fiber layer and ganglion cell layer changes on optical coherence tomography in early multiple sclerosis and optic neuritis cases. *Indian J Ophthalmol* 66: 114-119.

Planiol TH (1973): Doppler effect study of the carotid circulation. *Ultrasonics in medicine* 104-111.

Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L & Unverzagt F (1991): Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 41: 692-6.

Stefánsson E, Olafsdóttir OB, Elíasdóttir TS, Vehmeijer W, Einarsdóttir AB, Bek T, Torp TL, Grauslund J, Eysteinnsson T, Karlsson RA, Van Keer K, Stalmans I, Vandewalle E, Todorova MG, Hammer M, Garhöfer G, Schmetterer L, Šín M & Hardarson SH (2019): Retinal oximetry: Metabolic imaging for diseases of the retina and brain. *Prog Retin Eye Res* 70: 1-22.

Stenager E, Stenager EN, Knudsen L & Jensen K (1994): Multiple sclerosis: the impact on family and social life. *Acta Psychiatr Belg* 94: 165-74.

Svrčinová T, Mareš J, Chrapek O, Šínová I, Rybaríková M, Otruba P, Kaňovský P & Šín M (2018): Changes in oxygen saturation and the retinal nerve fibre layer in patients with optic neuritis - a pilot study. *Acta Ophthalmol* 96: e309-e314.

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC & Cohen JA (2018): Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 17: 162-173.

Toosy AT, Mason DF & Miller DH (2014): Optic neuritis. *Lancet Neurol* 13: 83-99.

Traustason S, Jensen AS, Arvidsson HS, Munch IC, Søndergaard L & Larsen M (2011): Retinal oxygen saturation in patients with systemic hypoxemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 5064-7.

Traustason S, la Cour M & Larsen M (2014): Retinal vascular oximetry during ranibizumab treatment of central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 98: 1208-11.

Zhang X, Guo X, Zhang N, Cai H, Sun J, Wang Q, Qi Y, Zhang L, Yang L, Shi FD & Yu C. (2018) Cerebral Blood Flow Changes in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica and Their Correlations With Clinical Disability. *Front Neurol* 9: 305.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 1

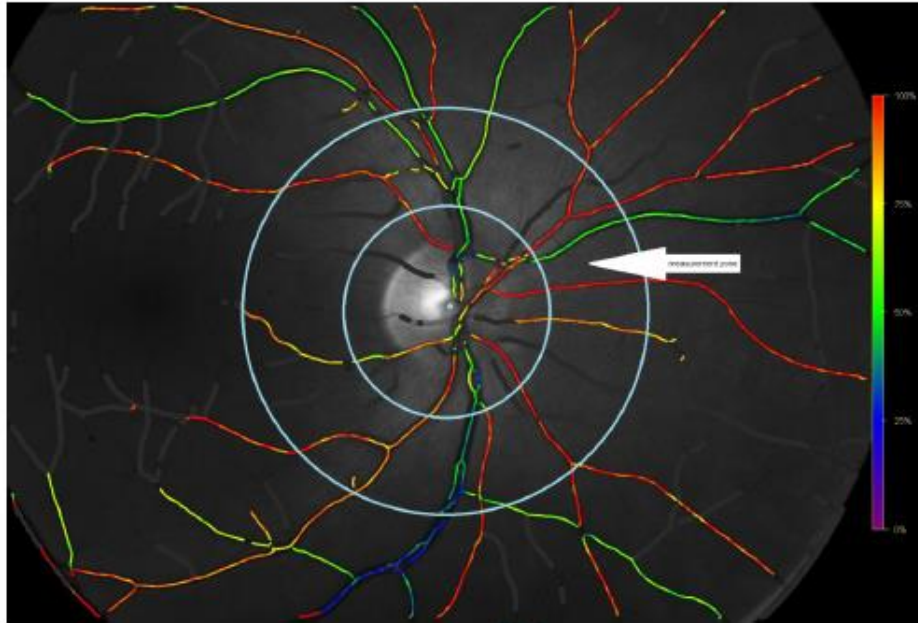


Figure 1 legend

The measurement zone was marked by two circles concentric with the optic disc, with diameters of 1.5 times and 3 times the optic disc (measurement zone is marked with arrow). In the measurement zone, oxygen saturation was measured in all retinal arterioles and venules, with measuring restricted to above 8 pixels of the vessel width.

Figure 2. Summary box plots of changes in oximetry and optical coherence tomography values

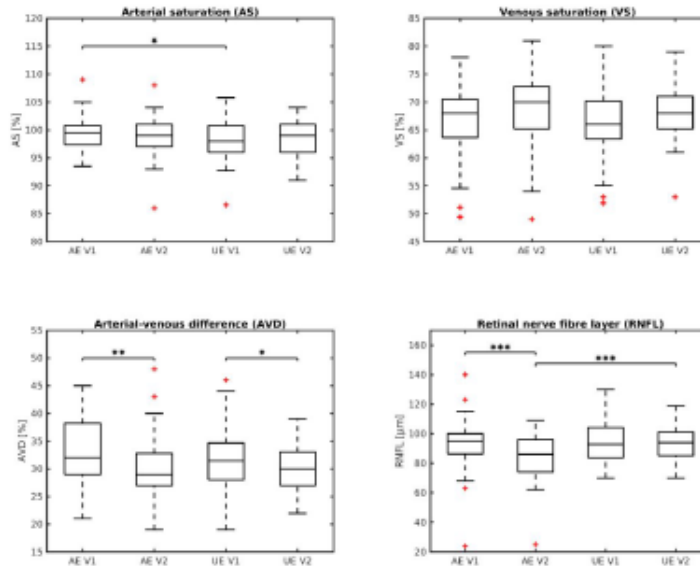


Figure 2 legend

Figure shows summary box plots of changes in retinal saturation values (AS – arterial saturation, VS – venous saturation, AVD – arterial-venous difference) and the retinal nerve fibre layer (RNFL) in the affected eye (AE) and the unaffected eye (UE) at baseline visit (V1) and six-month follow-up (V2). Thick horizontal lines indicate medians, boxes indicate interquartile range, whiskers indicate extreme values, and red plus signs stand for outliers. Asterisks and brackets indicate significant differences between variables or time-points, * stands for $p \leq 0.05$, ** for $p \leq 0.01$. AS was significantly increased in the AE compared to UE at V1 ($p = 0.03$), AVD significantly decreased after six months in both eyes (for AE: $p = 0.004$; for UE: $p = 0.04$). Significant loss of RNFL was observed in the AE at V2, compared both to V1 ($p = 0.0002$) and to the UE ($p = 0.0002$).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 3. Correlation between oximetry and optical coherence tomography values

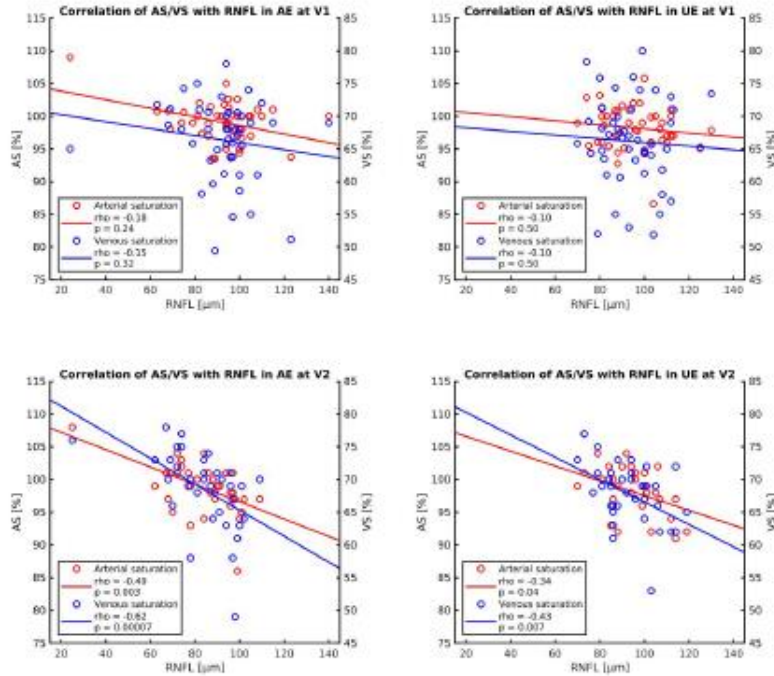


Figure 3 legend

Figure shows scatter plots displaying correlation between saturation values and retinal nerve fibre layer (RNFL) thickness, red colour represents AS, blue colour VS, remaining conventions see Fig. 1. No significant correlation was observed at V1, whereas a negative correlation between the RNFL and both AS ($\rho = -0.480$, $p < 0.05$, Spearman's rank correlation coefficient) and VS ($\rho = -0.620$, $p < 0.05$) emerged at V2.

Table 1. Demographic data

	All
N (CIS/RRMS)	50 (29/21)
Age [years median (range, IQR)]	37.0 (20.1-57.7, 13.6)
Gender (m/f)	32/18
EDSS at onset [median (range, IQR)]	1.5 (0.0-5.0, 1.0)
Duration of ON [months median (range, IQR)]	1 (0-3, 1)

Table shows descriptive statistics of the demographic data (number of subjects per diagnosis at Visit 1; age at Visit 1 in years; gender; Expanded Disability Status Scale (EDSS) score; and duration of optic neuritis (ON) at Visit 1 in months), including median, range, inter-quartile range (IQR). Further abbreviations: CIS – clinically isolated syndrome, f – females, m – males, RRMS – relapsing-remitting multiple sclerosis.

Table 2. Oximetry and optical coherence tomography values

	Median	Range	IQR	Median	Range	IQR	p
AS (%)	AE			UE			AE v. UE
V1	99.5	93.5-109.0	3.4	98.0	86.6-105.8	4.8	0.03
V2	99.0	86.0-108.0	4.0	99.0	91.0-104.0	5.0	0.29
p	0.56			0.95			
VS (%)	AE			UE			AE v. UE
V1	68.0	49.4-78.0	6.9	66.0	51.9-80.0	6.8	0.87
V2	70.0	49.0-81.0	7.5	68.0	53.0-79.0	5.8	0.24
p	0.05			0.08			
A-V diff (%)	AE			UE			AE v. UE
V1	32.0	21.0-45.0	9.2	31.4	19.0-46.0	6.7	0.09
V2	29.0	19.0-48.0	5.8	30.0	22.0-39.0	6.0	0.37
p	0.004			0.04			
Artery thickness (px)	AE			UE			AE v. UE
V1	13.4	7.4-17.5	3.3	12.8	8.1-15.9	3.5	N/A
V2	13.2	8.3-17.2	3.2	12.5	7.8-17.1	2.7	N/A
p	0.23			0.99			
Vein thickness (px)	AE			UE			AE v. UE
V1	18.1	12.4-24.9	3.9	17.5	12.9-22.2	3.3	N/A
V2	18.2	12.9-22.5	4.8	17.9	12.9-23.6	3.8	N/A
p	0.30			0.44			
Image quality	AE			UE			AE v. UE
V1	8	6-10	2	8	7-10	1	0.87
V2	8	6-10	2	8	7-10	1	0.69
p	0.63			1.00			
RNFL (μm)	AE			UE			AE v. UE
V1	95.0	24.0-140.0	13.8	93.0	70.0-130.0	20.5	0.69
V2	86.0	25.0-109.0	22.0	94.0	70.0-119.0	15.8	0.0002
p	0.0002			0.56			

Table shows descriptive statistics of the investigated parameters (retinal nerve fibre layer [RNFL] in μm ; retinal arterial saturation [AS] in %; retinal venous saturation [VS] in %; and arterio-venous difference [A-V difference] in %), and quality assessment parameters

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

(artery and vein thickness in pixels [px], retinal oximetry image quality on a scale 1-10 [1 is the worst, 10 is the best]), including median, range, inter-quartile range (IQR), number of patients with the available data and statistical test p values (Wilcoxon signed-rank test), with significant values in bold red font. Further abbreviations: N/A – not available; V1 – baseline visit; V2 – follow-up visit after six months.

For Peer Review



Tereza Svrčinová <tsvrcinova@gmail.com>

Acta Ophthalmologica - ACTA-19-08-1070.R2

Einar Stefansson <onbehalf@manuscriptcentral.com>

18. dubna 2020 15:17

Odpovědět-komu: estefans@hi.is

Komu: sin.martin@seznam.cz

Kopie: sveinnha@hi.is, tsvrcinova@gmail.com, pavel.hok@gmail.com, irenapost@gmx.de, DornakTomas@seznam.cz, michalus@email.cz, petrahaluzova@seznam.cz, janmaresh@seznam.cz, petr.kanovsky@fnol.cz, sin.martin@seznam.cz

18-Apr-2020

ACTA-19-08-1070.R2

Original Article

Changes in Oxygen saturation and the retinal nerve fibre layer in patients with optic neuritis associated with multiple sclerosis in a six-month follow-up

Dear Martin

We have the pleasure to inform you that your manuscript has been accepted for publication in Acta Ophthalmologica.

You will receive an email prompting you to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) you will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper. If the OnlineOpen option is not selected, the corresponding author will be presented with the Copyright Transfer Agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs:

http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp .

If your article includes colour figure(s), you are required to complete and return a colour work agreement form. The form can also be downloaded from the Journal homepage, www.actaophthalmologica.com and should be returned to Customer Services (OPI). For further information please refer to the Author Guidelines online. The mailing address is:

Customer Services (OPI)
John Wiley & Sons Ltd, European Distribution Centre
New Era Estate
Oldlands Way
Bognor Regis
West Sussex
PO22 9NQ "

If you subscribe to Acta, you will not be charged for colour illustrations but still need to complete and send the form.

Thank you very much for submitting your work to Acta Ophthalmologica.

Sincerely
Einar
Chief Editor
Acta Ophthalmologica

P.S. – You can help your research get the attention it deserves! Check out Wiley's free Promotion Guide for best-practice recommendations for promoting your work at www.wileyauthors.com/eeo/guide.

<https://mail.google.com/mail/u/0?ik=c948ae858e&view=pt&search=all&permmsgid=...> 20.4.2020