

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



Měření vrstvy nervových vláken sítnice u pacientů s Alzheimerovou chorobou

Současné možnosti oftalmologa v diagnostice Alzheimerovy choroby

Zdeněk Kasl

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program *Oční lékařství*

Hradec Králové

2016

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Oční lékařství na Oční klinice Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: As. MUDr. Zdeněk Kasl, Oční klinika LF v Plzni UK v Praze a FN Plzeň

Školitel: Prof. MUDr. Naďa Jirásková, Ph.D., FEBO, Oční klinika LF v Hradci Králové
UK v Praze a FN Hradec Králové

Školitel konzultant: Doc. MUDr. Renata Říčařová, CSc., FEBO, Oční klinika LF v Plzni
UK v Praze a FN Plzeň

Oponenti: prof. MUDr. Pavel Těšínský, DrSc., Oční klinika LF v Plzni UK v Praze a FN Plzeň
Doc. MUDr. Šárka Skorkovská, CSc., Oční klinika Neovize

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR dne
v od hod.
(bude doplněno po vyhlášení termínu, místa a času)

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof. MUDr. Naďa Jirásková, Ph.D., FEBO
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Oční lékařství
Garant studijního programu

Obsah

Souhrn	2
Summary	2
Úvod do problematiky.....	4
Cíle dizertační práce.....	7
Soubor a metodika.....	8
Výsledky.....	12
Diskuze.....	16
Závěry.....	20
Použitá literatura	21
Přehled publikační činnosti autora	24
Původní vědecké publikace v časopisech s IF	24
Ostatní publikace v časopisech s IF	24
Původní vědecké práce v časopisech bez IF	24
Ostatní publikace v časopisech bez IF	24
Přednášky, plakátová sdělení na odborných setkáních	25

Souhrn

Alzheimerova choroba (ACH) je nejčastější příčinou syndromu demence a mírné kognitivní poruchy (MCI). Nejspolehlivěji je možné diagnózu ACH zachytit pomocí takzvaných biomarkerů průkazem změny metabolismu mozku pozitronovou emisní tomografií (PET), změnami v mozkomíšním moku nebo struktury mozku magnetickou rezonancí (MRI). Tyto metody jsou finančně nákladné, organizačně a časově náročné a pro pacienta často zatěžující. Z těchto důvodů se hledají alternativní přístupy vhodné pro časnou diagnostiku ACH. Jednou z možností může být zhodnocení tloušťky vrstvy nervových vláken sítnice (RNFL), která je dobře přístupná vyšetření přes optický aparát oka.

Cílem naší práce je prezentovat základy současných znalostí o Alzheimerově chorobě se zaměřením na souvislosti ACH s očním nálezem. V další části práce pak představíme měření vrstvy nervových vláken sítnice pomocí optické koherenční tomografie (OCT) jako potenciální diagnostickou metodu při screeningu pacientů s ACH a prezentovat výsledky naměřené na našem souboru.

Soubor obsahoval 24 pacientů s ACH, respektive 48 změřených očí a 10 pacientů s mírným kognitivním deficitem, respektive 19 změřených očí. Do kontrolního souboru bylo zařazeno 26 osob, respektive 51 změřených očí. Všichni pacienti podstoupili komplexní oční vyšetření včetně vyšetření sítnice v arteficiální mydriáze a byla u nich změřena tloušťka vrstvy nervových vláken sítnice v oblasti cirkulárně kolem papily zřakového nervu pomocí OCT.

Námi zvolená metodika a získané výsledky potvrzují výhody vyšetření sítnice jako snadno proveditelnou, časově přiměřenou a pro pacienta nezatěžující možnost. Mezi hodnotami tloušťky RNFL studovaných souborů a kontrolním souborem jsme neprokázali statisticky signifikantní rozdíl v žádném peripapilárním kvadrantu sítnice. Výsledky našeho měření přispívají do diskuse o přínosu této metodiky v diagnostice ACH, kdy předchozí studie přinesly nekonzistentní výsledky a lišily se použitou metodikou i charakteristikami zvolených souborů. Je třeba dalších studií, které by analyzovaly přínosnost OCT v diagnostice ACH s výhledem výhodnosti aplikace této metodiky v klinické praxi.

Summary

Retinal nerve fiber layer measurement in patients with Alzheimer's disease

The current ophthalmologist's possibilities in diagnostics of Alzheimer's disease

Alzheimer disease (AD) is the most common cause of dementia syndrome and mild cognitive impairment. To enroll the disease most securely there are used so called biomarkers using evidence of changed brain metabolism by positron emission tomography (PET) and in cerebrospinal fluid or the brain's structure magnetic resonance imaging (MRI). These methods are expensive, organisationally and temporally challenging and burdening for the patients. According to that reasons we are still seeking for alternative attitudes suitable for early diagnosis. The evaluation of thickness of retinal nerve fiber layer (RNFL) which is well accessible to examination through optical apparatus of the eye could be one of the options. The aim of our work was to present current knowledges about Alzheimer's disease targeting relations of Alzheimer's disease and an ophthalmological finding. In the next part of this paper we introduce the retinal nerve fiber layer measurement by optical coherence tomography (OCT) as a potential diagnostics method by screening of patients with Alzheimer's disease and to present our results measured in our cohort of patients. The studied cohort consisted of 24 AD patients with the mean age 74 years \pm 8 years/ 11 man and 13 women, respectively 48 measured eyes and 10 MCI patients with the mean age 72 years \pm 8 years/, respectively 19 eyes. The control cohort included 26 patients 12 men and 14 women with the mean age 71 years \pm 7 years /, respectively 51 eyes. All the patients underwent detail ophtalmological checkup with fundus examination in artificial mydriasis and RNFL measurement in the area circular around the optic nerve head using OCT. This procedure and obtained results confirmed the advantages of retinal examination as a easily, feasible, temporary favourable and unburdening method for the patients. The results of our measurement contribute to discussion about the benefit of this procedure in AD diagnostics. Previous works brought inkonsistent results and they differed in used procedures and characteristic of selected cohorts. There is a need of another studies which will analyze utility of OCT in AD diagnostics with the aspect of convenience of this aplication into clinical practise.

Úvod do problematiky:

Světová populace neustále stárne a se zvyšujícím se dosaženým věkem dochází k nárůstu incidence degenerativních chorob. Sem také řadíme choroby neurodegenerativní. Nejčastější z nich je ACH. Je to progresivní, ireverzibilní, neurodegenerativní choroba charakterizovaná ukládáním amyloidu beta v mozku s následným vznikem neuritických plaků, které postupně vedou k demenci (1). Toto onemocnění mozku postihuje zejména kognitivní funkce, chování a soběstačnost pacientů. Jedná se o nejčastější příčinu syndromu demence, kterou v současnosti trpí celosvětově asi 35 milionů osob. Kolem roku 2030 se v souvislosti se stárnutím populace očekává dvojnásobný a v roce 2050 až čtyřnásobný nárůst počtu postižených.

Alzheimerova choroba je také vedoucí příčinou invalidity a morbidit (2). Výše uvedená alarmující čísla potvrzují nutnost dalšího výzkumu příčin a souvislostí v oblasti degenerativních chorob. Alzheimerova choroba se stala vzhledem k dramatickému vzestupu incidence rostoucí hrozbou zdraví lidské populace a stává se také závažným socioekonomickým problémem světového zdravotnictví. O to více žádoucí se stává hledání nových diagnostických metod, které by pomohly toto onemocnění včas rozpoznat.

Existuje více forem ACH. Z hlediska progresu choroby lze ACH dělit na preklinickou ACH (3), mírný kognitivní deficit (MCI) (4) a demenci (5).

Podle nejnovějších poznatků patofyziologické změny mozku předcházejí příznaky demence o 10-15 let. Proto byla navržena diagnostická jednotka preklinické ACH. K potvrzení preklinické ACH je nutná přítomnost biomarkeru: genetický rizikový faktor jako gen APO E 4, průkaz amyloidu při skenování mozku, volumetrická analýza hippokampu nebo hladiny Tau proteinu nebo amyloidu v mozkomíšním moku. Preklinická ACH pokrývá pacienty od zcela asymptomatických až po ty s nenápadnou kognitivní symptomatologií nedosahující míry MCI.

Podle kritérií z roku 2011 se onemocnění ACH může klinicky projevit již v takzvaném prodromálním stádiu, které klinicky odpovídá syndromu MCI (6). Diagnóza MCI způsobené ACH se vztahuje k období symptomatického predementního stádia ACH. Mírný kognitivní deficit může být diagnostikován ve chvíli, kdy je porucha kognitivních funkcí pozorovatelná a demonstrovatelná při

kognitivních testech. Kognitivní funkce ale nejsou zhoršené natolik, aby znatelně omezovaly pacienta v běžných denních aktivitách. Diagnóza MCI při ACH vychází zejména z posouzení kognitivních a funkčních kritérií (7, 8).

Posledním vývojovým stádiem ACH je demence. Syndrom demence lze definovat jako stav, kdy v důsledku chronicky progredujícího onemocnění mozku dochází k poklesu kognitivních funkcí do té míry, že je narušena soběstačnost a sociální fungování nemocného, a to po dobu trvající minimálně 6 měsíců (9).

Tak, jako je histopatologický nález v mozku při ACH typický ztrátou neuronů, tvorbou neurofibrilárních vřetének, neuronálních plaků a granulovakuolární degenerací (10), nese známky postižení při ACH také sítnice. Sítnici a její strukturu při onemocnění ACH histopatologicky popsal poprvé Hinton a prokázal ztrátu gangliových buněk sítnice pacientů s ACH (11). Dle Blanksové, která pokračovala v práci Hintona, nastávají změny v centrální i periferní sítnici. Při morfometrické analýze počtu neuronů ve vrstvě gangliových buněk centrální sítnice byla u pacientů s ACH prokázána ztráta 25 % neuronů ve srovnání s kontrolním souborem. K největšímu poklesu v neuronální hustotě v centrální sítnici až o 43 % dochází v samém centru foveální krajiny od středu do 0,5 mm. Změny v buněčné struktuře sítnice nenastávají pouze v centrální sítnici. Od střední periferie, kde je úbytek nejmarkantnější v horním a dolním kvadrantu a dosahuje 40-49 %, se úbytek zvyšuje a v periferní sítnici je nejvýraznější v dolním kvadrantu kde dosahuje 50-59 %.

Změny zrakového aparátu u pacientů s ACH byly objeveny v průběhu celé zrakové dráhy a provázejí pokles zrakových funkcí. Z provedených studií je patrné, že existují souvislosti mezi ACH a degenerativními očními chorobami jako je věkem podmíněná makulární degenerace, glaukom a katarakta.

Chování nervových buněk sítnice je velmi podobné chování nervových buněk v mozku. Předpokládáme, že patofyziologický proces poškození neuronů při neurodegenerativních chorobách mozku se bude podobat procesům na sítnici.

Z výše uvedených faktů pramení myšlenka sledovat některé choroby mozku prostřednictvím lidského oka (12). Vzhledem k tomu považujeme za přínosné studovat patologické procesy mozku hledáním korelátu poškození nervové tkáně na strukturách sítnice.

V současnosti se možnosti sledování a měření očních struktur zásadně posunuly díky používání OCT. Tato metoda používá k zobrazení struktur odrazu dostatečně širokého spektra nízkokoherenčního záření delších vlnových délek v rozsahu blízkého infračerveného záření od tkání. Optická koherenční tomografie je dnes v oftalmologii rutinně využívána v diagnostice chorob vitreoretinálního rozhraní, lézí centrální sítnice, u chorob zrakového nervu včetně glaukomu a také v diagnostice na předním segmentu oka.

U pacientů s ACH byla prokázána ztráta neuronů a je předpokládáno ztenčení RNFL způsobené úbytkem nervových vláken. Některé studie založené na měření tloušťky RNFL u ACH přinesly negativní (13, 14) a jiné pozitivní nálezy (15, 16, 17, 18, 19, 20). Celkově zatím nelze výsledky považovat za konzistentní.

Cíle dizertační práce:

1. Přispět k objasnění souvislosti ACH s očním nálezem, upozornit na potenciální možnosti oftalmologického vyšetření v diagnostice ACH a zejména objektivně zhodnotit současné možnosti využití OCT v diagnostice ACH.
2. Demonstrovat použití OCT v diagnostice ACH na našem souboru a prezentovat výsledky naší práce.
3. V diskuzi se zaměřit na srovnání našich výsledků s ostatními autory, popsat možné oblasti chybování a nastínit eventuální vize a perspektivy další oftalmologické diagnostiky ACH.
4. Zmínit přínosy práce na téma Alzheimerovy choroby pro očního lékaře a jejich přesah do klinické praxe.

Soubor a metodika:

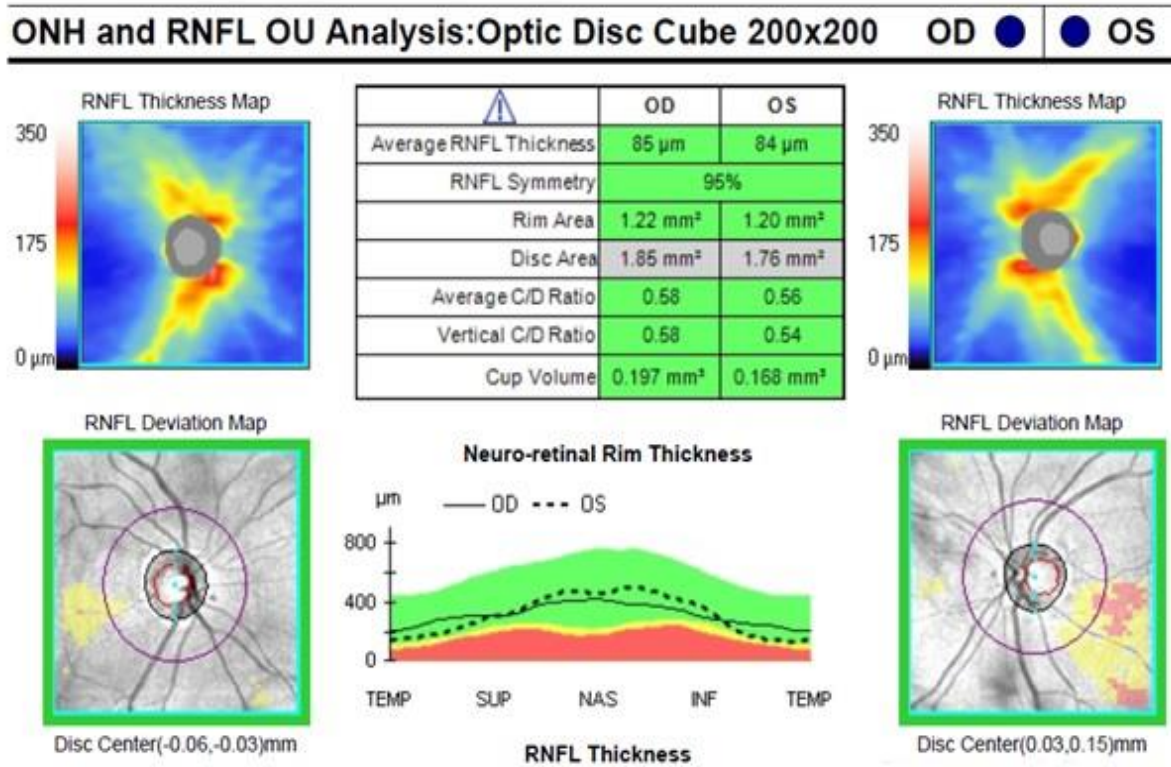
Soubor byl tvořen 24 pacienty s ACH s průměrným věkem 74 let/ \pm 8 let /, z toho 11 mužů a 13 žen, respektive 48 změřených očí /MMSE (Mini-Mental State Examination) 21 \pm 3/ a 10 pacienty s MCI s průměrným věkem 72 let / \pm 8 let/, z toho 5 mužů a 5 žen, respektive 19 změřených očí /MMSE 28 \pm 1/. Pacienti s MCI byli vybráni podle Petersenových kritérií (21) a pacienti s ACH byli diagnostikováni dle NINCDS-ADRDA kritérií (5). Diagnóza byla podpořena nálezy na MRI (byly vyloučeny rozsáhlejší cévní změny nebo strukturální patologie svědčící pro jinou možnou etiologii). MRI jako biomarker k hodnocení atrofie nebo jiné metabolické markery využity nebyly. Pacienti s MCI absolvovali vyšetření neuropsychologickou baterií, všichni pacienti pak laboratorní testy (5). Do skupiny s MCI byli zařazeni pacienti s amnestickou MCI (6). Skupina měla rovněž vyšetřenou MRI, podrobné neuropsychologické vyšetření a část z ní i likvor se stanovením biomarkerů (22). Všichni pacienti byli vyšetřeni testem MMSE. Pacienti byli pečlivě vybráni a požádáni o spolupráci při vyšetření v Poradně pro poruchy kognitivních funkcí na Neurologické klinice FN Motol a podepsali informovaný souhlas. Do kontrolního souboru bylo zařazeno 26 osob, z toho 12 mužů a 14 žen s průměrným věkem 71 / \pm 7/, respektive 51 změřených očí /MMSE 30/. Byl tvořen doprovázejícími osobami pacientů s ACH a pacienty vyšetřenými na oční ambulanci FN Plzeň, na které se nevztahovalo žádné z vylučujících kritérií. Lichý počet změřených očí v souboru pacientů s MCI a v kontrolním souboru byl v obou případech způsoben nemožností změřit jedno z očí. V obou případech šlo o pacienty s anamnézou poranění jednoho oka. Vyloučeni byli pacienti s kataraktou, léčeným glaukomem nebo podezřením na glaukom, s neuropatií zrakového nervu, ischemickými lézemi sítnice, známkami věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD), anamnézou operace oka vyjma katarakty, se stavem po těžkých poraněních očí v anamnéze, s posttraumatickými nebo dystrofickými lézemi na rohovce, refrakční vadou větší než + 3 a – 5 sférických dioptrií a astigmatismem větším než 2 dioptrie. Vyloučili jsme také pacienty s diabetes mellitus. Pacientům byl vyšetřen na štěrbinové lampě přední segment oka včetně zornicových reakcí. V arteficiální mydriáze navozené aplikací kapek Unitropic

/Tropikamid/ do spojivkového vaku byla vyštřena čočka, sklivec a sítnice. Posléze bylo provedeno měření tloušťky RNFL na OCT.

Tloušťka RNFL byla měřena pomocí spektrální OCT Cirrus firmy Carl Zeiss (Carl Zeiss Meditec, CZM) s maximálním rozlišením 5 mikrometrů a skenovací rychlostí 27 000 A-skenů za sekundu standardním skenem o průměru 3,4 mm provedeným cirkulárně kolem terče zrakového nervu v módu RNFL /obrázek 1,2/ u pacientů s diagnostikovanou ACH a MCI. Měřena byla průměrná hodnota tloušťky RNFL a hodnoty tloušťky RNFL v jednotlivých peripapilárních kvadrantech sítnice označených jako H - horní, D - dolní, N- nasální, T-temporální.

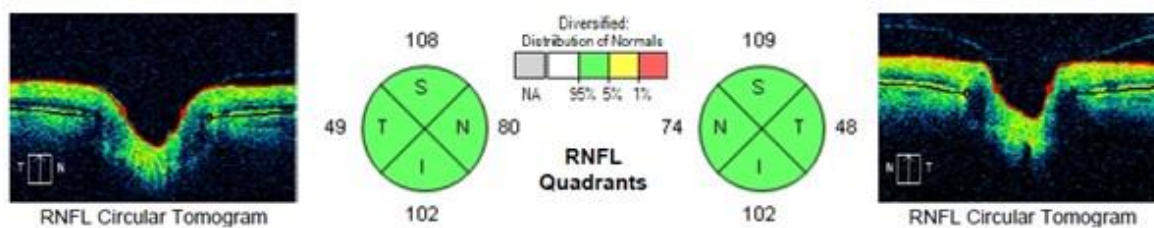
Naměřená data byla hodnocena metodami deskriptivní statistiky. Normalita dat byla ověřena Shapiro-Wilkovým testem a k porovnání jednotlivých skupin byl použit nepárový T-test, analýza variace (ANOVA) a v případě jiného než normálního rozložení dat ANOVA on Ranks. Všechny testy byly provedeny na 5% hladině významnosti. Ke statistickému zpracování byl použit software SigmaPlot (Systat Software).

Obrázek 1 - Grafické zobrazení sítnice při měření RNFL pomocí OCT



Fialová kružnice o průměru 3,4 mm na obrázku dole označuje místo měření tloušťky RNFL na sítnici cirkulárně kolem terče zrakového nervu.

Obrázek 2 – Grafické znázornění výsledků měření RNFL v jednotlivých kvadrantech kolem terče zrakového nervu na sítnici.



V kruzích na obrázku jsou znázorněny jednotlivé kvadranty

S - horní /v tabulce H/ I - dolní /v tabulce D/ T - temporální N – nasální
 a číselné hodnoty měření RNFL u jednoho z pacientů

Výsledky:

Pacienti při vyšetření dobře spolupracovali a rozuměli zadaným pokynům. Vlastní vyšetření na OCT přístroji v závislosti na spolupráci pacienta trvalo jen několik minut a dařilo se provést i u pacientů s demencí při ACH s relativně nízkým MMSE (21+-3). Pacienti ho všichni zvládli a během vyšetření po krátké instruktáži zaujali správnou polohu. Tuto polohu s hlavou položenou v opěrce brady na přístroji dobře udrželi během celého procesu skenování. Dobře také fixovali na grafickou značku v přístroji. Dobrá fixace značky je nutná k provedení kvalitních skenů sítnice. Kvalita získaných skenů byla u pacientů s demencí při ACH srovnatelná s kontrolním souborem. Také spolupráce s pacienty byla vzhledem k rychlosti provedení vyšetření velmi dobrá. Vlastní získání skenů na OCT Cirrus trvalo u pacientů s demencí při ACH stejně jako u kontrolního souboru jen několik desítek vteřin. Demonstrovali jsme praktičnost vyšetření u pacientů s demencí s různě pokročilým stádiem, a proto OCT hodnotíme jako pro pacienty nezatěžující a snadno proveditelnou metodu.

Mezi hodnotami tloušťky RNFL studovaných souborů a kontrolním souborem jsme neprokázali statisticky signifikantní rozdíl v žádném peripapilárním kvadrantu sítnice. Výsledky jsou podrobně uvedeny v tabulce 1.

Korelace ztenčení RNFL s věkem byla zjištěna jen u RNFL - H v celém souboru, uvažujeme-li jednotlivé skupiny samostatně, korelace nebyla prokázána - tabulka 2.

V měřených souborech nebyly zjištěny rozdíly tloušťky RNFL mezi pohlavími - tabulka 3.

Tabulka 1 - naměřené hodnoty tloušťky RNFL v jednotlivých souborech

	Alzheimer	MCI	Kontroly	
věk [roky]	75 ± 8	72 ± 8	71 ± 7	NS
muži / ženy	11 / 13	5 / 5	12 / 14	NS
MMSE [body]	^A21 ± 3	^A28 ± 1	30	^A p < 0,0001
změřených očí	48	19	51	-
RNFL průměr	88 ± 10μm	90 ± 12μm	90 ± 10μm	^B NS
H	109 ± 16μm	115 ± 17μm	112 ± 14μm	^B NS
D	112 ± 16μm	112 ± 22μm	113 ± 17μm	^B NS
N	69 ± 12μm	69 ± 13μm	72 ± 10μm	^C p = 0,08
T	62 ± 11μm	64 ± 10μm	65 ± 13μm	^C NS

NS: není statisticky významný rozdíl

MMSE: Mini Mental State Exam

A: nepárový T-test

B: ANOVA

C: ANOVA on Ranks (distribuce dat nebyla normální)

H: horní kvadrant

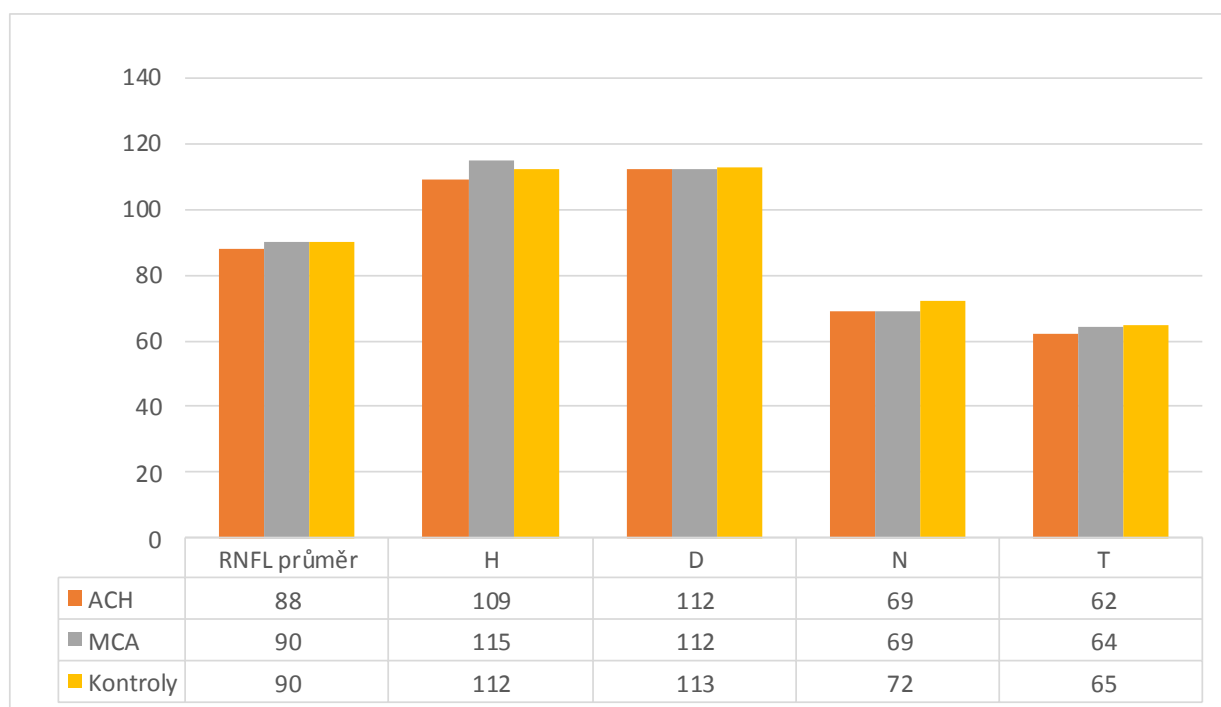
D: dolní kvadrant

N: nasální kvadrant

T: temporální kvadrant

Data uvedena ve formě aritmetický průměr ± směrodatná odchylka.

Graf 1 - naměřené hodnoty tloušťky RNFL v jednotlivých souborech



**Tabulka 2 - korelace tloušťky RNFL s věkem
(v jednotlivých kvadrantech napříč všemi skupinami)**

H	R = -0,23; p = 0,01
D	NS
N	NS
T	NS

NS: není statisticky významný rozdíl
Pearsonův korelační koeficient

Tabulka 3 - RNFL dle pohlaví v jednotlivých souborech

	Alzheimer	MCI	Kontroly	
Muži	89 ± 6μm	86 ± 6μm	90 ± 10μm	NS
Ženy	88 ± 11μm	94 ± 15μm	91 ± 10μm	NS

NS: není statisticky významný rozdíl
ANOVA on Ranks

Tabulka 4

Výsledky jednotlivých prací, které měřily RNFL u ACH.

Autor		Gharbiya	Gao	Kirbas	Kesler	Parisi	Berisha	Iseri	Kergoat	
OCT		SD	SD	SD	TD	TD	TD	TD	SLP	
Soubor	ACH	21	25	40	30	17	9	14	30	
	Kontroly	21	21	40	24	14	8	15	30	
Věk	ACH	73.1± 6.9	74.72± 1.39	69.3± 4.9	73.7± 9.9	70.4± 6.1	74.3± 3.3	70.1± 9.7	72±1.3	
	Kontroly	70.3± 7.3	72.05± 1.02	68.9± 5.1	70.9± 9.2	nez.	74.3± 5.8	65.1± 9.8	72.1± 1.3	
MMSE	ACH	22.2± 1.7	19.24± 0.64	nez.	23.6± 4.3	16.4± 2.4	23.8± 5.1	18.5± 6.3	21.6± 1.06	
	Kontroly	28.2± 1.5	28.57± 0.25	nez.	nez.	nez.	29.5± 0.5	29.4± 0.6	nez.	
RNFL	ACH	∅	96.8± 6.9	85.99 ±1.9	65±6.2	84.7± 10.6	59.5± 16.7	85.5± 7.4	87.5± 23.8	66.2± 2.2
		Kontroly	95.9± 8.5	98.6± 1.67	75±3.8	94.3± 11.3	99.9± 16.7	93.8± 10.4	113.2± 6.7	62.0± 2.5
	ACH	H	114.9 ±13.8	106.1± 3.68	76±6.7	99.9± 18.0	72.1± 21.4	92.2± 21.6	112.64 ±35.32	76.8± 2.87
		D	126.9± 12.7	108.64± 2.77	106± 11.5	110.1± 19.1	77.9± 26.4	117.0± 15.3	103.10 ±33.64	74.3± 2.59
		T	72.6± 14.9	63.14± 2.08	74±6.7	61.7± 10.9	37.9± 17.6	67.0± 15.0	64.92± 17.70	42.1± 2.13
		N	74.9± 11.5	66.16± 1.77	75±2.8	66.8± 14.5	50.4± 23.2	65.7± 15.1	63.57± 19.09	50.1± 1.87
	Kontroly	H	116.3± 14.5	122.25± 2.95	105± 4.8	110.0± 16.7	104.6± 12.1	113.6± 10.8	137.16 ±16.48	69.9± 2.83
		D	124.7± 13.6	127.59± 2.72	108± 8.7	127.0± 15.5	116.2± 9.9	128.1± 11.4	141.56 ±19.09	70.7± 3.18
		T	69.8± 13.9	74.6± 2.11	77±7.3	67.8± 15.1	85.6± 8.2	69.5± 11.1	72.30± 16.42	39.4± 2.00
		N	73.7± 12.2	69.71± 1.55	76±2.7	76.4± 21.8	93.4± 13.7	64.1± 7.3	96.00± 34.39	49.4± 2.27
	Statisticky významný rozdíl		ne	ano	ano	ano	ano	ano	ano	ne

SLP - skenovací laserová polarimetrie

OCT - optická koherenční tomografie

TD - time domain,

SD - spectral domain

nez. - nezměřeno

Diskuze:

Demonstrovali jsme praktičnost vyšetření u pacientů s různě pokročilým stádiem ACH. Námi naměřené výsledky neprokázaly statisticky signifikantní ztenčení RNFL v žádném peripapilárním kvadrantu sítnice. Naše nálezy jsou tak v souladu se studii Gharbiya a Kergoata (13, 14) a zároveň v rozporu se studii Gua, Kirbase, Keslera, Parisiho, Berishy a Iseriho (15, 16, 17, 18, 19, 20) uvedenými přehledně v tabulce 4. Tyto studie se však liší použitou metodikou a definicí souboru. Zásadní rozdíly v uvedených publikacích jsou ve velikosti souborů od 9 do 40 respektive kontrolních souborů od 8 do 40 jedinců. Autoři také použili různé typy vyšetřovacích přístrojů. Mezi OCT použitými ve studiích převládalo dnes již překonané OCT Time domainového typu, které pracuje pomaleji a není tak přesné jako spektrální OCT. Kergoat používal k měření RNFL laserovou skenovací polarimetrii (14).

Zásadním faktorem, který je třeba zohlednit v hodnocení výsledků je možnost výskytu počátečního neodhaleného stadia ACH mezi jedinci kontrolního souboru. Podle nových diagnostických kritérií (3, 5, 6) je chápána ACH jako kontinuum od preklinického, přes prodromální až po stádium demence. Akumulace amyloidu beta v mozku a další změny, předcházejí rozvoji prvních klinických příznaků až o 10-15 let. Je třeba diskutovat možnost, že kontrolní soubor pacientů v této ale i v ostatních citovaných pracích mohl obsahovat pacienty s preklinickou ACH, jejichž sítnice už mohla být postižena. Možnost, že kontrolní soubor obsahoval jak opravdu zdravé, tak i preklinicky postižené, nebo dokonce prodromálním stádiem postižené jedince by teoreticky vysvětlovala heterogenitu výsledků, jejich absolutní hodnoty a zejména pak i nález v této práci. Heterogenitu výsledků mohla také ovlivnit skutečnost, že u pacientů se syndromem demence nebo MCI nelze vyloučit, že někteří jedinci neměli v mozku alzheimerskou patologii přítomnu, neboť nebyly provedeny metabolické biomarkery.

Sdělení o ztenčení vrstvy RNFL a funkčních poruchách sítnice u pacientů s ACH předchází práce Hintona, který jako první prokázal u pacientů s ACH v histopatologickém nálezu ztrátu gangliových buněk v sítnici a degeneraci optického nervu (11). Tyto histologické nálezy na sítnici byly potvrzeny publikacemi Blanksové (23, 24, 25), ale ve své práci je nepotvrdil Curcio (26).

Podnětem k další diskuzi jsou nehomogenní číselné hodnoty výsledků jednotlivých sdělení. V některých pracích je průměrná naměřená hodnota vrstvy nervových vláken u pacientů s ACH vyšší než hodnota tloušťky vrstvy nervových vláken u kontrolního souboru jiné publikace. Rozptyl naměřených hodnot v jednotlivých publikacích je zásadní. Tento fenomén lze jistě částečně vysvětlit nejen nestejnomyšlností studovaných souborů s různě vyvinutou ACH /MMSE v rozmezí od 16,4 do 23,8 – tabulka 4/, ale také použitím různých typů měřících přístrojů. Absolutní hodnoty naměřené různými modely OCT se mohou značně lišit a nejsou tak mezi jednotlivými pracemi konzistentní (27, 28). Cirrus firmy Carl Zeiss patří společně se Spectralis firmy Heidelberg mezi přístroje, které měří spíše nižší hodnoty oproti vyšším hodnotám měřenými jinými OCT (27, 29). V práci Kirbase jsou průměrné hodnoty tloušťky RNFL nižší než nejnižší naměřená hodnota v jednotlivých kvadrantech (16). To upozorňuje na možné chyby při zpracování dat.

V Parisiho sdělení je u pacientů s ACH zmiňováno signifikantní snížení RNFL ve všech kvadrantech, což ostatní práce nepotvrdily (18). V měření Paqueta byl prokázán pokles průměrné tloušťky RNFL peripapilárně proti kontrolnímu souboru. Byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi měřeními u pacientů s MCI a mírnou formou ACH oproti pacientům s pokročilou formou ACH (30). Kesler upozorňuje na signifikantní ztenčení RNFL u pacientů s ACH i MCI pouze v dolním kvadrantu zatímco ztenčení v horním kvadrantu změřil pouze u pacientů s ACH nikoliv u pacientů s MCI (17). V jedné z posledních publikovaných prací na toto téma uvádí Kromer ztenčení RNFL pouze v horním nasálním peripapilárním sektoru sítnice (31).

Ve sdělení Gharbiya, kde byla použita spektrální OCT, nebylo ztenčení RNFL u pacientů s ACH naměřeno v žádném peripapilárním kvadrantu.

Kergoat který používal k měření laserovou skenovací polarimetrií žádný rozdíl mezi RNFL pacientů s ACH a kontrolním souborem nenaměřil (14).

Je třeba upozornit na značnou nejednotnost výsledků publikací zabývajících se touto problematikou s nutností ověření těchto tezí na větším souboru pacientů. V běžné praxi zatím lze považovat měření RNFL za doplňující vyšetření s možným potenciálem informovat o eventuálním neurodegenerativním onemocnění. OCT se stalo bezpochyby zásadním pomocníkem v práci

oftalmologů a neurologů některých subspecializací. Některé morfologické změny na sítnici jsou dnes díky OCT snadno měřitelné in vivo. Měření vrstvy nervových vláken je jednou z možností využití tohoto přístroje u chorob, kde lze s rozvojem choroby očekávat ztenčení této vrstvy. Musíme ale stále myslet na další možné důvody ztenčení vrstvy nervových vláken. Nejde pouze o glaukom, diabetickou retinopatii či věkem podmíněnou makulární degeneraci. Mohou se vyskytnout jiné proběhlé či probíhající choroby sítnice a zrakového nervu, které vrstvu RNFL souběžně ovlivňují. Již byly sledovány soubory pacientů trpící migrénami, Parkinsonovou chorobou nebo schizofrenií (32, 33, 34). I u nich byl prokázán úbytek RNFL. Tento fakt je třeba zohlednit. Zásadní je také individualita tloušťky RNFL mezi jednotlivci (35). Úbytek této vrstvy je pak také spojen s přibývajícím věkem. S narůstajícím věkem není úbytek RNFL konstantní (29). Dále je třeba si uvědomit, že výsledky jednotlivých prací jsou výstupy z několika typů OCT od různých výrobců. Liší se nejenom typy ale i generace použitých přístrojů a srovnatelnost výsledků je proto velmi omezená. Doposud neexistují jednotné standardy absolutních hodnot pro měření struktur sítnice pomocí OCT. Některé hodnoty vznikají uměle na základě empirických představ jako například stanovení průměrné hodnoty tloušťky vrstvy nervových vláken u atrofie terče zrakového nervu, která byla v publikaci Pula stanovena na 75 mikrometrů (36). Ohledně absolutních čísel při stanovení tloušťky a objemu jednotlivých struktur sítnice musíme také zmínit, že měříme-li jednotlivé struktury pomocí dalších přístrojů, které mají podobnou funkci, ale měří je na jiném principu, můžeme dosáhnout značně odlišných číselných hodnot. Mezi takové přístroje se řadí skenovací laserová polarimetrie (SLP) (37).

Předmětem další diskuze je budoucí zaměření se na struktury, kde očekáváme konzistentnější a přesvědčivější výsledky. Histopatologicky byly markantnější změny ve strukturách sítnice prokázány v oblasti makuly a v periférii sítnice (32, 33). Snížení objemu makuly u ACH a MCI oproti kontrolnímu souboru publikoval Gao (15). Garcia-Martinová uvádí signifikantní snížení totálního objemu makuly u pacientů s ACH (38). Ascaso naměřil zmenšení makulárního objemu u ACH proti kontrolám, ale u pacientů s MCI jako první publikoval zvětšení objemu makuly nad objem u kontrol. Tento fakt vysvětluje

pravděpodobným zánětem a/nebo glyózou v makule v počínajících stádiích ACH (39).

Slibným se také zdá měření choriodey. Signifikantní ztenčení této vrstvy u 21 pacientů s ACH v porovnání s kontrolním souborem prokázal Gharbyia (13). V této oblasti ale zatím nejsou toho času publikovány další práce, které by nález potvrdily.

Závěry:

V naší práci jsme prokázali, že OCT je vzhledem k nenáročnosti vyšetření a minimální zátěži pro pacienta praktickou diagnostickou metodou. U pacientů s ACH a MCI jsme nepotvrdili statisticky signifikantně ztenčenou tloušťku RNFL v žádném kvadrantu sítnice v oblasti kolem terče zrakového nervu. I přes nejednotné výsledky měření peripapilární RNFL ve výše citovaných pracích jsme přesvědčeni o tom, že sítnice je slibným místem pro další výzkum neurodegenerativních chorob. Rozdíl nebyl zjištěn, avšak přístupnost a dobrá proveditelnost vyšetření sítnice přináší možnost vyšetřovat v blízké budoucnosti pomocí lepších přístrojů, na lépe definovaných populacích pacientů. Konkrétní výsledky naší práce za námi popsanych podmínek však vhodnost vyšetření v rutinní klinické praxi neprokázaly. Přínosem v dalším poznání bude také sledování jiných lokalit sítnice k ověření souvislostí očního nálezu s onemocněním mozku.

Je třeba dalších jak průřezových tak longitudinálních studií s použitím OCT, které by se zaměřily zejména na limity a podrobné definování sledovaných patientských souborů.

Za důležitou považujeme také volbu tématu této práce. Degenerativní choroby se stávají ve stárnoucí populaci lidstva stále aktuálnější problematikou. Tento trend stále více nutí k výzkumu v oblasti chorob, které se stávají nejen hrozbou pro stárnoucí pacienty, ale také socioekonomickým problémem s rizikem způsobení kolapsu světového zdravotnictví během následujících desítek let. To v oboru oftalmologie potvrzuje i exponenciálně rostoucí problematika péče o pacienty s VPMD. Proto je dnes podíl na poznávání a léčbě degenerativních chorob nevyhnutelným úkolem.

Naši studii na pacientech s ACH vnímáme jako vstupní přiblížení k problematice, která je v běžné rutinní oftalmologické praxi málo známá a zatím nedostatečně fakty podložená. Hledání oftalmologického korelátu, který by dokázal na ACH co nejdříve upozornit, považujeme za výzvu do dalších let práce.

Použitá literatura

1. **Awasthi M, Singh S, Pandey VP, Dwivedi UN.** Alzheimer's disease: An overview of amyloid beta dependent pathogenesis and its therapeutic implications along with in silico approaches emphasizing the role of natural products. *J Neurol Sci.* 2016;15;361:256-71.
2. **Alzheimer's Association.** 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2015;11(3):332-84.
3. **Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM et al.** Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:280-92.
4. **Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH.** The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-9.
5. **McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH.** The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263-9.
6. **Albert MS.** Changes in cognition. *Neurobiol Aging.* 2011;32 Suppl 1:58-63.
7. **Petersen RC, Smith G, Waring S, Ivnik R, Tangalos E, Kokmen E, et al.** Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56:303-8.
8. **Petersen RC.** Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004; 256(3):183-94.
9. **Hudeček D, Sheardová K, Hort J.** Demence v klinické praxi v roce 2011. <http://zdravi.e15.cz>.
10. **Khachaturian ZS.** Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch. Neurol* 1985; 42:1097-1105.
11. **Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA.** Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 1986;315(8):485-7.
12. **Guo L, Duggan J, Cordeiro MF.** Alzheimer's disease and retinal neurodegeneration. *Curr Alzheimer Res.* 2010;7(1):3-14.
13. **Gharbiya M, Trebbastoni A, Parisi F, Manganiello S, Cruciani F, D'Antonio F et al.** Choroidal thinning as a new finding in Alzheimer's disease: evidence from enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography. *Alzheimers Dis.* 2014;40(4):907-17.

14. **Kergoat H, Kergoat MJ, Justino L, Chertkow H, Robillard A, Bergman H.** An evaluation of the retinal nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry in individuals with dementia of the Alzheimer type. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79(2):187-91.
15. **Gao L, Liu Y, Li X, Bai Q, Liu P.** Abnormal retinal nerve fiber layer thickness and macula lutea in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015;60:162-7.
16. **Kirbas S, Turkyilmaz K, Anlar O, Tufekci A, Durmus M.** Retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol.* 2013;33(1):58-61.
17. **Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Naftaliev E, Neudorfer M.** Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113(7):523-6.
18. **Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F.** Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(10):1860-7.
19. **Berisha F, Fekete GT, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL.** Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:2285-9.
20. **Iseri PK, Altinas O, Tokay T, Yüksel N.** Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol.* 2006;26(1):18-24.
21. **Petersen RC.** Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004;256(3):183-94.
22. **Hort J, Glosova L, Vyhnalek M, Bojar M, Skoda D, Hladikova M.** Tau protein a beta amyloid v likvoru u Alzheimerovy choroby. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(1):30–36.
23. **Blanks JC, Torigoe Y, Hinton DR, Blanks RH.** Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina. *Neurobiol Aging.* 1996;17(3):377-84.
24. **Blanks JC, Schmidt SY, Torigoe Y, Porrello KV, Hinton DR, Blanks RH.** Retinal pathology in Alzheimer's disease. II. Regional neuron loss and glial changes in GCL. *Neurobiol Aging.* 1996;17(3):385-95.
25. **Blanks JC, Hinton DR, Sadun AA, Miller CA.** Retinal ganglion cell degeneration in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 1989;501(2):364-72.
26. **Curcio CA, Drucker DN.** Retinal ganglion cells in Alzheimer's disease and aging. *Ann Neurol.* 1993;33:248-57.
27. **Pakravan M, Pakbin M, Aghazadehamiri M, Yazdani S, Yaseri M.** Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measurement by 2 different spectral domain optical coherence tomography machines. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23(3):289-95.

28. **Pierro L, Gagliardi M, Iuliano L, Ambrosi A, Bandello F.** Retinal nerve fiber layer thickness reproducibility using seven different OCT instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(9):5912-20.
29. **Kierman DF, Hariprasad SM.** Normative Databases in SD-OCT: A status report a comprehensive look at the evolution of OCT software design and database development. *Retinal physician* 2010;1.
30. **Paquet C, Boissonnot M, Roger F, Dighiero P, Gil R, Hugon J.** Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2007;420(2):97-9.
31. **Kromer R, Serbecic N, Hausner L, Froelich L, Aboul-Enein F, Beutelspacher SC.** Detection of Retinal Nerve Fiber Layer Defects in Alzheimer's Disease Using SD-OCT. *Front Psychiatry.* 2014;5:22.
32. **Kirbas S, Tufekci A, Turkyilmaz K, Kirbas A, Oner V, Durmus M.** Evaluation of the retinal changes in patients with chronic migraine. *Acta Neurol Belg.* 2013;113(2):167-72.
33. **Bodis-Wollner I.** Foveal vision is impaired in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(1):1-14.
34. **Chu EM, Kolappan M, Barnes TR, Joyce EM, Ron MA.** A window into the brain: an in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography. *Psychiatry Res.* 2012;203(1):89-94.
35. **Hong SW, Ahn MD, Kang SH, Im SK.** Analysis of peripapillary retinal nerve fiber distribution in normal young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:3515-3523.
36. **Pula JH, Kattah JC, Wang H, Marshall J, Eggenberger ER.** Ability of a neuro-ophthalmologist to estimate nerve fiber layer thickness. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1477-1481.
37. **Schallenberg M, Dekowski D, Kremmer S, Selbach JM, Steuhl KP.** Spectralis-OCT, GDxVCC and GDxECC in assessing retinal nerve fiber layer (RNFL) in glaucomatous patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(5):1343-1353.
38. **Garcia-Martin ES, Rojas B, Ramirez AI, de Hoz R, Salazar JJ, Yubero R, Gil P5, Triviño A, Ramirez JM.** Macular thickness as a potential biomarker of mild Alzheimer's disease. *Ophthalmology.* 2014;121(5):1149-1151.
39. **Ascaso FJ, Cruz N, Modrego PJ, Lopez-Anton R, Santabárbara J, Pascual LF, Lobo A, Cristóbal JA.** Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. *J Neurol.* 2014;261(8):1522-30.

Přehled publikační činnosti autora

Původní vědecké publikace v časopisech s IF

Měření vrstvy nervových vláken sítnice u pacientů s Alzheimerovou chorobou

Kasl Z., Rusňák Š., Jirásková N., Rozsival P., Krčma M., Laczó J., Vyhnálek M., Hort J.

Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie (IF...0,365)...přijato do tisku

Ostatní publikace v časopisech s IF

Použití optické koherenční tomografie v oboru roztroušené sklerózy

Matušková V., Lízrová-Preiningerová J., Vysloužilová D., Michalec M., Kasl Z., Vlková E.

Cesk Slov Neurol N 2016; 79/112(1): 33-40. (IF...0,365)

Původní vědecké práce v časopisech bez IF

Současné možnosti oftalmologické diagnostiky a spolupráce oftalmologa s neurologem u pacientů s idiopatickou intrakraniální hypertenzí

Zdeněk Kasl, Štěpán Rusňák, Veronika Matušková, Marek Peterka, Petr Sobotka, Nad'a Jirásková

Česká a slovenská oftalmologie...přijato do tisku

Grafická vyšetření orbity v diferenciální diagnóze a sledování vývoje endokrinní orbitopatie

Kasl Z., Janoušková K., Krčma M, Dvořáková E., Baxa J.

Plzeňský lékařský sborník...přijato do tisku

Ostatní publikace v časopisech bez IF

Záněty očnice odontogenní etiologie

Hauer L., Kasl Z., Hrušák D., Hostička L., Andrlé P., Tupý R.

LKS. 2014, roč. 24, č. 2, s. 34-40. ISSN: 1210-3381.

Přednášky, plakátová sdělení na odborných setkáních

Sjezd České oftalmologické společnosti 2015 Hradec Králové - Visual snow syndrom - přednáška

Sjezd České oftalmologické společnosti 2013 Brno - Extrabulbární malignity očníce u dospělých pacientů - přednáška

Sjezd České oftalmologické společnosti 2013 Brno – OCT u neurooftalmologických diagnóz - přednáška

Pražský oční festival 2014 - Lymfom ? - přednáška

Pražský oční festival 2015 - Papaly, popily, papily - přednáška

Zlínský oční festival 2015 - Konec dobrý, všechno dobré - přednáška

Jihočeské Timrovy dny 2015 - Myositida ano nebo ne - přednáška

Jihočeské Timrovy dny 2014 - Fraktury spodiny očníce - přednáška

Futurum ophthalmologicum 2012 – Použití OCT v neurooftalmologii

Sjezd zájemců o zobrazovací techniky - 2014 - Český Krumlov - OCT...jak dobývá svět - přednáška

Sjezd zájemců o zobrazovací techniky - 2015 - Český Krumlov - OCT ...jak pokračujeme - přednáška

Strakonický seminář 2013 - Endokrinní orbitopatie...krok za krokem před Novým rokem - přednáška

Neurologicko-Oftalmologické fórum 2016 - Plzeň - Vzájemné porozumění mezi oftalmologem a neurologem ve jménu lepší péče o pacienta - přednáška

Večery spolku lékařů 2008-2015 - pravidelné přednášky

Sjezd Evropské oftalmologické společnosti 2011 - Geneva - Thyroid associated orbithopathy - plakátové sdělení

Sjezd České oftalmologické společnosti 2014 - Praha - Grafická vyšetření orbity v diferenciální diagnóze a sledování vývoje endokrinní orbitopatie - plakátové sdělení