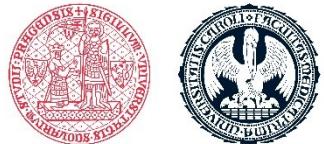


**Univerzita Karlova**  
**1. lékařská fakulta**  
Autoreferát disertační práce



**UNIVERZITA KARLOVA**  
1. lékařská fakulta

Optická koherenční tomografie u roztroušené sklerózy

Optical coherence tomography in multiple sclerosis

**MUDr. Jana Lízrová Preiningerová**

2018

**Doktorské studijní programy v biomedicíně**  
*Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky*

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Školicí pracoviště: Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

Školitel: prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.

Konzultant (byl-li): -

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlízení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

OBSAH	3
Abstrakt v českém a anglickém jazyce	4
ÚVOD	
1 Roztroušená skleróza	6
2 Zánět očního nervu	6
3 Oko, okno do CNS	7
4 Optická koherenční tomografie	
4.1 Princip OCT	7
4.2 OCT a neuritis optiku u RS	8
4.3 OCT a neuritis optiku u M. Devic	8
4.4 OCT a neurodegenerativní změny u RS	9
4.5 OCT jako nástroj pochopení sítnicových změn u RS	9
CÍLE A HYPOTÉZY	10
5 Cíl I.: Zavedení metodiky a standardu kvality OCT u RS	11
5.1 Manuál OCT v neurologii	11
5.1.1 Diskuze k zavedené metodice	15
5.2 Manuál hodnocení kvality skenů OSCAR IB kritéria	15
5.2.1 Diskuze OSCAR-IB kritérií a jejich užití v praxi	16
6 Cíl II.: Prediktivní hodnota OCT u RS	17
6.1 Hypotéza	17
6.2 Metody	17
6.3 Výsledky	18
6.4 Diskuze	20
7 Cíl III. Dlouhodobé následky zánětu očního nervu u RS	20
7.1 Hypotéza	21
7.2 Metody	21
7.3 Výsledky	22
7.4 Diskuze	24
8 Cíl IV. OCT jako nástroj diferenciální diagnózy u RS a NMO	25
8.1 Hypotéza	25
8.2 Metody	25
8.3 Výsledky	26
8.4 Diskuze	27
9 Cíl V. OCT jako nástroj monitorace nežádoucích účinků léků	29
9.1 Cíl	30
9.2 Metodika – kazuistika	30
9.3 Výsledky	31
9.4 Diskuze	32
ZÁVĚR	33
CITOVARÁ LITERATURA	35
Souhrn prací autorky	36

## ABSTRAKT

Spektrálně doménová optická koherenční tomografie (SD-OCT) je neinvazivní zobrazovací metoda, která na základě analýzy infračerveného paprsku odraženého od vrstev tkáně umožnuje detailní zobrazení vrstev sítnice. Nervové buňky sítnice pochází z neuroektodermu a odráží se v nich proto pomalu progredující změny související s neurodegenerací CNS, i akutní poškození nervových struktur následkem zánětu očního nervu. Tato práce v první části uvádí zobrazovací protokol a standardy kvality snímků pro použití SD-OCT v oboru roztroušené sklerózy (RS). V další části představujeme

SD-OCT měření v roli biomarkeru progrese u RS. V multicentrické studii jsme ukázali, že již při jednom měření tloušťky peripapilární vrstvy retinálních nervových vláken (RNFL) napříč studovanou populací má tloušťka RNFL prognostickou hodnotu pro odhad rizika progrese EDSS v následujících pěti letech. Pacienti v nejnižším terciu tloušťky peripapilární RNFL měli 2x vyšší riziko progrese invalidity oproti pacientům zařazených do vyšších tercií RNFL. Druhá prezentovaná studie testovala, zda je anamnéza zánětu očního nervu (ON) u RS rizikovým faktorem pro míru degenerace RNFL v následujících letech. Studie potvrdila, že dlouhodobé změny tloušťky RNFL probíhají v očích po ON zcela stejně jako v očích bez anamnézy ON. To znamená, že v longitudinálních studiích můžeme považovat oči bez ON a oči po ON (mimo období prvních 6 měsíců akutních změn) z hlediska stárnutí za rovnocenné. Další část práce demonstriuje možné použití OCT v klinické praxi. V pilotní studii 10 pacientů s neuromyelitis optica (NMO) jsme ukázali specifický vzorec úbytku peripapilární RNFL po zánětu očního nervu u pacientů s NMO. Tento nález na OCT je signálem k důkladnému zvážení diferenciální diagnózy NMO versus RS. Zcela na konci prezentujeme ve formě kazuistiky použití SD-OCT jako nástroj monitorace rozvoje makulárního edému při léčbě fingolimodem.

Klíčová slova: optická koherenční tomografie, roztroušená skleróza, neuritida optiku, sítnice, fingolimod

## ABSTRACT

Spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT), a non-invasive imaging method, is based on an analysis of a near-infrared light deflected from tissue layers, that provides detailed images of retinal structures. Nerve cells of the retina, that originate from neuroectoderm, reflect neurodegeneration of the central nervous system (CNS), as well as acute damage of nerve structures caused by optic neuritis.

The dissertation first presents established imaging protocol and quality standards for SD-OCT imaging in multiple sclerosis (MS). In the following section we introduce SD-OCT as a biomarker in MS. In a multicentric cross-sectional study, we had shown, that a single time measurement of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) has a predictive value for a risk of disease progression in the next five years. Patients with a thickness of RNFL in the lowest tercile of the studied population had a relative risk of disease progression 2x higher than patients in the highest tercile. The second presented study tests whether the history of optic neuritis (ON) in MS is a risk factor for neurodegeneration of RNFL in later years. The study confirmed that long term changes of RNFL thickness in eyes post-ON and in eyes with no history of ON are not different. Therefore, we conclude that both, ON eyes and eyes with no history of ON, can be included in longitudinal studies (excluding the first six months of acute decline post ON) and considered equal. The next section demonstrates the use of SD-OCT in a clinical practice. In a pilot study of 10 patients with neuromyelitis optica (NMO), we have shown a loss of RNFL post ON in a pattern characteristic for NMO and how it differs from RNFL changes in MS-ON eyes. This finding gives a strong signal to carefully consider NMO in differential diagnosis. Finally, we present a case history of a patient with macular edema as a side effect of treatment with fingolimod, that documents utility of SD-OCT in monitoring development of macular edema in MS.

Key words: optical coherence tomography, multiple sclerosis, optic neuritis, retina, fingolimod.

## 1 Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které začíná typicky mezi 20 a 40 rokem a je charakterizováno značně variabilním průběhem příznaků. V patofyziologii RS se uplatňuje zánět, mediovaný T a B lymfocyty, s následnou demyelinizací, a proces neurodegenerace vedoucí k dalšímu axonální postižení. Ač jednoznačná příčina RS zůstává neobjasněna, je jisté, že funkční postižení (disabilita) je způsobeno jak fokálním, tak difuzním postižením tkáně CNS.

## 2 Zánět očního nervu

Přibližně u 20 % pacientů s RS je prvním klinickým příznakem zánět očního nervu (ON). Post-mortem studie poskytují svědectví o tom, že k postižení očního nervu dochází u více než 90 % pacientů s diagnózou RS (Ikuta and Zimmerman 1976, Toussaint, Perier et al. 1983). Velké množství údajů o průběhu a prognóze zánětu očního nervu pochází z rozsáhlé studie *Optic neuritis treatment trial* (ONTT) provedené v USA na přelomu 80. a 90. let (Beck, Cleary et al. 1992, Beck and Trobe 1995). Klinická prezentace ON je celkem typická. Pacienti přichází s příznakem snížení centrální zrakové ostrosti a bolestí za okem provokované pohybem bulbu (u 92 % pacientů v ONTT), která je vysvětlována napínáním pochev očního nervu zduřelého zánětem. V objektivním vyšetření postiženého oka nacházíme poruchu zorného pole na perimetru, snížení zrakové ostrosti, poruchu barvocitu, případně relativní aferentní pupilární defekt. V diferenciální diagnóze ztráty centrální zrakové ostrosti zvláště při nepřítomnosti bolesti za okem při pohybu bulbu je nutno zvážit nejen etiologii demyelinizační, ale i infekční a toxickou, případně Leberovu neuropatii optiku, arteritickou a non-arteritickou formu akutní přední ischemie n. opticus (AION), zadní formu ischemie n. opticus (PION), trombózu v. centralis retinae, centrální serozní retinopatií, amoci sítnice a jiné vzácnější etiologie. V každém případě patří kompletní vyšetření a potvrzení diagnózy zánětu očního nervu do rukou oftalmologa.

Při vyslovení podezření na zánět očního nervu autoimunitní etiologie je klíčová úzká spolupráce mezi neurologem a oftalmologem. ON může být prvním projevem roztroušené sklerózy, neuromyelitis optica nebo součástí chronického relabujícího zánětu očního nervu (CRION). V diagnostickém procesu ON je indikováno včasné provedení magnetické rezonance mozku k vyloučení známek demyelinizačních lézí a objektivního neurologického vyšetření k vyloučení objektivních známek diseminace postižení nervového systému.

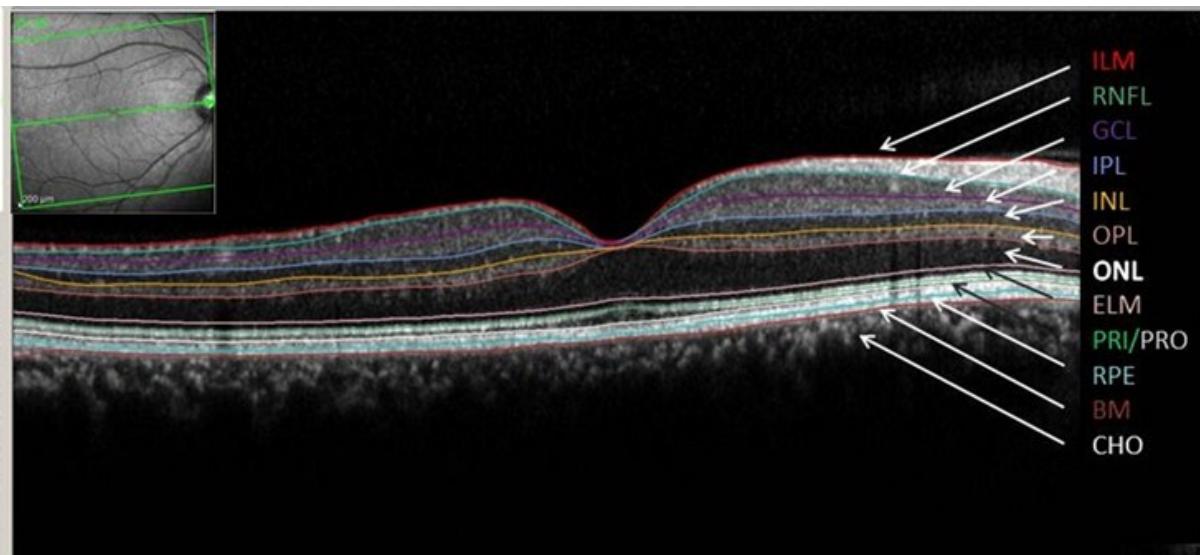
### 3 Oko, okno do CNS

#### 3.1 Embryonální vývoj struktur oka

Základy oka se vytvářejí již ve třetím týdnu nitroděložního vývoje a struktury sítnice jsou plně charakterizovány v sedmém měsíci. Senzorická část sítnice spolu s retinálním pigmentovým epitelem a očním nervem se vyvinula z neuroektodermu.

#### 3.2 Vrstvy sítnice

Díky rozdílné reflektivitě (odrazu světla) struktur sítnice, která je dána hustotou a uspořádáním membrán, organel, pigmentů a vláken, jsme schopni pomocí OCT vizualizovat jednotlivé vrstvy sítnice in-vivo (obr. 1). Vrstvy sítnice na OCT vysoce korelují s deseti vrstvami buněčných struktur sítnice, tak, jak jsou definovány na základě histologických nálezů a vzhledu sítnice pod mikroskopem (Němec, 2015).



Obr. 1 Lineární horizontální transfoveolární řez s vyznačením jednotlivých vrstev sítnice (Vnitřní limitující membrána – ILM, vrstva retinálních nervových vláken – RNFL, vrstva ganglionových buněk – GCL, vnitřní plexiformní vrstva – IPL, vnitřní jaderná vrstva (bipolární buňky) INL, zevní plexiformní vrstva - OPL, zevní jaderná vrstva (vnitřní část receptorů) - ONL, zevní limitující membrána - ELM, vnitřní a zevní segmenty receptorů - PRI/PRO, retinální pigmentový epitel - RPE, bazální membrána - BM, choroidea – CHO). Ve výřezu je znázorněna pozice řezu makulou pravého oka u normální kontroly. Zdroj: archiv autorky, provedeno na SD-OCT Spectralis.

### 4 Optická koherenční tomografie (OCT)

#### 4.1 Princip OCT

Optická koherenční tomografie (OCT) využívá podobně jako ultrasonografie principu odrazu vlnění od vrstev tkáně. Superluminiscenční dioda přístroje emituje světlo o určité vlnové délce (820-1050 nm dle typu přístroje), které prochází nebo se odráží od vrstev tkáně s různou

reflektivitou, a odražené vlnění je zachyceno detektorem. Obraz vrstev tkáně vzniká analýzou získaného signálu. SD-OCT vyhodnocuje spektrální modulaci světelného signálu odraženého z tkáně Michelsonovým interferometrem za použití Fourierovy transformace. Nástup generace tzv. spektrálně doménové optické koherenční tomografie (SD-OCT) znamenal velký kvalitativní skok v možnostech zobrazení sítnice.

#### 4.2 OCT a neuritis optiku u RS

Sítnice, odhalující unikátní vrstvu nemyelinizovaných axonů CNS (RNFL – retinal nerve fiber layer) a další struktury, se stala díky své přístupnosti pomocí OCT modelem míry postižení axonů u RS a novým teritoriem k hledání biomarkerů. Přední část zrakové dráhy odráží jak pomalu progredující změny související neurodegenerací, tak akutní poškození nervových struktur následkem zánětu očního nervu. První práci, která upozornila na tyto fenomeny, publikoval Parisi již v roce 1999.(Parisi, Manni et al. 1999)

Klinické známky zánětu očního nervu (ON) se objeví v průběhu RS až u 75 % pacientů. V roce 2006 Costello a kol. demonstrovali, že následkem ON dochází k poklesu tloušťky peripapilární RNFL (pRNFL) o 10 - 40 $\mu$ m. Úbytek pRNFL o 3,8  $\mu$ m odpovídá poklesu nízkokontrastní sensitivity o jeden řádek písmen na 2.5 % ETDRS Sloanově testu. Snížení vrstvy pRNFL pod 75 $\mu$ m koresponduje s poruchou zrakové funkce detekovatelné na perimetru. Dynamika změn na OCT ukazuje na velmi krátký interval, ve kterém je možno do ON terapeuticky zasáhnout a zabránit nevratné ztrátě neuroaxonálních struktur. Na počátku klinických příznaků ON, kdy se objevuje bolest za okem a snížení centrální zrakové ostrosti, nemusí být na očním pozadí ani při vyšetření OCT zřejmá žádná patologie. Pokud je zánět lokalizován těsně retrobulbárně či intraokulárně, je na OCT vyšetření v akutní fázi nejnápadnější edém ve vrstvě RNFL, který překrývá počátek zániku nervových vláken. 90 procent úbytku pRNFL je zjevných 2,4 měsíce po počátku ON. Poškození pRNFL je považováno za dokonané 6 měsíců po počátku příznaků ON. Segmentace vrstev sítnice na SD-OCT odhalila, že k nevratnému poškození vrstvy ganglionových buněk a vnitřní plexiformní vrstvy (GCL + IPL) dochází již 15+/- 5 dní po prvních příznacích ON (Sanchez-Dalmau, Martinez-Lapiscina et al. 2017).

#### 4.3 OCT a neuritis optiku u M. Devic

Zánět očního nervu může být prvním příznakem NMO i RS, avšak následky ON u NMO jsou mnohem závažnější. Neuromyelitis optica (NMO, Morbus Devic) byla dlouho považována za

závažnou formu RS. Krátce po objevu patogenních autoprotilátek v roce 2004 byla objasněna patogeneze NMO jako primární astrocytopatie, která vede za účasti autoprotilátek proti akvaporinu 4 a komplementové kaskády k destrukci tkáně, a NMO byla definována jako samostatná nosologická jednotka (Tan, Mao et al. 2016). Pouze včasné diagnózou a léčbou zacílenou proti produkci autoprotilátek je možno zabránit rozvoji nevratného poškození zraku a míšních funkcí u NMO.

Ztráta pRNFL po jedné episodě ON u NMO je o 25 µm větší než následky ON u RS. Ve studii autorů z John Hopkins University byla průměrná tloušťka pRNFL u NMO-ON očí kolem 63 mikronů a zraková ostrost v postiženém oku 20/60, zatímco následkem ON u RS došlo k poklesu pRNFL na 88 mikronů a zraková ostrost zůstala na 20/20 (Ratchford, Quigg et al. 2009).

#### 4.4 OCT a neurodegenerativní změny u RS

K poklesu tloušťky pRNFL dochází fyziologicky v rámci stárnutí, avšak u RS je tento proces akcelerovaný a míra poklesu pRNFL koreluje s délkou trvání RS a závažnosti neurologických příznaků. Meta analýza kros-sekčních studií TD-OCT u RS ukázala, že pRNFL v očích bez anamnézy ON u pacientů s RS je v průměru o 7 mikronů tenčí, než u normálních kontrol (Petzold, de Boer et al. 2010). Zavedení SD-OCT a rozvoj algoritmů segmentace vrstev sítnice umožnilo lepší pochopení neuroaxonální patologie u RS. Axonální postižení je přítomno již u pacientů v době prvních příznaků RS (klinicky izolovaný syndrom-CIS) a koreluje s atrofií šedé i bílé hmoty mozku (Ratchford, Saidha et al. 2013, Saidha, Sotirchos et al. 2013, Perez-Rico, Ayuso-Peralta et al. 2014).

#### 4.5 OCT jako nástroj pochopení sítnicových změn u RS

Úbytek RNFL a ganglionových buněk byl původně považován pouze za odraz poškození očního nervu akutním či subklinickým zánětem v rámci RS s následnou anterográdní a retrográdní degenerací axonu (Green, McQuaid et al. 2010). Patologické změny na sítnici jsou mnohem komplexnější. Segmentace vrstev sítnice prokázala, že úbytek GCL předchází tenčení RNFL a je lepším a časnějším měřítkem neuronální integrity ve zrakové dráze než RNFL samotné.(Ratchford, Saidha et al. 2013) Kromě změn v GCL a RNFL, jsou pozorovatelné změny i v hlubších vrstvách sítnice, ve vnitřní (INL) a vnější (ONL) nukleární vrstvě. Saidha a kol. upozornili na přítomnost atrofie INL u 40 % pacientů s RS a indikovali, že by se mohlo jednat o primární sítnicovou patologii u RS (Saidha, Syc et al. 2011).

## CÍLE A HYPOTÉZY

Práce se týká souboru pacientů sledovaných v Centru pro demyelinizační onemocnění VFN v Praze a možností použití optické koherenční tomografie k zobrazení změn sítnice souvisejících s roztroušenou sklerózou a přidruženými diagnózami.

Na počátku této práce v roce 2009 nebyla metodika OCT v neurologii v ČR k dispozici, a proto bylo prvním cílem její zavedení, vytvoření protokolu pro sledování pacientů s těmito diagnózami a zavedení standardu kvality dat pro další zpracování.

### **Viz Cíl I. Zavedení metodiky a standardu kvality OCT v neurologii**

Dále je práce složena ze 4 samostatných prací, z nichž dvě mají význam výzkumný (Cíl II a III) a další dvě demonstруjí možné použití OCT v klinické praxi (Cíl IV a V).

### **Cíl II. Prediktivní hodnota OCT u RS**

*Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study, Lancet Neurology 2016*

### **Cíl III. Dlouhodobé následky zánětu očního nervu u RS**

*Do eyes with and without optic neuritis in multiple sclerosis age equally? Neuropsychiatric disease and treatment, 2018*

### **Cíl IV. OCT jako nástroj diferenciální diagnózy u roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica.**

*Topography of axonal loss post ON in MS and NMO, AAN 2011*

### **Cíl V. OCT jako nástroj monitorace nežádoucích účinků fingolimodu:**

*Dynamika ústupu makulárního edému po vysazení fingolimodu sledovaná pomocí OCT, CSNS 2017*

Jednotlivé hypotézy a jejich zdůvodnění, metodika, výsledky a závěry jsou přiřazeny ke každému cíli.

## 5 Cíl I.: Zavedení metodiky a standardu kvality OCT u RS

V roce 2010 jsem začala uvádět do provozu v RS centru přístroj SD-OCT Spectralis získaný za pomocí Nadačního fondu IMPULS a dedikovaný k výzkumu OCT u pacientů s RS. V té době nebylo vyšetřování pacientů s RS či NMO pomocí OCT běžné ve světě ani u nás. OCT jako vyšetřovací metoda byla výhradně doménou oftalmologů. Nejen, že neexistoval doporučený protokol pro vyšetření OCT v neurologii, ale použití OCT u RS nebylo výrobci považováno za perspektivní, a proto pro tuto indikaci, na rozdíl například od glaukomu, nebyly vyvíjeny specifické nástroje a způsoby skenování.

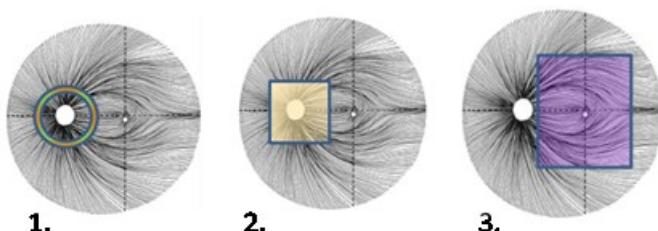
Při hledání správného protokolu bylo mým cílem splnění následujících podmínek:

- Zobrazit struktury oka důležité pro RS, NMO, ON, tj. papilu, makulu, PMB
- Maximalizovat kvalitu snímku , • Maximalizovat reprodukovatelnost
- Minimalizovat délku skenování a náročnost pro pacienta
- Zachovat proveditelnost v běžné klinické praxi mimo výzkumné podmínky
- Neokleštit protokol příliš, aby některé části sítnice neunikly zbytečně možnému explorativnímu výzkumu a vývoji oboru
- Pokud existuje více možností, jak získat stejné měření, přiklonit se k variantě kompatibilní s ostatními OCT centry

Výsledkem tohoto počátečního období práce s SD-OCT je OCT manuál popisující skenovací protokol vhodný pro implementaci napříč RS centry a standardy kvality.

### 5.1 Manuál OCT v neurologii

Protokol pro OCT vyšetření pacientů v RS centru se skládá z následujících skenů:



#### I. pRNFL-N – cirkulární sken okolí papily

Použití: Základní sken, který nelze vynechat.

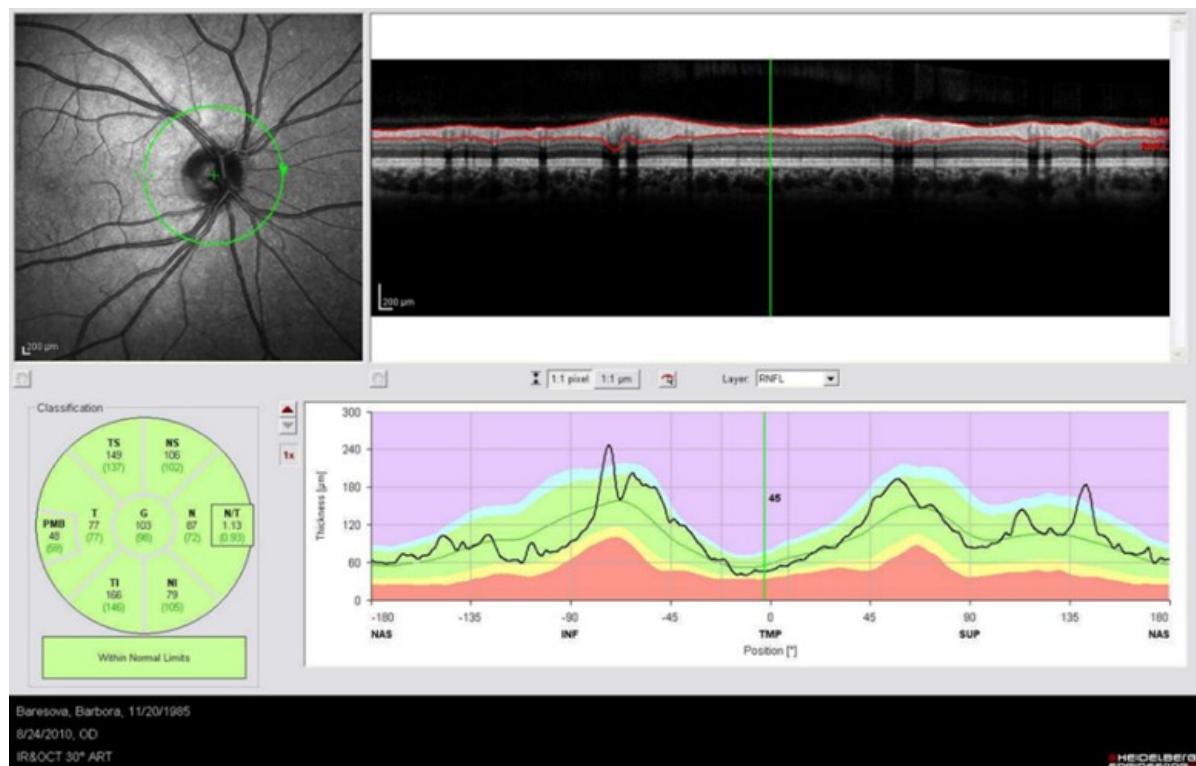
Technické parametry: Cirkulární sken o průměru 120 manuálně centrováný na střed papily očního nervu. Vysoké rozlišení, ART=100, fixační světlo umístěné nazálně. Cirkulární sken o průměru 120 je součástí základního nastavení SD-OCT přístrojů. Pro automatickou

segmentaci vrstvy RNFL je žádoucí získání skenu v co nejvyšší kvalitě, proto provádíme sken ve vysokém rozlišení a ART=100.

Provedení: Manuální centrace kruhu na střed papily je nejobtížnější částí provedení skenu.

Topografie sítnice v okolí papily, kde se sbíhají vlákna ganglionových buněk a vystupují z oka jako svazek očního nervu připomíná kráter, a proto má správné centrování kruhu velký vliv na výsledek vyšetření.

### Grafický výstup a interpretace RNFL-N



Obr.2 Panel A: Umístění masky pro cirkulární peripapilární sken na náhledovém snímku fundu (zelený kruh). Panel B: Rozvinutý řez sítnicí, na kterém je červeně ohraničena vrstva RNFL. Panel C: Tloušťka vrstvy RNFL je vyjádřena černou linií na barevném pozadí znázorňujícím normální hodnoty pro zadaný věk a pohlaví pacienta. Tloušťka RNFL je vyjádřena v percentilech: červeně < 1 %, žlutě 1-5 %, zeleně 5-95 %, modře 95-99 %, fialově > 99% normy. Panel D: Vyjádření průměrné tloušťky vrstvy RNFL v peripapilárních segmentech: T – temporální, TS – temporální horní, NS – nazální horní, N – nazální, NI – nazální spodní, TI – temporální spodní, PMB – papilomakulární svazek a v centru kruhu je umístěno RNFL G – průměrná tloušťka RNFL v peripapilárním skenu. V každém segmentu je černě změřená hodnota a zeleně normativní hodnota pro daný sken.

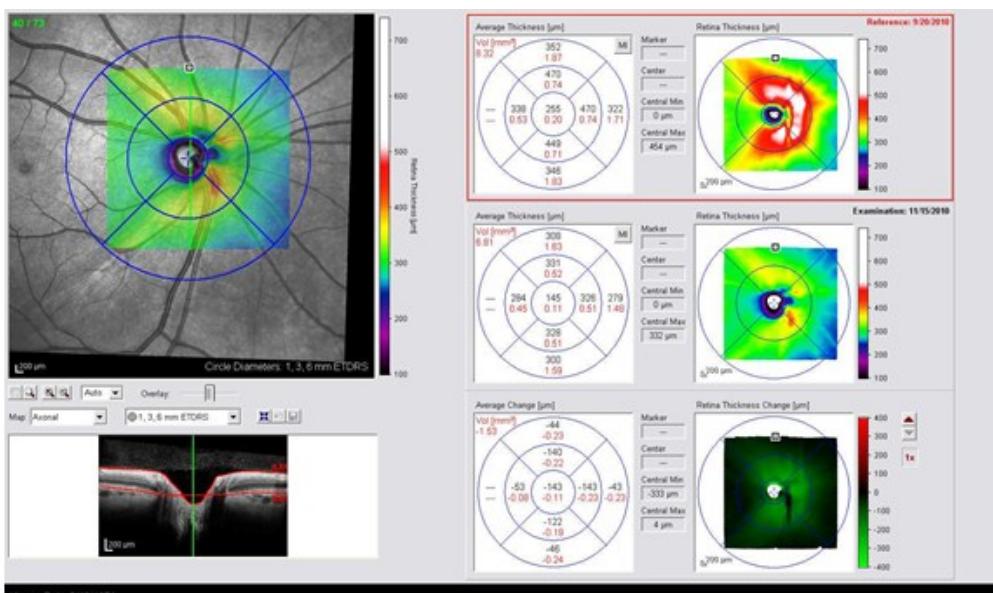
## II. ONH sken – objemový sken okolí papily

Použití: Doplňkový sken. Při vyšetření pacientů s RS lze i vynechat, pokud pro něj není specifický důvod, nebo pokud je pacient obtížně vyšetřitelný. V oftalmologii je analýza papily

zrakového nervu nedílnou součástí glaukomového protokolu a umožňuje komplexní sledování anatomických změn následkem glaukomu (Němec 2015). U RS je používán hlavně cirkulární sken RNFL.

Technické parametry: Fixační světlo je nastaveno nazálně. Série lineárních řezů je centrována na oblast papily v délce 150 x 150. Linie mohou být orientovány horizontálně či vertikálně. Pro běžné zobrazení topografie papily stačí 25 řezů s ART = 20 a nižší rozlišení skenů. Pokud je cílem zobrazit hlubší struktury v oblasti lamina cribrosa, je potřeba použít funkce EDI.

### Grafický výstup a interpretace:



Obr. 3 . Výstup ONH skenu provedeného opakovaně u pacienta se zánětem očního nervu a známkami edému papily (červeně ohraničené měření z 9/2010) a poté již bez známek edému papily (měření uprostřed z 11/2010). Dole vpravo je rozdílová mapa zvolených měření. Vlevo je náhledový snímek fundu v oblasti papily s barevně vyjádřenou mapou tloušťky sítnice (mezi bazální membránou a vnitřní limitující membránou). Vlevo dole je jeden z lineárních řezů papilou.

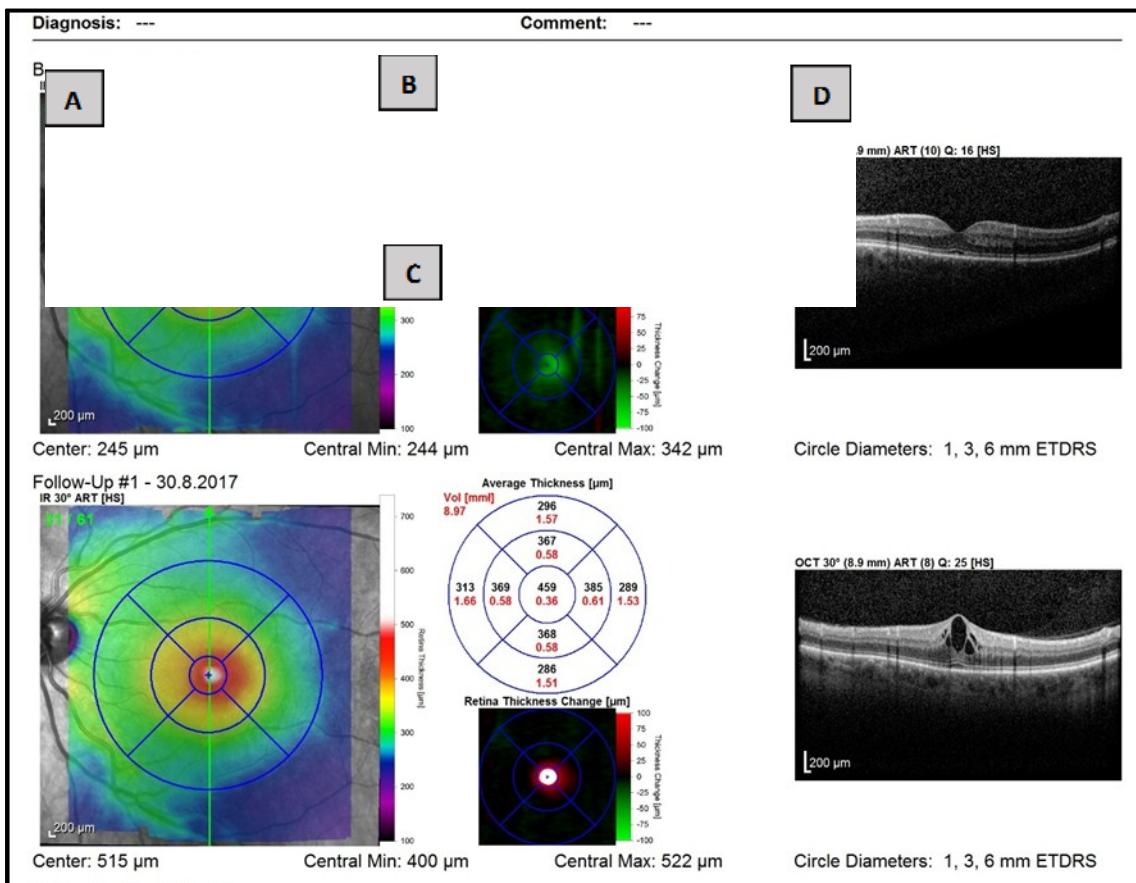
### III. PP-20 – objemový sken makuly

Použití: Základní sken k zobrazení makuly. Je vhodný jako skríningový sken již při prvním vyšetření ke zmapování případných očních patologií, k vyloučení makulárních patologií při změnách centrální zrakové ostrosti neodpovídajících anamnézou ON, a dále k vyloučení makulárního edému jako komplikace léčby fingolimodem.

Technické parametry: Nastavení skenu zadního pólu (PP 20- *posterior pole*) je k dispozici jako jedna z předvoleb u SD-OCT Spectralis. Rozlišení je možno nastavit jako nižší, pokud je potřeba zkrátit skenovací dobu, ale je doporučeno ponechat nastavení vyšší, aby bylo data možno použít k segmentaci vrstev (tato funkce je k dispozici jako dodatek k původnímu

softwaru). ART = 20. Ke spolehlivému získání obrazu z celé oblasti makuly jsme museli přejít od používání prosté makulární kostky ke skenu PP-20.

### Grafický výstup topografie makuly:



Obr. 4 Zobrazení makuly za použití skenu PP-20 a funkce follow up. Výstup obsahuje měření ze tří návštěv pacienta s makulárním edémem. Panel A: náhledový snímek makuly překrytý barevnou mapou tloušťky sítnice a umístěním masky ETDRS (modře). Panel B: Maska ETDRS s průměrnou tloušťkou v µm (černě) a průměrným objemem v mm<sup>3</sup> (červeně) v jednotlivých segmentech ETDRS masky. Panel C: rozdílová mapa mezi zvoleným základním vyšetřením a následujícím vyšetřením. Panel D: lineární řez makulou v místě označeném zelenou linií na náhledovém snímku.

K vyjádření tloušťky makuly jsou v OCT přístroji k dispozici různé „masky“ používané zejména v glaukomologii ohraňující oblasti zájmu, v nichž je tloušťka vyjádřena. V oboru RS se uplatňuje maska ETDRS (soustředné kružnice o průměru 1mm, 3mm a 6mm, v jejichž prostoru je vyjádřena průměrná tloušťka i objem sítnice mezi bazální membránou a vnitřní limitující membránou).

### 5.1.1. Diskuze k zavedené metodice

Přístroje různých výrobců mají různá nastavení, a proto je tento protokol platný pro přístroj Spectralis, na kterém byl vyvinut a používán. Cíle a principy OCT u RS však zůstávají stejné a většina přístrojů umožnuje manuální nastavení sekvencí.

Protokol dobře zachycuje oblast papily i makuly, které jsou klíčové pro obor RS a je proveditelný v běžné klinické praxi u populace pacientů s RS, ON, NMO. V tomto protokolu je v naší laboratoři vyšetřeno v průměru 800 RS pacientů ročně. Pokud jsou dodrženy standardy kvality skenů, jsou získaná data použitelná i pro výzkumné účely.

Správnost nastavení a kvalitu tohoto OCT protokolu jsme si ověřili při spolupráci v konsorciu IMSVISUAL. Longitudinální data získaná v tomto režimu mezi léty 2010 a 2015 byla kompatibilní s daty získanými v jiných centrech na světě a použita v retrospektivní multicentrické studii. Protokol nám neumožňuje studovat změny cévnatky, protože nezahrnuje sken s použitím funkce EDI.

Ačkoliv mohou data z vyšetření na OCT provedená v neurologické ambulanci výrazně usnadnit diagnostiku očních komplikací RS, k jejich interpretaci je nezbytná velmi úzká spolupráce s oftalmology a dodržování zásady, že OCT je v RS ambulanci stále ještě experimentální vyšetřovací metoda, která nenahrazuje vyšetření oftalmologem. Protokol v této podobě například neumožňuje sledování pacientů s podezřením na glaukom v takové kvalitě, jak by bylo prováděno v glaukomové ambulanci, a proto je nutné pacienty, kteří vyslovují dotazy na diagnózu glaukomu důsledně odkazovat na příslušné odborné ambulance.

## 5.2 Manuál hodnocení kvality skenů OSCAR IB kritéria

Čím více se naše požadavky na detaily měření blíží technickým limitům přístroje, tím vzrůstá i důležitost kvality měření. Následkem zánětu očního nervu dochází ke snížení tloušťky peripapilární vrstvy nervových vláken (pRNFL) o 19 mikrometrů. Tato změna tloušťky pRNFL byla dobře měřitelná i v ére time doménového OCT (TD-OCT). Při sledování neurodegenerativních procesů jsou naše nároky vyšší. Průměrná roční ztráta tloušťky peripapilární vrstvy retinálních nervových vláken (RNFL) u pacientů s RS byla přepočítána na 1-2 mikrony a u zdravých kontrol kolem 0,1 µm. S nástupem SD-OCT začalo být možné měřit v longitudinálních studiích i takto malé změny, ale jen za předpokladu, že maximalizujeme kvalitu získaných dat. Tak vznikla i potřeba definovat kritéria kvality OCT skenů. Formální kritéria kvality OCT skenů byla navržena v roce 2012 jako mezinárodní

konsensus investigátorů pracujících na OCT studiích u RS. Další sekce představuje jednotlivá kritéria, vysvětluje, jak ovlivňuje kvalitu skenů a navrhuje jejich český ekvivalent.

OSCAR- IB kritéria kvality OCT skenů v neurologii		
Kritérium kvality		Popis kritéria
	Název	
O	Obvious problem	Obecný problém Je zjevný problém se skenem, který není zahrnutý v dalších hodnotících kritériích a který činí sken nepoužitelný? Např. skenování L místo P oka atd.
S	Strength of signal	Síla signálu Je síla OCT signálu dostatečná, tj. > 15 dB se zapnutou funkcí ART (Automatic Real Time)?
C	Centered scan	Centrování skenu Je kruhový sken centrován správně v okolí papily?
A	Algorithm failure	Automatická analýza vrstev Proběhla automatická detekce hranic jednotlivých vrstev sítnice správně a v celé délce řezu?
R	Retinal pathology	Retinální patologie Je zjevná patologie sítnice (jiná než RS či ON), která ovlivňuje tloušťku RNFL? Některé diagnózy ovlivňující RNFL a další vrstvy sítnice jsou přímo vyloučujícím kritériem OCT studií u RS. Může jít i o náhodný nález. Table 2
I	Illumination of fundus	Osvětlení fundu Je fundus správně osvětlený? Nejsou překážky v průchodu paprsku? Jsou struktury fundu dobře viditelné?
B	Beam placement	Paprsek Směřuje paprsek laseru na sítnici kolmo? T.j. je dosaženo homogenní reflektivity ONL?

Tab. 1 Tabulka OSCAR IB kritérií

Upraveno podle Tewarie P, Balk LJ, Costello F, et al. The OSCAR-IB Consensus Criteria for Retinal OCT Quality Assessment. PLoS One 2012; 7:e34823

### 5.2.1 Diskuze OSCAR-IB kritérií a jejich užití v praxi

Cílem kritérií není stanovit jeden jediný důvod, proč zkoumaný sken nesplňuje požadavky kvality, ale slouží jako vodítko při hodnocení skenů. Jeden sken tak nemusí vyhovět svým provedením i více parametrům najednou.

Navržená kritéria vychází z hodnocení cirkulárního skenu centrovaného na papilu (což je vlastně jeden B sken) a nezahrnují možné odchylky specifické pro oblasti makuly (objemový sken složený ze série B skenů). Kritérium C by mohlo být doplněno o ustanovení, že při zobrazení makuly hodnotíme, zda je sken dobře centrován na cílovou strukturu a zobrazuje ji v požadovaném rozsahu. Ostatní kritéria jsou uplatnitelná i pro hodnocení skenů makuly.

OSCAR-IB kritéria nezahrnují jako podmínu kvality dat jeden z hlavních nástrojů longitudinálních měření, kterým je použití funkce „follow up“ (zopakování skenu anatomicky přesně v místě skenu referenčního). V klinických studiích s OCT u RS je použití této funkce povinné. U retrospektivní analýzy OCT dat je nutné ověřit, zda byla při jejich získávání použita funkce follow up. Porovnávání skenů z anatomicky ne zcela identických oblastí je nepřesné a z principu chybné i v klinické praxi. Kritéria bychom mohli doplnit o písmeno F s otázkou, zda byla uplatněna technika „Follow up“ a používat akronym OSCAR-IBF.

Další praktickou otázkou je, kdy a jak tato kritéria používat, a zda je realistické a účelné vždy trvat na splnění všech kritérií kvality. V reálné praxi nemusí stav pacienta dovolit zobrazení sítnice v požadované kvalitě, a přesto může být vyšetření OCT použitelné a významné. Jde zejména o případy, kdy pacient ztratí v průběhu sledování schopnost plné spolupráce při vyšetření nebo dojde k takovému snížení tloušťky vrstev sítnice, že algoritmus neprobíhá správně. V těchto případech by bylo možné doplnit měření scan-rescan variability a data hodnotit s vědomím (se znalostí) jejich omezené interpretace.

Jisté je, že použití navržených kritérií a pečlivé zhodnocení kvality snímků, místo prostého zahrnutí všech získaných dat do analýzy, zvýší kvalitu výzkumných závěrů a zabrání prezentování přesné analýzy nepřesných měření.

## **6 Cíl II.: Prediktivní hodnota OCT u RS**

### **6.1 Hypotéza**

Cílem studie bylo ověřit, zda má jedno vyšetření pomocí OCT (peripapilární RNFL nebo makulárního objemu) prediktivní hodnotu pro riziko zhoršení invalidity u pacientů s RS.

### **6.2 Metody:**

Tato observační studie byla provedena sběrem dat v rámci spolupráce center sdružených v konsorciu IMSVISUAL – International Multiple Sclerosis Visual System Consortium

([www.imsvisual.org](http://www.imsvisual.org)), jehož jsme členem. Všichni pacienti z našeho centra zařazení do souboru studie podepsali informovaný souhlas k dlouhodobému sledování v RS centru pomocí OCT. Soubor anonymizovaných dat poskytnutých pro tuto studii obsahoval údaje k datu prvního měření: věk pacienta, pohlaví, délka trvání RS, typ RS, EDSS, anamnéza ON, a způsob léčby RS a změny anamnézy ON, EDSS a léčby RS k datu každého následného OCT vyšetření.

Inclusion a exclusion kritéria: Do studie byli zahrnuti pacienti s diagnózou klinicky izolovaného syndromu nebo roztroušené sklerózy, starší než 16 let, kteří jsou v RS centrech dlouhodobě sledovaní pomocí OCT a EDSS. Ze souboru byli vyloučeni pacienti, kteří měli anamnézu zánětu očního nervu (ON) v obou očích (tj. neměli ani jedno oko bez následků ON), pacienti s refrakční vadou nad 6 dioptrií, s diagnózou glaukomu, diabetu či jiných významných očních onemocnění.

Měření pomocí OCT zahrnovalo pro každé oko průměrnou tloušťku RNFL v peripapilární oblasti (pRNFL) a objem makuly v kruhu o průměru 6 mm centrovaném na střed makuly. Zhoršení EDSS jako parametr progrese invalidity bylo definováno jako změna skóre EDSS o nejméně jeden bod pro EDSS v rozmezí 0-5,0 nebo o půl bodu pro EDSS 5,5 a výše, které přetrvává do další návštěvy, nejméně však po dobu 3 měsíců a je následkem RS.

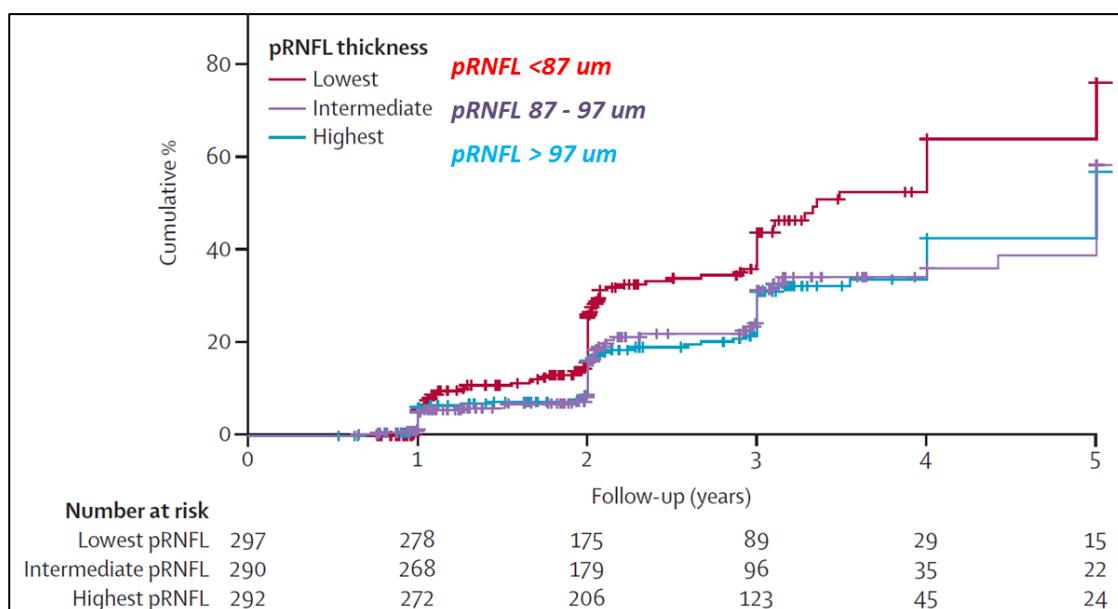
Pro statistické testování byla zvolena 5 % hladina významnosti. Pro provedení analýzy přežití jsme požili Coxův model poměrného rizika.

### 6.3 Výsledky

Z našeho centra bylo do studie zařazeno 165 pacientů a dalších 25 nesplnilo kritérium zánětu očního nervu. Celkem byla ve studii použita data od 879 pacientů z 18 center. Studie zahrnula 295 mužů a 584 žen se vstupními parametry: průměrný věk 41 let (SD 11,5), průměrné délka onemocnění (DD) 9 roků (SD 8,3) a medián EDSS 2,0 (IQR 1,5–3,5). Délka sledování zařazených pacientů se pohybovala mezi 0,5 až 5 roky (medián 2,0, IQR 1,3 – 3,0).

Kritérium progrese na škále EDSS splnilo 252 pacientů (EP skupina) a 627 pacientů bylo přiřazeno do kategorie pacientů stabilních (ES skupina) (tab. 2). V prvním kroku analýzy jsme testovali, zda je hodnota pRNFL na počátku sledování asociována s progresí nemoci, tedy se zařazením do skupiny ES nebo EP. Výsledkem analýzy pro pRNFL je odhad míry rizika HR 0,98 (95 % CI 0,97-0,99,  $p <0,0001$ ). Tento odhad ukázal, že vyšší hodnota pRNFL je asociována s nižším rizikem progrese. Výsledek HR potvrdil významnost vztahu pRNFL s progresí nemoci i po zohlednění věku, délky nemoci, anamnézy ON, vstupního EDSS a léčby.

V dalším kroku jsme hledali, jak významné snížení hodnoty pRNFL nám umožní identifikovat pacienty v riziku progrese. Protože jsme předpokládali, že k poklesu pRNFL nemusí docházet lineárně, rozdělili jsme hodnoty proměnné na tercily: spodní tercil pRNFL  $\leq 87 \mu\text{m}$ , střední tercil pRNFL  $>87-97 \mu\text{m}$  a horní tercil pRNFL  $>97 \mu\text{m}$ . Pro každý tercil pRNFL jsme pomocí Kaplan-Meierovy analýzy odhadli funkci přežití kumulativního výskytu zhoršení EDSS během 5 let sledování. Významnost rozdílů křivek pro jednotlivé tercily jsme porovnali za použití Harrel C statistiky (tab. 3). Pacienti ve spodním terciu pRNFL měli téměř 2x vyšší riziko zhoršení EDSS během následujících 5 let v porovnání s pacienty s pRNFL v horním terciu (HR 1,96, 95 % CI 1,39–2,76,  $p=0,00013$ ). Toto riziko bylo pozorovatelné ve všech letech po 1 roce sledování (obr. níže).



Tab. 2 Porovnání vstupních charakteristik skupiny pacientů bez zhoršení EDSS a skupiny pacientů se zhoršením EDSS v průběhu studie.

	Stabilní EDSS (ES) (n: 627)	Progrese EDSS (EP) (n: 252)	P
<b>Pohlaví, ženy n (%)</b>	420 (67)	164 (65)	0,636
<b>Věk (roky)</b>	39,6 [31,9 -47,9; 16,0]	43,3 [33,6-50,2; 16,6]	0,001
<b>Délka nemoci (roky)</b>	6,0 [2,3-12,8; 10,5]	7,37 [3,3-15,0; 11,7]	0,008
<b>EDSS na počátku</b>	2,0 [1,5-3; 1,5]	2,5 [1,5-4; 2,5]	0,002
<b>Progresivní RS n (%)</b>	75 (12)	66 (26)	<0,001
<b>DMD, léčeno n (%)</b>	299 (75)	108 (68)	0,091
<b>Anamnéza ON</b>	223 (36)	58 (23)	<0,001

Sledované parametry jsou vyjádřené ve formě medián [P25-P75; IQR], pokud není definováno jinak.

Tab. 3 Výsledky analýzy rizika progrese EDSS v závislosti na pRNFL

	n/N	HR (95% CI)	p
<b>Model 1. pRNFL</b> (faktor: věk, délka nemoci, anamnéza ON, vstupní EDSS)	187/726	0,98 (0,97-0,99)	0,006
<b>Model 2. pRNFL</b> (faktor: model 1 + léčba)	94/408	0,97 (0,95 – 0,99)	0,001

n= počet událostí, N= počet subjektů v riziku

#### 6.4 Diskuze

Studie ukázala, že pacienti v nejnižším terciu tloušťky RNFL měli téměř 2x vyšší riziko zhoršení EDSS během následujících 5-ti let než pacienti s vyššími hodnotami RNFL, přičemž toto horšení EDSS bylo pozorovatelné již od druhého roku sledování. Výsledky studie podporují roli OCT jako biomarkeru postižení následkem RS. Jde o první studii tohoto druhu a její výsledky zatím neumožňují zařadit měření OCT do algoritmu rozhodování o léčbě RS. Další studie prediktivní hodnoty OCT měření u specifických skupin pacientů, například v době diagnózy, nyní probíhají.

### 7 Cíl III. Dlouhodobé následky zánětu očního nervu u RS

Přední část zrakové dráhy je v průběhu RS zasažena nejen procesem neurodegenerace, ale i episodami zánětu. Až 75 % pacientů s diagnosou RS je postiženo během života jednou či více episodami zánětu očního nervu (ON). Následkem ON dojde během šesti měsíců ke ztenčení peripapilární vrstvy RNFL v průměru o 20 µm. K největšímu úbytku dochází v temporálním kvadrantu a v papilomakulárním svazku.

Studie zabývající se analýzou změn sítnice jako měřítkem neurodegenerace oči s anamnézou ON často z analýzy vylučují a zaměřují se na oči bez anamnézy ON (bez ohledu na to, zda vedlejší oko má či nemá anamnézu ON), nebo je analyzují jako samostatné podskupiny. Studie sledující dynamiku poškození zrakových funkcí a zrakových struktur v průběhu ON u RS ukázaly, že ke změnám ve strukturách sítnice dochází časně během prvních týdnů, a konečný stav postižení sítnice je hodnocen 6 měsíců po počátku ON. Pokud jsou následky ON po 6 měsících dokonané, pak by se dalších letech měly v očích po ON

projevovat projevy stárnutí a další neurodegenerativní změny ve stejné míře jako v očích bez ON, a v longitudinálních studiích by měření z těchto struktur mohla být považována za rovnocenná.

### 7.1 Hypotéza

U pacientů s RS se v očích s anamnézou ON, od níž uběhlo více než 6 měsíců, projevují neurodegenerativní změny ve stejné míře jako v očích bez ON.

### 7.2 Metody:

Z kohorty pacientů sledovaných v RS centru VFN pomocí OCT i klinických vyšetření (na základě informovaného souhlasu k dlouhodobému sledování schválenému Etickou komisí VFN), jsme vybrali pacienty (z části abecedy K až R) s diagnózou roztroušené sklerózy nebo klinicky isolovaného syndromu, kteří měli v anamnéze aspoň jednu episodu zánětu očního nervu (N=409).

V rámci OCT protokolu byl při každém měření na SD-OCT přístroji (Heidelberg Spectralis) proveden cirkulární sken (průměr 3,4 mm, ART 100) manuálně centrovaný na papilu očního nervu. Vyšetření bylo vždy provedeno bez dilatace zornic v místnosti s přítlumeným denním světlem, za použití funkce follow up a stejněho vyšetřovacího protokolu. Tloušťka vrstvy RNFL byla automaticky změřena softwarem (Heyex verze 5.8.3.0), který je součástí přístroje, a je vyjádřena v  $\mu\text{m}$  jako průměrná tloušťka v temporálním segmentu (RNFL-T), v nazálním segmentu (RNFL-N) a jako průměrná tloušťka vrstvy RNFL v peripapilární oblasti (RNFL-G), která zahrnuje měření z temporálního, nazálního, horního i dolního kvadrantu okolo papily. Z tohoto souboru dat jsme vyloučili pacienty, kteří splnili během sledování jedno z vyloučovacích kritérií: anamnéza více než jedné episody ON během života, anamnéza diabetes mellitus, glaukomu, uveitidy nebo jiného významného očního onemocnění nebo refrakční vada nad 6 dioptrií. Dále jsme vyloučili skeny získané během 6 měsíců od počátku ON a také skeny, které svou kvalitou nesplnily kritéria OSCAR-IB, například pro chybné centrování skenu, selhání algoritmu segmentace nebo nedostatečné osvětlení fundu.

Ze 130 pacientů, jejichž data splnila výše uvedená kritéria, jsme dále vybrali jen ty, kteří měli aspoň 4 použitelná měření v obou očích zároveň. Podmínku 4 a více měření jsme stanovili proto, abychom získali nejméně 3 body k vytvoření individuálního lineárního regresního modelu na každý pár očí (jedno měření je ztraceno jako základní měření k němuž se vztahuje

následná měření). Parametry splnilo 56 pacientů (párů očí) u nichž byla provedena analýza.

Ve statistické analýze jsme nejprve porovnávali OCT parametry očí s anamnézou zánětu očního nervu (oči ON) a parametry jejich párových očí (oči FL) v době prvního zařazeného měření (Baseline) a v průběhu sledování (absolutní i relativní změny OCT parametrů) za použití Welchova jedno výběrového testu pro proměnné s normálním rozdelením a za použití Mann-Whitneyho testu pro proměnné s nerovnoměrným rozdelením. Ve druhém kroku jsme ověřovali, že obě oči v páru (ON a FL patřící jednomu pacientovi) vykazují stejné změny sledovaných parametrů po dobu sledování. V postupu analýzy jsme odhadli trend absolutních rozdílů mezi relativními změnami u ON a FL očí každého pacienta za pomocí lineárních regresních modelů se smíšenými efekty. Testovaný regresní koeficient beta 1 je rovný nule, pokud platí, že relativní změna zkoumaných parametrů mezi Baseline a následným měřením je u obou párových očí stejná. Statistická významnost výsledku (koeficientu beta 1) byla otestována t-testem pro regresní koeficienty. Ke statistické analýze byl použit statický software R ([r-project.org](http://r-project.org)).

### 7.3 Výsledky

V souboru bylo zahrnuto 56 pacientů, 15 mužů a 41 žen, průměrného věku 39 let, se střední hodnotou EDSS 2,5 (1,0–5,5). K datu prvního skenu zařazeného do studie (Baseline) mělo 6 pacientů diagnózu CIS, 49 relabující RS a 1 pacient sekundárně progresivní RS. Základní demografické údaje a klinické charakteristiky souboru jsou uvedeny v tabulce 4.

Průměrná doba sledování pacientů byla 4,57 let během kterých bylo získáno u každého pacienta 4-10 OCT vyšetření. Průměrná doba, která uplynula mezi počátkem zánětu očního nervu a datem prvního skenu zařazeného do studie byla 5,65 let. Charakteristika OCT parametrů na počátku a změny v průběhu sledování jsou uvedeny v tabulce 5.

Průměrná tloušťka vrstvy peripapilární RNFL T i RNFL G byla významně nižší v ON očích než ve FL očích (53,93 vs. 65,02 μm,  $p < 0,001$ ). ON a FL oči se nelišily v míře poklesu RNFL (Delta RNFL) v absolutních ani relativních hodnotách za dobu sledování. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 6.

Tab. 4 Základní demografické údaje a klinické charakteristiky souboru

Počet pacientů	56
Pohlaví (poměr muži : ženy)	15:41
Délka onemocnění, roky (průměr (SD))	10,01 (6,60)
EDSS (medián [rozsah])	2,50 [1,00, 5,50]
CIS n (%)	6 (10,7)
RR RS n (%)	49 (87,5)
SP RS n (%)	1 (1,8)
Věk na počátku ON, roky (průměr (SD))	29,07 (7,95)
Věk na počátku studie, roky (průměr (SD))	39,08 (7,79)
Počet OCT návštěv (medián [rozsah])	5,00 [4,00, 10,00]
Délka OCT sledování, roky (průměr (SD)) Medián (IQR) [rozsah]	4,57 (1,44) 4,42 (3,67 - 5,49) [2,03 - 7,29]
Interval mezi ON a prvním OCT, roky (průměr (SD)) Medián (IQR) [rozsah]	5,65 (5,05) 4,15 (2,24 - 7,30) [0,53 – 23,35]

Tab. 5 Charakteristika parametrů RNFL při prvním zařazeném měření (Baseline) a porovnání jejich změn v očích po zánětu očního nervu (ON oči) a vedlejších očí (FL oči) v průběhu sledování

	ON oči	FL oči	p-value
Počet očí (N)	56	56	
RNFL G Baseline, µm (průměr (SD))	81,02 (13,02)	90,88 (10,79)	<0,001
RNFL T Baseline, µm (průměr (SD))	53,93 (13,46)	65,02 (13,39)	<0,001
RNFL N Baseline, µm (průměr (SD))	59,86 (12,99)	65,70 (14,09)	0,025
Delta RNFL G, µm (medián [rozsah])	-2,00 [-14,00, 2,00]	-1,00 [-12,00, 2,00]	0,620*
Delta RNFL T, µm (medián [rozsah])	-2,00 [-14,00, 3,00]	-2,00 [-8,00, 2,00]	0,404*
Delta RNFL N, µm (medián [rozsah])	-0,50 [-8,00, 6,00]	-1,00 [-28,00, 6,00]	0,346*
Delta RNFL G, % (medián [rozsah])	-0,02 [-0,18, 0,03]	-0,01 [-0,12, 0,02]	0,386*
Delta RNFL T, % (medián [rozsah])	-0,01 [-0,16, 0,36]	-0,02 [-0,36, 0,11]	0,440*
Delta RNFL N, % (medián [rozsah])	-0,04 [-0,25, 0,03]	-0,03 [-0,11, 0,04]	0,058*

	Odhad beta1	Střední chyba	p hodnota
RNFL G	-0,001965	0,001749	0,262
RNFL N	-0,000215	0,001569	0,891
RNFL T	-0,006963	0,006633	0,295

Tab. 6 Výsledky testování rozdílu mezi ON a FL očima v modelu se smíšenými efekty

#### 7.4 Diskuze

Optická koherenční tomografie umožňuje unikátní způsob vyšetření struktur přední části zrakové dráhy a její měření se stávají biomarkery axonálního postižení u RS.

Biomarkery obecně mají největší hodnotu, pokud jsou široce použitelné. Proto je důležité se zabývat tím, zda je nutné omezovat jejich použití u určitých podskupin pacientů, například u očí s anamnézou ON.

V této studii jsme ukázali, že dlouhodobé změny v tloušťce RNFL u očí po zánětu očního nervu a jejich sousedních očí nepostižených zánětem očního nervu probíhají ve stejném míře, a proto je možné je zahrnout společně do dlouhodobých studií neurodegenerativních změn u RS za podmínky, že použijeme měření mimo 6-ti měsíční fázi akutních změn po ON. K otestování hypotézy, zda oči po ON a bez ON stárnou stejně, jsme použili data z párových očí sledovaných dle stejného protokolu a na stejném přístroji, abychom eliminovali co nejvíce přidružených faktorů, jako je délka nemoci, aktivita nemoci, anamnéza léčebných zásahů a technické faktory sledování.

Rozdíl v tloušťce RNFL u očí po ON v porovnání s očima bez ON v naší studii byl pro RNFL G 81,02 (13,02) vs. 90,88 (10,79), p<0,001, a pro RNFL T 53,93 (13,46) vs. 65,02 (13,39), p<0,001, což je očekávaný nález typický pro následky ON u RS, jejichž maximum se projevuje v temporálním kvadrantu a jeho papilomakulárním svazku. Publikovaná pozorování o změnách tloušťky RNFL následkem zánětu očního nervu potvrzují, že ke strukturálním změnám dochází časně a neměli bychom očekávat jejich pokračování po uplynutí akutní fáze 6 měsíců. Henderson a kol. sledovali následky ON prospektivně až do 18 měsíce po počátku příznaků a ukázali, že 99% změn RNFL se odehrává do 6 měsíce po počátku příznaků ON (Henderson, Altmann et al. 2010). Také Garcia a kol. pomocí sledování očí po ON po dobu 24 měsíců došli k závěru, že anamnéza ON není rizikovým faktorem pro míru neurodegenerativních změn u pacientů s RS po uplynutí akutní fáze změn (Garcia-Martin,

Pueyo et al. 2011). Přesto v oboru přetrvává nejistota, že anamnéza ON interferuje s dlouhodobým sledováním neurodegenerativních změn u RS (Zimmermann, Freing et al. 2013) a oči s anamnézou ON jsou vylučovány ze sledování (Martinez-Lapiscina, Arnow et al. 2016) nebo jsou analyzovány samostatně (Saidha, Al-Louzi et al. 2015). Naše studie poskytuje sledování změn RNFL v očích mezi cca 5 – 10 rokem po ON a potvrzuje, že chování změn RNFL je i s odstupem několika let od ON v párových očích identické, což doplňuje data dosud dostupná v literatuře. Závěry naší studie jsou omezené na hodnocení vrstvy RNFL. Nedostupnost měření ostatních vrstev sítnice (jako je vrstva GCL, IPL atd) tuto studii jednoznačně limituje, a neumožnuje nám udělat stejný závěr i ohledně stárnutí ostatních vrstev sítnice.

## **8 Cíl IV. OCT jako nástroj diferenciální diagnózy u RS a NMO**

### **8.1 Hypotéza**

Zánět očního nervu vede u pacientů s neuromyelitis optica (NMO) k závažnějšímu postižení vrstvy RNFL a k jinému vzorci poškození peripapilární RNFL než zánět očního nervu u pacientů s roztroušenou sklerózou (2011).

### **8.2 Metody:**

Do této pilotní průřezové analýzy jsme zařadili 10 pacientů s diagnózou NMO či NMO-SD, kteří měli v séru přítomnost patogenních autoprotilátek proti AQP4 potvrzenou nejméně v jednom testu. V době zařazování pacientů byla užívána Wingerchukova kritéria pro diagnózu NMO z roku 2006 (Wingerchuk, Lennon et al. 2006) a definice NMO-SD z roku 2007 (Wingerchuk, Lennon et al. 2007).

Měření jsme rozdělili na skupinu očí po proběhlém zánětu očního nervu v rámci NMO (NMO-ON, N=15) a na skupinu očí v nichž zánět očního nervu neproběhl (NMO- NON, N=5). Do skupiny pacientů s RS jsme zahrnuli 30 pacientů s diagnózou RS dle McDonaldových kritérií z roku 2010 (Polman, Reingold et al. 2011) spárované s NMO skupinou podle věku (+/- 5 let), pohlaví a anamnézy zánětu očního nervu. Měření OCT u pacientů s RS jsme přiřadili do skupiny očí, v nichž proběhl zánět očního nervu (RS-ON, N=30) a do skupiny očí bez anamnézy zánětu očního nervu u pacientů s RS (RS-NON, N=10). Všichni pacienti zařazení do sledování v RS centru pomocí OCT a klinických měření podepsali informovaný souhlas schválený Etickou komisí VFN.

Provedený OCT protokol zahrnoval základní měření zavedená v RS centru (viz Cíl I.). V rámci tohoto protokolu byl při každém měření na SD-OCT přístroji (Heidelberg Spectralis) proveden cirkulární sken (průměr 3,4 mm, ART variabilní dle zrakového deficitu pacienta) manuálně centrovaný na papilu očního nervu. Vyšetření bylo vždy provedeno bez dilatace zornic v místnosti s přítlumeným denním světlem. Tloušťka vrstvy RNFL byla automaticky změřena softwarem (Heyex verze 5.8.3.0), který je součástí přístroje, a je vyjádřena v  $\mu\text{m}$  jako průměrná tloušťka v temporálním segmentu (RNFL-T), v nazálním segmentu (RNFL-N), nebo je vypočítána jako průměr segmentů NI a TI pro spodní segment (RNFL-I), a jako průměr segmentů NS a TS pro horní segment (RNFL-S). Průměrná tloušťka vrstvy RNFL v peripapilární oblasti (RNFL-G) zahrnuje měření z temporálního, nazálního, horního i dolního kvadrantu okolo papily. Žádný pacient ze souboru NMO pacientů nebyl vyřazen pro diagnózu refrakční vady nad 6 dioptrií, diagnózu glaukomu, uveitidy či diabetu. Při párování pacientů s diagnózou RS pacienti s výše uvedenými souběžnými diagnózami projevujícími se na sítnici nebyli zvažováni pro zařazení do studie. K porovnání s normálními hodnotami RNFL byla použita data z normativní databáze centra pro 4. dekádu věku.

### 8.3 Výsledky

Ve skupině pacientů s dg. NMO byli 3 muži a 7 žen, průměrného věku 45 let. U pěti pacientů proběhl zánět očního nervu oboustranně a data z obou očí byla zařazena do skupiny NMO-ON. U pěti pacientů s NMO proběhl zánět očního nervu jen v jednom oku a nepostižené oko bylo analyzováno ve skupině NMO-NON. Demografické údaje pacientů zařazených do skupin dle anamnézy zánětu očního nervu jsou v tabulce 7.

Vzhledem k tomu, že se jedná o pilotní analýzu, v níže je malý počet pozorování v podskupinách (zvláště vzácný je záchyt očí bez ON, u již stanovené diagnózy NMO) byla provedena jen popisná analýza skupin a nebyly prováděny statistické testy.

Tab. 7 Charakteristika skupin očí ve studii

	NMO ON	RS ON	NMO NON	RS NON
Počet očí, n	15	30	5	10
Počet pacientů, n	10	30	5	10
Věk, (roky) průměr (SD)	45,27 (9,9)	44,06 (10,25)	40 (5,3)	36,56 (6,45)
Pohlaví, ženy	70 %	73 %	80 %	80 %

Legenda: NMO – neuromyelitis optica, NON - oko bez anamnézy zánětu očního nervu, ON – oko s anamnézou zánětu očního nervu, SD – směrodatná odchylka,

Tab. 8 Tloušťka peripapilární vrstvy retinálních nervových vláken ve sledovaných skupinách. Nejnižší a nejvyšší hodnota pro každou proměnnou je vyznačena tučně.

	NMO ON	RS ON	NMO NON	RS NON	Norma
RNFL-G ( $\mu\text{m}$ )	<b>53,9</b> (9,9)	81,6 (10,9)	<b>103,4</b> (9,9)	90,7 (6,1)	100,4 (9,7)
RNFL-T ( $\mu\text{m}$ )	<b>36,2</b> (7,1)	49,8 (11,3)	<b>73,7</b> (2,5)	60,9 (4,7)	68,9 (11,4)
RNFL-PMB ( $\mu\text{m}$ )	<b>27,8</b> (4,6)	37,3 (7,4)	<b>60,0</b> (3,6)	45,9 (3,2)	53,4 (8,8)
RNFL-S ( $\mu\text{m}$ )	<b>71,8</b> (17,9)	105,1 (14,4)	<b>129,0</b> (5,1)	114,1 (7,3)	124,5 (17,2)
RNFL-N ( $\mu\text{m}$ )	<b>38,1</b> (13,6)	65,4 (13,8)	<b>83,3</b> (10,1)	60,9 (4,7)	78,2 (17,4)
RNFL-I ( $\mu\text{m}$ )	<b>69,1</b> (15,0)	105,8 (14,4)	129,0 (8,6)	119,4 (13,9)	<b>130,0</b> (22,6)

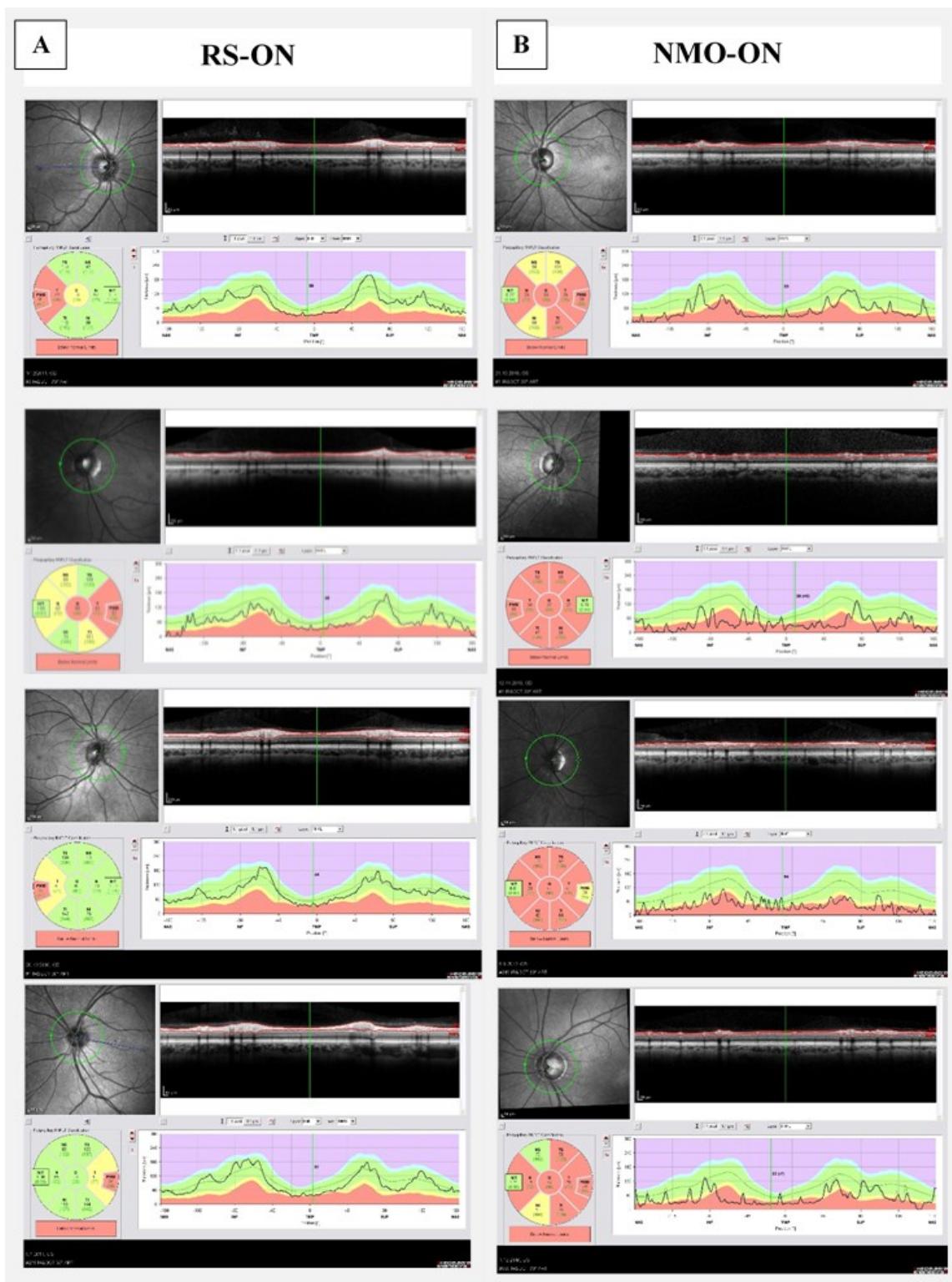
Legenda: hodnoty jsou ve formátu: průměr (směrodatná odchylka), RNFL – vrstva retinálních nervových vláken, RNFL-T – temporální segment, RNFL-I – dolní segment, RNFL-N – nazální segment, RNFL-S – horní segment, RNFL-PMB – papilomakulární svazek

#### NMO-NON vs. RS-NON

V našem souboru jsme zachytily 5 očí pacientů s NMO, v nichž neproběhl zánět očního nervu. Měření v tak malém souboru je nutno posuzovat velmi konzervativně, i přesto generují několik otázek. Hodnoty RNFL ve všech segmentech NMO-NON očí jsou vyšší než hodnoty RNFL v RS-NON očí (tab. 8). Průměrná tloušťka peripapilární RNFL (RNFL-G) v NMO-NON je 90,7 (6,1) oproti RS-NON 81,6 (10,9). Posuzujeme-li tloušťku RNFL v NMO-NON a RS-NON očích vůči normě přístroje, je hodnota RNFL-G i hodnoty ve všech segmentech v mezích normy (značené zeleně) (obr. 5). Porovnáme-li NMO-NON s normativní databází RS centra, vidíme, že tloušťka RNFL-G i RNFL ve většině segmentů u NMO-NON je vyšší než RNFL-G pro normální kontroly ve stejně dekádě věku (NMO-ON RNFL-G 103,4 (9,9) vs. normy RNFL-G 100,4 (9,7))

#### 8.4 Diskuze

Tato pilotní analýza podpořila naši (tehdejší) hypotézu, že u pacientů s NMO dochází k postižení sítnice následkem zánětu očního nervu v mnohem větším rozsahu a v jiném vzorci než u pacientů s RS. Z pilotní průřezové analýzy nemůžeme pro její mnohé limitace dělat rozsáhlé závěry.



Obr. 5 Výsledky měření peripapilární vrstvy RNFL pomocí SD-OCT Spectralis. Snížení vrstvy na hodnoty mezi 1-5 percentilem normy je žlutě, a pod 1 percentil normy je červeně. Panel A (soupec vlevo) ukazuje výsledky vyšetření RS-ON očí a panel B (soupec vpravo) výsledky vyšetření NMO-ON očí.

Otzáka diferenciální diagnózy prvního zánětu očního nervu je pro pacienta kritická. Léčba RS a léčba NMO se zásadně liší jak v okamžiku akutního zánětu očního nervu, tak v dlouhodobém přístupu (Kimbrough, Fujihara et al. 2012). Zánět očního nervu u NMO vede k irreverzibilnímu poškození nervových struktur oka a ztrátě zrakové ostrosti až slepotě. Léčba zánětu očního nervu u NMO musí být co nejčasnější a nejdůraznější (Nakamura, Nakazawa et al. 2010). Poškozování tkáně se u NMO účastní patogenní autoprotilátky proti akvaporinu 4 a kaskáda komplementu, a proto je indikováno časné použití plazmaferézy (Batra and Periyavan 2017). Sledování vzorce poškození pomocí OCT může přispět k časnemu vyslovení podezření, že se u probíhajícího zánětu očního nervu může jednat o první známky NMO -SD. Rozdílný vzorec poškození sítnice u NMO a RS je dnes již důkladně popsán v literatuře (Schneider, Zimmermann et al. 2013).

Vysvětlení pro rozdílný vzorec postižení u NMO a RS poskytuje imunohistochemické studie buněk sítnice. Klíčem k pochopení jak rozsahu destrukce, tak lehkého navýšení tloušťky RNFL v NMO očích bez anamnézy zánětu očního nervu jsou zřejmě Mullerovy buňky a astrocyty sítnice. Axony ganglionových buněk jsou obklopeny výběžky astrocytů a Mullerových buněk. Astrocyty se nacházejí v oblasti RNFL, což souvisí s jejich embryonálním původem a jsou morfologicky podobné astrocytům CNS. Mullerovy buňky obklopují neurony ve vrstvách sítnice, izolují je od sebe a jsou zodpovědné za udržování iontové rovnováhy a pohyb molekul vody. Mullerovy buňky také pokrývají kapiláry a další cévy sítnice. AQP4 se bohatě vyskytuje na membránách Mullerových buněk, a ty jsou v úzkém kontaktu s astrocyty a kapilárami (Zeka, Lassmann et al. 2017). Proces destrukce tkáně CNS v průběhu ON u NMO je zřejmě zprostředkován jak interakcí patogenních autoprotilátek s výběžky Mullerových buněk a astrocytů v kontaktu s kapilárami, tak i T-lymfocyty pronikajícími do vnitřní plexiformní vrstvy sítnice (Bradl, Reindl et al. 2018).

## **9 Cíl V. OCT jako nástroj monitorace nežádoucích účinků fingolimodu na sítnici**

Aktivní metabolit fingolimodu (fingolimod 1-fosfát) se váže na receptory pro sfingosin-1-fosfát (S1P receptory), způsobuje internalizaci a degradaci těchto receptorů a následně selhání funkce S1P gradientu, pomocí kterého lymfocyty vycestovávají z lymfoidních tkání zpět do oběhu. Možnou roli v efektu fingolimodu u RS může kromě snížení recirkulace autoagresivních lymfocytů hrát i přímý efekt fingolimodu v CNS, kde se S1P receptory nacházejí na glii a nervových buňkách. S1P receptory se nacházejí na mnoha tkáních v těle. Fingolimod je užíván perorálně jednou denně v dávce 0,5 mg. K možným

nežádoucím účinkům léčby fingolimodem patří klinicky významná lymfopenie v periferní krvi, elevace jaterních enzymů, závažná infekce virem varicela zoster, přechodná bradykardie při nasazování terapie a vzácně i rozvoj cystoidního makulárního edému (Jain and Bhatti 2012).

Makulární edém (ME) je tvořen abnormální akumulací extracelulární tekutiny ve vrstvách sítnice následkem deregulace vstupu a výstupu tekutiny do tkáně. Při cystoidním makulárnímu edému dochází k akumulaci tekutiny zejména v zevní plexiformní vrstvě sítnice. Ač je nazýván „cystoidní“, neobsahuje epitelální výstelku. ME je asociovaný s diabetickým postižením sítnice, okluzí centrální retinální vény, choroidní neovaskularizací, pooperačním zánětem sítnice, centrální serózní chorioretinopatií, uveitidou a věkem podmíněnou makulární degenerací. K lékům asociovaným s ME patří latanoprost, epinefrin, rosiglitazon, timolol, niacin, a fingolimod. Nárůst edému může vést k přerušení nervových buněk a gliovým změnám, přičemž horší prognózu má akumulace tekutiny v zevních vrstvách sítnice.

Součástí běžných vyšetření před započetím léčby fingolimodem a sledování v průběhu léčby je oční vyšetření a/nebo vyšetření pomocí OCT k vyloučení makulárního edému.

## 9.1 Cíl sledování

Cílem sledování pacienta, u něhož byl zachycen nález makulárního edému v průběhu léčby fingolimodem, bylo zmapovat, jak rychle dochází k ústupu nálezu.

## 9.2 Metodika:

Nejpřesnější neinvazivní metodou sledování změn struktur sítnice je SD-OCT. Při sledování změn sítnice pomocí OCT byla použita metodika zavedená v RS centru – viz Cíl I. Výsledky pro N=1 jsou reportovány formou kazuistiky.

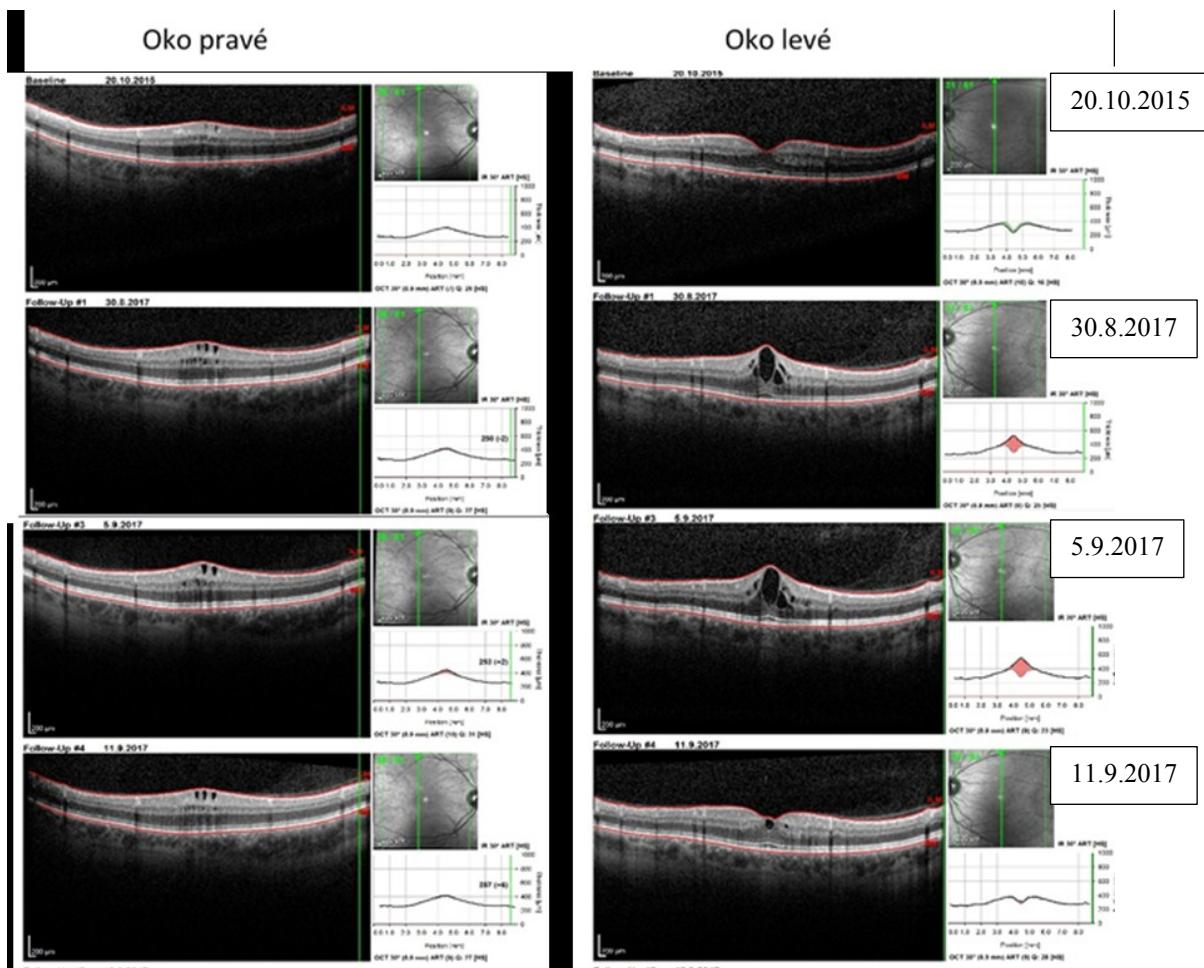
Kazuistika: Muž, 55 let, s diagnózou relabující roztroušené sklerózy. Léčba interferonem beta 1a intramuskulárně 1x týdně započata v lednu 2014 při EDSS 2,0. Pro relapsy na léčbě 1. linie byla v roce 2015 započata perorální léčba dimethylfumarátem 240 mg 2x denně. Léčbu toleroval dobře, avšak pro dva relapsy během jednoho roku a zhoršení EDSS na 3,5 byla 25.srpna 2015 započata léčba fingolimodem. Léčbu toleroval dobře. Protože se pacient nedostavil na doporučené preventivní vyšetření OCT na počátku terapie, bylo toto vyšetření doplněno při kontrole po atace, 20. října 2015 (8 týden léčby) s normálním nálezem. Po 3 měsících léčby se EDSS změnilo na 3,0 a po 9 měsících léčby bylo EDSS 2,5. V dalším roce

se neurologický nález neměnil, pacient neměl ataky ani další nové obtíže. Pacient nikdy neměl obtíže se zrakem. Na doporučená vyšetření OCT v měsíci 3 a 12 léčby se nedostavil.

30. srpna 2017 se pacient dostavil na kontrolu po 2 letech léčby. Ačkoliv pacient neměl zrakové obtíže, bylo v den kontroly provedeno vyšetření OCT v rámci komprehenzivního sledování pacientů léčených fingolimodem. Na OCT byl detekován asymptomatický makulární edém v obou očích.

### 9.3 Výsledky:

Pacient byl vyšetřen neuro-oftalmologem, který potvrdil diagnózu cystoidního makulárního edému v obou očích. Vyšetření Amslerovou mřížkou bylo negativní, perimetr v obou očích bez defektu. Oční lékař potvrdil, že přítomnost ME je nejspíše poléková, protože pacient neměl žádné rizikové faktory pro rozvoj ME, jako je diabetes, uveitida, nebo užívání jiných léků spojených s makulárním edémem. Léčba fingolimodem byla vysazena 30. srpna, 2017. Ústup ME je dokumentován na obr. 6.



Obr. 6 Ústup makulárního sledování v průběhu sledování po vysazení léčby. Pro každou návštěvu je ukázán jeden řez makulou pro pravé oko a jeden řez pro levé oko.

## 9.4 Diskuze

Cystoidní makulární edém jako nežádoucí účinek léčby fingolimodem (FAME – Fingolimod associated macular edema) je vzácný. V klinických studiích fáze 2 a 3 byla u pacientů léčených fingolimodem v dávce 0,5 mg denně incidence 0,3 % - 0,9 %. (Jain and Bhatti 2012) V literatuře je několik kazuistik popisujících průběh FAME. Akiyama et al publikoval případ 66leté Japonky s diagnózou hypertenze, steroidy indukovaného diabetu, roztroušené sklerózy a rozvojem asymptomatického FAME, který ustoupil po vysazení léku a mohl souviset s fingolimodem i diagnózou diabetu (Akiyama, Suzuki et al. 2016). Pull a kol publikoval případovou studii pacientky s RS, diabetes mellitus I. typu s neúplnou kompenzací hladin, hypertenzí a obezitou s BMI 34, u níž se rozvinula porucha visu 4 týdny po započetí léčby fingolimodem. Autoři dokumentovali úspěšnou léčbu ME intraokulární aplikací ranibizumabu (Pul, Osmanovic et al. 2016).

V naší kazuistice jsme u pacienta kromě léčby fingolimodem neidentifikovali jiné rizikové faktory pro vznik ME. Oboustranné známky postižení ME jsou u polékové etiologie typické. Rozvoj ME u léčby fingolimodem může souviset s modulací receptorů S1P1 v endoteliálních buňkách. Lokalizace ME v okolí fovei zřejmě úzce souvisí s anatomií fovei a makuly. Specifický tvar průběhu Mullerových buněk sítnicí ve tvaru Z v oblasti fovei, může vést k akumulaci proteinů a následně i vody onkotickým tlakem. Mullerovy buňky jsou nejčastěji zastoupenou gliovou buňkou sítnice. Jejich tělo a jádro se nachází ve vnitřní plexiformní vrstvě. Výběžky Mullerových buněk se rozprostírají od membrana limitans externa (kde tvoří pevná desmosomální spojení mezi sebou a s fotoreceptory) až po membrana limitans interna. V průběhu celé tloušťky sítnice Mullerovy buňky poskytují oporu neuronům, mají významnou metabolickou funkci (udržují iontovou rovnováhu, zpětné vychytávání neurotransmiterů) a izolují od sebe jednotlivé fotoreceptory a další neurony.

Kazuistika vyzdvihuje hodnotu sledování změn sítnice u všech pacientů léčených fingolimodem. Zároveň je zřejmé, že přítomnost či rozvoj ME u pacientů léčených fingolimodem, u nichž nejsou přítomna další rizika rozvoje ME, nemusí být nezbytně indikací k okamžitému vysazení fingolimodu.

## 10. ZÁVĚR

Optická koherenční tomografie definitivně vstoupila jako nová zobrazovací technika do oboru roztroušené sklerózy a neurologie. Od pionýrských dob zavádění prvních spektrálně doménových OCT přístrojů do praxe v roce 2010 se stala již známou výzkumnou metodou při zobrazování přední části zrakové dráhy. Je definována ustáleným skenovacím protokolem a standardy kvality snímků (Cíl I).

OCT vyšetření má nyní roli výzkumnou (doslova explorativní), posouvá se do role biomarkeru u RS a začíná být používáno i v klinické praxi na pomezí neurologie a oftalmologie.

Prognostickou hodnotu měření tloušťky vrstvy retinálních nervových vláken (RNFL) v peripapilární oblasti jsme hodnotili v rámci mezinárodní spolupráce RS center konsorcia IMSVISUAL (Cíl II). Studie prokázala, že již při jednom měření tloušťky peripapilární vrstvy RNFL napříč studovanou populací má tloušťka RNFL prognostickou hodnotu pro odhad rizika progrese EDSS v následujících pěti letech. Pacienti v nejnižším tercili tloušťky peripapilární RNFL měli 2x vyšší riziko progrese invalidity oproti pacientům zařazených do vyšších tercilií RNFL.

Studiem tloušťky RNFL (jako biomarkeru neurodegenerace) po proběhlém zánětu očního nervu (ON) u pacientů s RS se zabýval Cíl III této práce. Kladli jsme si otázku, zda je anamnéza ON u RS rizikovým faktorem pro míru degenerace RNFL v následujících letech. Studie potvrdila, že dlouhodobé změny tloušťky RNFL probíhají v očích po ON zcela stejně jako v očích bez anamnézy ON. To znamená, že v longitudinálních studiích můžeme považovat oči bez ON a oči po ON (mimo období prvních 6 měsíců akutních změn) z hlediska stárnutí a neurodegenerace za rovnocenné.

Další část práce demonstriuje možné použití OCT v klinické praxi. Cíl IV se týká použití OCT jako nástroje diferenciální diagnózy zánětu očního nervu u roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica. V pilotní studii 10 pacientů s NMO jsme ukázali rozdílný vzorec úbytku peripapilární RNFL po zánětu očního nervu u pacientů s NMO a u pacientů s RS. U pacientů s přítomností protilátek proti AQP4 dochází po proběhlém zánětu očního nervu k úbytku peripapilární vrstvy RNFL o 40-50 mikronů a ztenčení vrstvy RNFL do subnormálních hodnot je patrné ve všech peripapilárních segmentech (= vzorec postižení). U pacientů s RS se tloušťka RNFL dostává do subnormálních hodnot zvláště v temporálním segmentu, a projeví se ztenčením průměrné peripapilární RNFL o 17-19 mikronů. Časná a správná diagnóza NMO je zásadním faktorem v ovlivnění nepříznivé prognózy NMO, a proto

je tento nálež na OCT signálem k důkladnému zvážení diferenciální diagnózy NMO versus RS.

Cíl V je ukázkou použití OCT jako nástroje monitorace nežádoucích účinků fingolimodu. V kazuistice přinášíme popis asymptomatického makulárního edému u pacienta léčeného fingolimodem. Makulární edém u tohoto pacienta byl diagnostikován díky zavedenému protokolu preventivních OCT vyšetření u všech pacientů léčených fingolimodem. V dalším sledování pomocí OCT jsme demonstrovali dynamiku ústupu edému po vysazení léku.

## POUŽITÁ LITERATURA

- Akiyama, H., Y. Suzuki, D. Hara, K. Shinohara, H. Ogura, M. Akamatsu and Y. Hasegawa (2016). "Improvement of macular edema without discontinuation of fingolimod in a patient with multiple sclerosis: A case report." *Medicine (Baltimore)* **95**(29): e4180.
- Batra, A. and S. Periyavan (2017). "Role of low plasma volume treatment on clinical efficacy of plasmapheresis in neuromyelitis optica." *Asian J Transfus Sci* **11**(2): 102-107.
- Bradl, M., M. Reindl and H. Lassmann (2018). "Mechanisms for lesion localization in neuromyelitis optica spectrum disorders." *Curr Opin Neurol* **31**(3): 325-333.
- Garcia-Martin, E., V. Pueyo, J. R. Ara, C. Almarcegui, J. Martin, L. Pablo, I. Dolz, E. Sancho and F. J. Fernandez (2011). "Effect of optic neuritis on progressive axonal damage in multiple sclerosis patients." *Mult Scler* **17**(7): 830-837.
- Henderson, A. P., D. R. Altmann, A. S. Trip, C. Kallis, S. J. Jones, P. G. Schlottmann, D. F. Garway-Heath, G. T. Plant and D. H. Miller (2010). "A serial study of retinal changes following optic neuritis with sample size estimates for acute neuroprotection trials." *Brain* **133**(9): 2592-2602.
- Jain, N. and M. T. Bhatti (2012). "Fingolimod-associated macular edema: incidence, detection, and management." *Neurology* **78**(9): 672-680.
- Kimbrough, D. J., K. Fujihara, A. Jacob, M. A. Lana-Peixoto, M. I. Leite, M. Levy, R. Marignier, I. Nakashima, J. Palace, J. de Seze, O. Stuve, S. N. Tenembaum, A. Traboulsee, E. Waubant, B. G. Weinshenker, D. M. Wingerchuk, C. C. Gjcf and Br (2012). "Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations." *Mult Scler Relat Disord* **1**(4): 180-187.
- Martinez-Lapiscina, E. H., S. Arnow, J. A. Wilson, S. Saidha, J. L. Preiningerova, T. Oberwahrenbrock, A. U. Brandt, L. E. Pablo, S. Guerrieri, I. Gonzalez, O. Outterryck, A. K. Mueller, P. Albrecht, W. Chan, S. Lukas, L. J. Balk, C. Fraser, J. L. Frederiksen, J. Resto, T. Frohman, C. Cordano, I. Zubizarreta, M. Andorra, B. Sanchez-Dalmau, A. Saiz, R. Bermel, A. Klistorner, A. Petzold, S. Schippling, F. Costello, O. Aktas, P. Vermersch, C. Oreja-Guevara, G. Comi, L. Leocani, E. Garcia-Martin, F. Paul, E. Havrdova, E. Frohman, L. J. Balcer, A. J. Green, P. A. Calabresi, P. Villoslada and I. consortium (2016). "Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study." *Lancet Neurol* **15**(6): 574-584.
- Nakamura, M., T. Nakazawa, H. Doi, T. Hariya, K. Omodaka, T. Misu, T. Takahashi, K. Fujihara and K. Nishida (2010). "Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica." *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **248**(12): 1777-1785.
- Němec, P. (2015). *OCT. Klinický atlas sítinových patologií*. Praha, Mladá Fronta.
- Parisi, V., G. Manni, M. Spadaro, G. Colacino, R. Restuccia, S. Marchi, M. G. Bucci and F. Pierelli (1999). "Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients." *Invest Ophthalmol Vis Sci* **40**(11): 2520-2527.
- Polman, C. H., S. C. Reingold, B. Banwell, M. Clanet, J. A. Cohen, M. Filippi, K. Fujihara, E. Havrdova, M. Hutchinson, L. Kappos, F. D. Lublin, X. Montalban, P. O'Connor, M. Sandberg-Wollheim, A. J. Thompson, E. Waubant, B. Weinshenker and J. S. Wolinsky (2011). "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria." *Ann Neurol* **69**(2): 292-302.
- Pul, R., A. Osmanovic, H. Schmalstieg, A. Pielen, K. Pars, P. Schwenkenbecher, K. W. Suhs, O. Yildiz, B. Frank, M. Stangel and T. Skripuletz (2016). "Fingolimod Associated Bilateral Cystoid Macular Edema-Wait and See?" *Int J Mol Sci* **17**(12).
- Saidha, S., O. Al-Louzi, J. N. Ratchford, P. Bhargava, J. Oh, S. D. Newsome, J. L. Prince, D. Pham, S. Roy, P. van Zijl, L. J. Balcer, E. M. Frohman, D. S. Reich, C. Crainiceanu and P. A. Calabresi (2015). "Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study." *Ann Neurol* **78**(5): 801-813.
- Schneider, E., H. Zimmermann, T. Oberwahrenbrock, F. Kaufhold, E. M. Kadas, A. Petzold, F. Bilger, N. Borisow, S. Jarius, B. Wildemann, K. Ruprecht, A. U. Brandt and F. Paul (2013). "Optical Coherence Tomography Reveals Distinct Patterns of Retinal Damage in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis." *PLoS One* **8**(6): e66151.
- Wingerchuk, D. M., V. A. Lennon, C. F. Lucchinetti, S. J. Pittock and B. G. Weinshenker (2007). "The spectrum of neuromyelitis optica." *Lancet Neurol* **6**(9): 805-815.
- Wingerchuk, D. M., V. A. Lennon, S. J. Pittock, C. F. Lucchinetti and B. G. Weinshenker (2006). "Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica." *Neurology* **66**(10): 1485-1489.
- Zeka, B., H. Lassmann and M. Bradl (2017). "Muller cells and retinal axons can be primary targets in experimental neuromyelitis optica spectrum disorder." *Clin Exp Neuroimmunol* **8**(Suppl Suppl 1): 3-7.
- Zimmermann, H., A. Freing, F. Kaufhold, G. Gaede, E. Bohn, M. Bock, T. Oberwahrenbrock, K. L. Young, J. Dorr, J. T. Wuerfel, S. Schippling, F. Paul and A. U. Brandt (2013). "Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations." *Mult Scler* **19**(4): 443-450.

Seznam publikací autorky:

**1. publikace in extenso, které jsou podkladem disertace**

a) s IF (kumulativní IF: 28,85)

- **Lizrova Preiningerova, J.**, A. Grishko, L. Sobisek, M. Andelova, B. Benova, K. Kucerova and E. Kubala Havrdova (2018). "Do eyes with and without optic neuritis in multiple sclerosis age equally?." *Neuropsychiatric Disease and Treatment* accepted for publication May **2018** (article number 169638). **IF 2,198** (last published)
- Martinez-Lapiscina, E. H., S. Arnow, J. A. Wilson, S. Saidha, **J. L. Preiningerova**, T. Oberwahrenbrock, A. U. Brandt, L. E. Pablo, S. Guerrieri, I. Gonzalez, O. Outteryck, A. K. Mueller, P. Albrecht, W. Chan, S. Lukas, L. J. Balk, C. Fraser, J. L. Frederiksen, J. Resto, T. Frohman, C. Cordano, I. Zubizarreta, M. Andorra, B. Sanchez-Dalmau, A. Saiz, R. Bermel, A. Klistorner, A. Petzold, S. Schippling, F. Costello, O. Aktas, P. Vermersch, C. Oreja-Guevara, G. Comi, L. Leocani, E. Garcia-Martin, F. Paul, E. Havrdova, E. Frohman, L. J. Balcer, A. J. Green, P. A. Calabresi, P. Villoslada and I. consortium (**2016**). "Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study." *Lancet Neurol* 15(6): 574-584. **IF 26,284**
- Matušková, V., **J. Lízrová Preiningerová**, D. Vysloužilová, M. Michalec, Z. Kasl and E. Vlková (**2016**). "Použití optické koherenční tomografie u roztroušené sklerózy." *Cesk Slov Neurol N* 79(1): 33-40. **IF 0,368**

b) bez IF (kapitoly do knihy)

- Kasl, Z., **J. Lizrova Preiningerova** and Š. Rusňák (2018). Použití optické koherentní tomografie v neurooftalmologické diagnostice. *Trendy soudobé oftalmologie*. P. Rozsival. 11: 83-101.
- **Lizrova Preiningerova, J.** (2013). *Oftalmologické vyšetření včetně OCT nálezů u RS a NMO*. Roztroušená skleróza. E. Havrdova. Praha, Mladá Fronta: 213 - 217.
- **Preiningerova, J.**, R. Bompuzzi, T. Vollmer and S. G. Waxman (2009). *Multiple Sclerosis*. eLS, Wiley Online Library.

**2. publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace**

a) s IF (kumulativní IF: 72,7)

- **Preiningerova, J. L.** and M. Vachova (2017). "Daclizumab high-yield process in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis." *Ther Adv Neurol Disord* 10(1): 67-75. **IF 4,192** (pro 2016)
- **Lízrová Preiningerová, J.**, K. Novotná, J. Rusz, L. Suchá, E. Růžicka and E. Havrdová (2015). "Spatial and temporal characteristics of gait as outcome measures in multiple sclerosis (EDSS 0 to 6.5)." *Journal of neuroengineering and rehabilitation* 12(-): 14-14. **IF 3,516**
- **Preiningerova, J. L.**, U. Baumhackl, T. Csepany, A. Czaplinski, F. Deisenhammer, T. Derfuss, T. H. Fabjan, F. Fazekas, S. Fuchs, E. Havrdova, A. H. Ledinek, Z. Illes, S. S. Jazbec, E. Klimova, S. Komoly, E. Kurca, M. Linnebank, L. Lisy, J. Mares, L. Prochazkova, R. Csilla, J. Szilasiova, P. Stourac, R. Talab, P. Turcani, M. Vachova, L. Vecsei, D. Vodusek, O. Zapletalova and T. Berger (2013). "Recommendations for the use of prolonged-release fampridine in patients with multiple sclerosis (MS)." *CNS Neurosci Ther* 19(5): 302-306. **IF 3,931** (pro 2014)

- Preiningerova, J. (2009). "Oral laquinimod therapy in relapsing multiple sclerosis." Expert Opin Investig Drugs 18(7): 985-989. **IF 4,218**
- Kadrnozkova, L., M. Vaneckova, L. Sobisek, B. Benova, K. Kucerova, J. Motyl, M. Andelova, K. Novotna, J. Lizrova Preiningerova, J. Krasensky, E. Havrdova, D. Horakova and T. Uher (2018). "Combining clinical and magnetic resonance imaging markers enhances prediction of 12-year employment status in multiple sclerosis patients." J Neurol Sci 388: 87-93. **IF 2,295**
- Crommelin, D. J., K. Broich, C. Holloway, B. Meesen, J. Lizrova Preiningerova, J. L. Prugnaud and B. Silva-Lima (2016). "The regulator's perspective: How should new therapies and follow-on products for MS be clinically evaluated in the future?" Mult Scler 22(2 Suppl): 47-59. **IF 4,840**
- Kopal, A., E. Mejzlikova, J. L. Preiningerova, D. Brebera, O. Ulmanova, E. Ehler and J. Roth (2015). "Changes of retina are not involved in the genesis of visual hallucinations in Parkinson's disease." Parkinsons Dis 2015: 709191. **IF 1,702**
- Waubant, E., D. Pelletier, M. Mass, J. A. Cohen, M. Kita, A. Cross, A. Bar-Or, T. Vollmer, M. Racke, O. Stuve, S. Schwid, A. Goodman, N. Kachuck, J. Preiningerova, B. Weinstock-Guttman, P. A. Calabresi, A. Miller, M. Mokhtaran, D. Ikle, S. Murphy, H. Kopetskie, L. Ding, E. Rosenberg, C. Spencer, S. S. Zamvil, I. T. N. S. S. Group and I. A. S. M. Team (2012). "Randomized controlled trial of atorvastatin in clinically isolated syndrome: the STAYCIS study." Neurology 78(15): 1171-1178. **IF 3,47**
- Ford, C., A. D. Goodman, K. Johnson, N. Kachuck, J. W. Lindsey, R. Lisak, C. Luzzio, L. Myers, H. Panitch, J. Preiningerova, A. Pruitt, J. Rose, H. Rus and J. Wolinsky (2010). "Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate." Mult Scler 16(3): 342-350. **IF 4,230**
- Ding, Z., J. Preiningerova, C. J. Cannistraci, T. L. Vollmer, J. C. Gore and A. W. Anderson (2005). "Quantification of multiple sclerosis lesion load and brain tissue volumetry using multiparameter MRI: methodology and reproducibility." Magn Reson Imaging 23(3): 445-452. **IF 2,25**
- Vollmer, T., L. Key, V. Durkalski, W. Tyor, J. Corboy, S. Markovic-Plese, J. Preiningerova, M. Rizzo and I. Singh (2004). "Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis." Lancet 363(9421): 1607-1608. **IF 28,6**
- Rizzo, M. A., O. C. Hadjimichael, J. Preiningerova and T. L. Vollmer (2004). "Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients." Mult Scler 10(5): 589-595. **IF 2,77**
- Vollmer, T. L., O. Hadjimichael, J. Preiningerova, W. Ni and J. Buenconsejo (2002). "Disability and treatment patterns of multiple sclerosis patients in United States: a comparison of veterans and nonveterans." J Rehabil Res Dev 39(2): 163-174. **IF 0,79**
- Kohama, I., K. L. Lankford, J. Preiningerova, F. A. White, T. L. Vollmer and J. D. Kocsis (2001). "Transplantation of cryopreserved adult human Schwann cells enhances axonal conduction in demyelinated spinal cord." J Neurosci 21(3): 944-950. **IF 5,92**