

**Fakultní nemocnice s poliklinikou v Ostravě**

**Neurologická klinika**

## **Disertační práce**

**MUDr. Pavel Hradílek**

**Longitudinální sledování vizuálních funkcí ve vztahu k vybraným paraklinickým metodám u pacientů po iniciální optické neuritidě**

**Ostrava 2006**

## ÚVOD

Roztroušená sklerosa mozkomíšní (RS) se v poslední době dostává stále více do popředí zájmu veřejnosti nejen pro svůj vysoký výskyt, ale i pro svůj výrazný socioekonomický dopad. Představuje nejčastější příčinu neurologické invalidity u mladé populace, má významný vliv na pracovní schopnost nemocných i na jejich soběstačnost a možnost starat se o své rodiny. Nezanedbatelná je i ekonomická náročnost samotné léčby i přídatných nákladů. Optická neuritida (ON) má velmi úzký vztah k RS. Asi u 20% nemocných je prvním příznakem RS. Míra konverze do RS po iniciální ON podle literárních údajů kolísá v širokém rozmezí (8-75%), přičemž procento se zvyšuje s délkou sledování a rovněž je vyšší riziko u nemocných s nálezem subklinického demyelinizačního postižení na magnetické rezonanci centrálního nervového systému nebo při vyšetření likvoru či evokovaných potenciálů (1). Kromě svého vztahu k RS je ON významná faktem, že postihuje smyslovou funkci, která je pro člověka nejdůležitější a zvláště v případě opakovaných zánětů zrakového nervu může zanechávat i ireverzibilní postižení vizuálních funkcí. V našem demyelinizačním centru při Neurologické klinice FNsP Ostrava jsme kromě standardních vyšetřovacích postupů u nemocných s akutní ON začali provádět i některá méně obvyklá vyšetření (např. ultrazvukové vyšetření optických nervů a oftalmických arterií) a ve spolupráci s oční klinikou i podrobnější zhodnocení vizuálních funkcí po ON ve snaze v prospektivním sledování detekovat míru vlivu různých rizikových faktorů v průběhu akutní ON na jejich dlouhodobý vývoj.

## **Poděkování**

Chtěl bych tímto poděkovat svému školiteli MUDr. Pavlu Štouračovi, Ph.D. a přednostce neurologické kliniky FNsP Ostrava MUDr. Olze Zapletalové za odborné konzultace během postgraduálního studia a cenné připomínky k disertační práci.

Dále chci poděkovat za spolupráci prim.MUDr. Sylvě Horákové, která prováděla podrobná oftalmologická vyšetření pacientů v souboru.

# OBSAH

<b>Úvod</b> .....	2
<b>Poděkování</b> .....	3
<b>Obsah</b> .....	4
<b>A. Přehled o současném stavu problematiky</b> .....	5
1. Klinická anatomie zrakového nervu a zrakové dráhy.....	5
2. Cévní zásobení optického nervu.....	7
3. Optická neuritida – patofyziologie.....	7
4. Optická neuritida – klinický obraz a dlouhodobý vývoj vizuálních funkcí.....	8
5. Diferenciální diagnóza ON.....	12
6. Genetické aspekty.....	15
7. Paraklinické vyšetřovací metody.....	18
7.1. Vizuální evokované potenciály (VEP).....	18
7.2. Elektoretinografie (ERG).....	21
7.3. Magnetická resonance (MR).....	22
7.4. Ultrazvuk (UZ).....	28
7.5. Optická koherentní tomografie (OCT).....	31
<b>B. Cíle práce</b> .....	33
<b>C. Charakteristika souboru nemocných</b> .....	34
<b>D. Materiál a metodika</b> .....	35
1. Oftalmologické vyšetření.....	35
2. Vizuální evokované potenciály.....	36
3. Magnetická resonance.....	36
4. Ultrazvuk.....	37
5. Vyšetření barvocitu.....	37
6. Vyšetření kontrastní citlivosti.....	39
<b>E. Výsledky práce</b> .....	43
<b>F. Vyhodnocení výsledků a diskuse</b> .....	54
<b>G. Závěry a význam pro klinickou praxi</b> .....	58
<b>H. Literatura</b> .....	59

## **A. Přehled o současném stavu problematiky**

### **1. Klinická anatomie zrakového nervu a zrakové dráhy**

Nervus opticus je traktem bílé mozkové hmoty s 1,2 milionu nervových vláken, z nichž 80% je senzorických a 20% pupilomotorických. Čtvrtina zrakových vláken přísluší makulopapilárnímu svazku, který zajišťuje ostré centrální vidění. Při prostupu sklerou má n. opticus stejně jako papila průměr asi 1,5 mm. V dalším průběhu optickým kanálkem má těsný vztah k zadnímu ethmoidálnímu a sfenoidálnímu sinu. (2) Již orbitální porce optického nervu je obklopena stejnými meningy, jaké obklopují mozek, a mozkomíšní mok zde protéká mezi arachnoideou a pia mater stejně jako je tomu intrakraniálně. (3). Optický nerv tak získává tloušťku 3-4 mm. V průběhu optickým kanálkem jej doprovází a. ophtalmica. Makulopapilární svazek, který zaujímá na papile a za ní temporální segment a za vstupem cév axiální polohu, je zvláště vulnerabilní vůči různým noxám – zánětlivým, toxickým, degenerativním, útlakovým a jiným – a proto je charakteristickým a daleko nejčastějším funkčním výpadem u afekcí zrakového nervu centrální a centrocekální skotom. V oblasti nepárové ploché destičky – chiasma opticum – dochází k částečnému zkřížení vláken optických nervů. Vlákná z nasálních retinálních kvadrantů (60%) zde přecházejí do druhostranného traktu, vlákná z temporálních kvadrantů sítnice (40%) zahýbají podél zevního okraje chiasmatu do stejnostranného traktu. Křížící se vlákná z periferie nasálního dolního retinálního kvadrantu nejdu do traktu přímo, ale za mediální rovinou zahnou dosti hluboko do druhostranného zrakového nervu a teprve pak se obrátí do druhostranného traktu. Vzniká tak dopředu konvexní Wilbrandova klička, která se uplatňuje při vzniku Traquairova junkčního skotomu, resp. syndromu optochiasmatického spojení. Ten se vyznačuje homolaterálně centrálním skotomem a na druhém oku periferní depresí v temporálním horním kvadrantu. Vzniká tak kuriozní obraz tím, že jako léze jednoho zrakového nervu se

manifestuje na obou očích a jako lézi chiasmatu mu chybí bitemporální postižení. Klinicky méně významná je zadní Wilbrandova klička, dozadu konvexní, tvořená křížícími se vlákny z periferie horního nasálního kvadrantu sítnice. Ta zahnou nejprve do homolaterálního traktu, ale pak se obrátí do kontralaterálního. Křížící se vlákna makulopapilárního svazku jdou při zadním úhlu chiasmatu. Nejčastějším klinickým syndromem léze chiasmatu je bitemporální hemianopsie, kterou častěji vidáme neúplnou, tj. horní nebo dolní kvadrantanopsii. Binasální hemianopsie je výjimečným obrazem chiasmatické léze, který předpokládá více či méně symetrickou lézi na obou zevních okrajích chiasmatu, kudy probíhají přímá, nezkřížená vlákna zrakového nervu. Zrakové trakty se z chiasmatu rozbíhají a probíhají po spodině mozku až ke corpora geniculata lateralia, kde končí druhý neuron zrakové dráhy. Ještě předtím odbočí pupilomotorická vlákna přes brachia colliculi superiores k pretektálním jádrům v mesencefalu. Klinické postižení optického traktu se projeví kontralaterální homonymní hemianopsií, která se významně liší od hemianopsie z léze centrálního neuronu zrakové dráhy těmito skutečnostmi:

1. – následnou parciální atrofii papil (výraznější na protilehlém oku),
2. – hemianopickou ztuhlostí zornic (spíše teoretického významu),
3. – u parciálních traktových lézí výraznou inkongruencí perimetrických výpadů
4. – poruchou centrální zrakové ostrosti alespoň jednoho oka (zatímco u centrálních hemianopsií nebývá vizus porušen), což souvisí s uspořádáním vláken v traktu.

Po semidekusaci v chiasmatu se vlákna z korespondujících míst obou sítnic dostávají co nejbliže k sobě, aby ve zrakové kůře zajistila tzv. normální retinální korespondenci, která je předpokladem dobré sensorické spolupráce obou očí. Ze subkortikálního zrakového centra corpus geniculatum laterale pak postupují vlákna centrálního neuronu nejprve zadní částí

vnitřní kapsuly a dále pak obcházejí postranní mozkovou komoru temporálním a parietálním lalokem do laloku okcipitálního.

Zraková kůra zaujímá Brodmanovu areu 17, která se také nazývá area striata. Zaujímá širokou oblast zadního pólu týlního laloku a po jeho vnitřní, interhemisferální ploše pokračuje ventrálně podél fissura calcarina. Klinickým obrazem léze zrakové kůry je částečná či úplná kontralaterální homonymní hemianopsie, klinicky odlišná od hemianopsie z léze optického traktu (viz výše). Při oboustranném postižení pak vzniká korová slepota, resp. při částečném postižení mohou vzniknout různé obrazy např. s tubulárním zorným polem, zkříženou kvadrantanopsií apod. (2)

## **2. Cévní zásobení optického nervu**

Nejproximálnější porce optického nervu je zásobována z arteria centralis retinae, hlubší porce optického disku a laminární porce optického nervu z terminálních větví arteriae ciliares posteriores breves, zbylou část optického nervu zásobuje piální cévní pletěň, kterou zásobuje arteria ophtalmica a její ciliární a muskulární větve. (3)

## **3. Optická neuritida – patofyziologie**

Při akutní atace ON se patofyziologicky uplatňují zejména zánět a demyelinizace. Je zvýšena permeabilita hemato-likvorové bariery, což vede k průniku aktivovaných T-lymfocytů do CNS a tvorbě perivenosních lymfocytárních infiltrátů s edémem okolních tkání. Buňkami zprostředkovaná cytotoxicita je klíčovým patofyziologickým rysem demyelinizačního postižení zrakového nervu. Dochází k uvolňování prozánětlivých a cytotoxických cytokinů

(TNF – alfa, interferon gama, lymfotoksin a další), které indukují a dále udržují imunitní reakci namířenou proti strukturám myelinu, což vede k jeho destrukci (4). Tyto prozánětlivé a cytotoxické působky jsou u nemocných s akutní ON zvýšeny na stejnou úroveň jako u pacientů s klinicky definitivní RS (5). K patofyziologii poškození optického nervu rovněž přispívají protilátky proti myelinovému bazickému proteinu (MBP) a proteolipid-proteinu (PLP), jejichž vysoká syntéza v CNS byla zjištěna u nemocných s ON jak v rámci RS, tak i izolovanou. (6). Zbylé částice rozpadu myelinu jsou pak fagocytovány mikroglíí. Důsledkem demyelinizace a zánětu je kondukční blok (patrný prodloužením latencí vizuálních evokovaných potenciálů) a klinický korelát v podobě poruchy vizu. V oblasti sítnice za nepřítomnosti oligodendrocytů dochází k perivenulárnímu opouzdření, které je obrazem vaskulárního zánětu bez demyelinizace. Projevuje se jako klinicky němé postižení sítnice ještě před rozvojem ON a bývá zřetelné při vyšetření pomocí fluorescenční angiografie. U nemocných s ON však nedochází jen k narušení struktury a funkce myelinu, ale i ke ztrátě axonů zrakového nervu, a to již i při první epizodě ON. Axonální postižení v akutních zánětlivých plakách je prokazatelné histologicky a radiologicky redukcí neuronálního spektroskopického markeru N-acetyl-aspartátu. Axony postižené akutní transekcí podléhají Wallerově degeneraci během následujících měsíců po ON, ale tento proces již nejspíše neovlivňuje celkový klinický deficit (7).

#### **4. Optická neuritida – klinický obraz a dlouhodobý vývoj vizuálních funkcí**

Ztráta centrálního vidění je hlavním příznakem u více než 90% pacientů s akutní ON. Ti, kteří mají normální zrakovou ostrost, si mohou stěžovat na ztrátu periferního vidění na jedné straně v horní nebo dolní části zorného pole. Obvykle je přítomna orbitální bolest, která je lokalizována nad nebo za okem a ve srovnání se snížením zrakové ostrosti je obvykle mírná.



Tato tupá retrobulbární bolest obvykle předchází, nebo se může vyskytnout současně se snížením zrakové ostrosti. Mohou ji zhoršovat pohyby bulbu, zvláště vzhůru. Většinou trvá několik týdnů. Za příčinu orbitální bolesti je považována stimulace trigeminální inervace pochvy zrakového nervu zánětem při ON. Výskyt bolesti významně koreluje s lokalizací léze zrakového nervu, přičemž jak bolest v inervační zóně první větve trigeminu, tak i bolest při pohybu bulbu je signifikantně častější v případě postižení orbitálního segmentu nervu (8). Během dnů dále klesá zraková ostrost, zatímco bolest většinou polevuje v momentě největší ztráty vizu. Ztráta barevného vidění a rozostření vizu je pacienty zaznamenáváno častěji než fotofobie. Mezi další méně obvyklé symptomy patří fosfény a snížení hloubky percepce. Zraková ostrost se zhoršuje během hodin až dnů, někdy i minut a může vyústit až v amaurózu. Stupeň ztráty vizu však nekoreluje s konečným stavem po prodělané ON. K maximálnímu zlepšení vizuálních funkcí dochází typicky během dvou až tří týdnů, u většiny pacientů pak do 6 měsíců, případně i za delší dobu dojde k definitivní úpravě vizu, či alespoň konečnému zlepšení (4).

Pacienti s akutní ON mohou mít velmi variabilní poruchy zorného pole, nejčastěji ale jde o centrální skotom. Méně často se může vyskytnout obloukovitý skotom, horní nebo dolní altitudinální skotom, periferní konstriktce, centrocekální skotom, bitemporální nebo hemianopický defekt. Během fáze zlepšování vizu se centrální skotom redukuje na malou centrální nebo paracentrální oblast zamlženého vizu. Méně těžká ON může způsobit jen rozostřené vidění a relativní skotom, který postupně vymizí. Rozsah defektu zorného pole se však může v čase měnit, dokonce i kolísat v rámci jednoho dne, a to v důsledku Uhthoffova fenoménu (4).

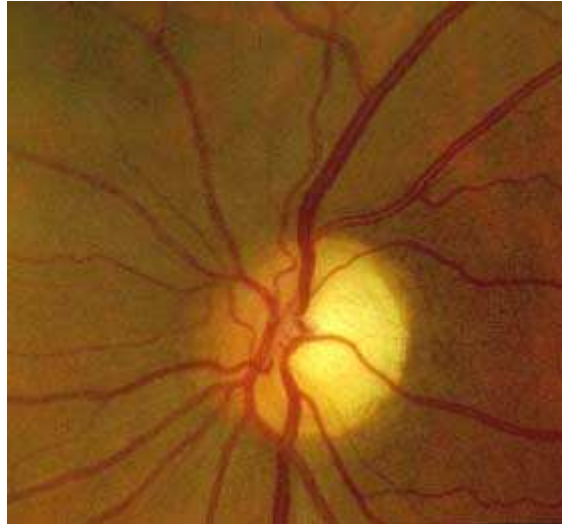
Jak kontrastní citlivost, tak i barevné vidění jsou během akutní ON sníženy. Tíže jejich poruchy je většinou proporcionální k poruše zrakové ostrosti, někdy může být i horší. Dyschromatopsie se vztahuje k fázi nemoci. Zatímco v akutní fázi ON je více defektů modrá-

žlutá, po 6 měsících spíše pozorujeme defekty červená-zelená. Pacienti rovněž mají sníženou schopnost rozpoznání jasu postiženým okem (9).

Relativní aferentní pupilární defekt je téměř vždy přítomen u intraokulární nebo retrobulbární neuritidy. V případě jeho absence je vždy nutno se zamýšlet i nad jinou příčinou poruchy vizu. Objektivním příznakem každé senzorické léze zrakového nervu, a zvláště ON, je Gunnova zornice – průkaz léze aferentní části pupilárního reflexu: při střídavém zakrývání a odkrývání očí se na postižené straně pupila po odkrytí rozšíří, na zdravé straně naopak zúží (10). Častá je rovněž subklinická neuropatie optiku na symptomatickém oku, je-li druhé oko postiženo ON. U více než poloviny těchto asymptomatických nálezů jsou přítomny defekty zorného pole, které jsou většinou minimální a mívají dobrou tendenci k úpravě (11, 12). Nálezy na fundu pomáhají lokalizovat lézi optického nervu. Postižení v oblasti papily zrakového nervu způsobuje papilitidu (nebo také přední optickou neuritidu či intraokulární neuritidu), pro kterou je typický kyprý edém optického disku s řídkými peripapilárními hemoragiemi a minimální rozšíření cév (obr. č. 1). Naopak u retrobulbární neuritidy je nález na optickém disku zcela normální (obr. č.2), což kontrastuje s těžkou poruchou vizu nemocného.



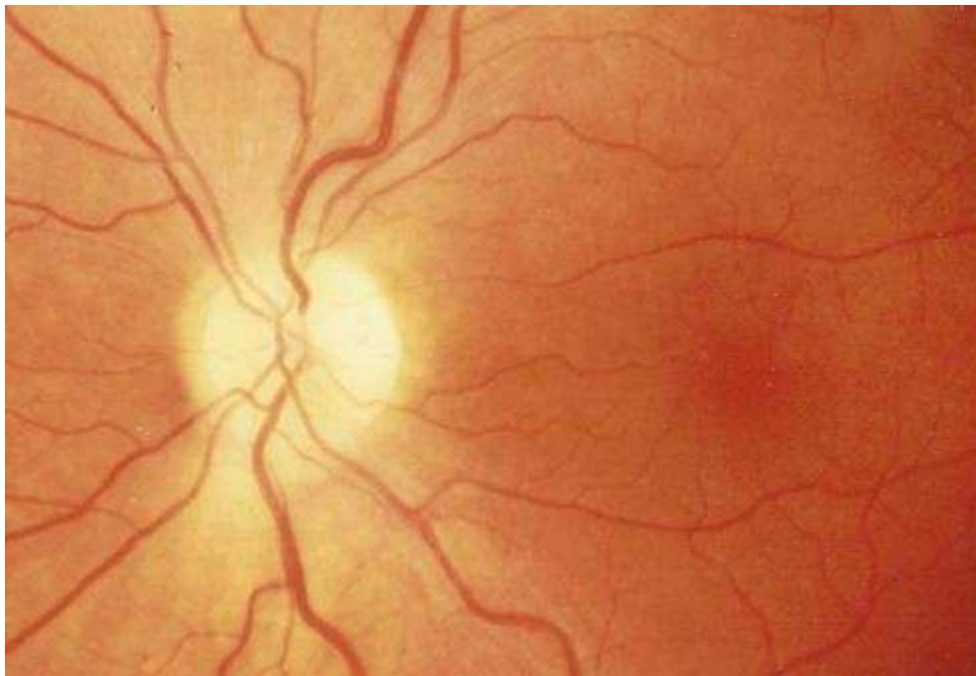
Obr. č.1: akutní papillitis (Sowka JW, Gurwood, AS, Kabat AG: Handbook of ocular disease management, Jobson Publishing L.L.C. 2000-2001)



Obr. č.2: fundoskopický nález u akutní ON (Reidy JJ, Dpt of Ophthalmology, Buffalo, USA)

Následkem každé neuritidy optiku je více či méně zřejmá atrofie papily (obr. č.3), a to podle množství zaniklých osových vláken nervu. Většinou bývá nejvíce vyznačena v temporálním sektoru terče (4, 10). Rovněž při perimetrickém vyšetření pacientů po ON jsou nalézány spíše periferní difuzní skotomy, centrálních výpadků zorného pole bývá méně (13). Dlouhodobá prognóza zrakové ostrosti (10 let) po izolované ON je u valné většiny nemocných dobrá. V dlouhodobém desetiletém sledování skupiny Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) mělo 10 let po ON normální vizus na původně postiženém oku 74% nemocných, jen 8% mělo vizus horší než 0,5. Horší vizuální postižení většinou bývá u těch pacientů, u nichž se vyvinula RS, stejně tak u nich častěji dochází k recidivám ON, a to jak na stejném, tak i na druhém oku. Zatímco k recidivě ON došlo u 35% pacientů, kteří původně vstoupili do sledování ONTT, u pacientů, u nichž se později rozvinula RS se tak stalo až ve 48% (14). Někteří pacienti, u nichž je při vyšetření na Snellenových optotypech zjištěn prakticky normální vizus, však sami udávají subjektivní potíže a při podrobnějších vyšetřeních (VEP, vyšetření kontrastní citlivosti, Ishihara test apod.) jsou častější patologické nálezy. Proto se tyto metody společně

se subjektivními obtížemi nemocného jeví být citlivějším ukazatelem zrakových funkcí po prodělané ON (15).



Obr. č.3: Atrofie zrakového nervu u nemocného po ON ([www.eyecasualty.co.uk](http://www.eyecasualty.co.uk))

## 5. Diferenciální diagnóza ON

Akutní monokulární ztrátu vizu mohou způsobit různá onemocnění, která je nutno odlišit zejména pro jiný terapeutický přístup.

Přední ischemická optická neuropatie (AION) je infarkt přední části optického nervu, který je způsoben okluzí dvou hlavních ciliárních arterií, které zásobují optický nerv a chorioideu.

AION je nebolestivá (na rozdíl od většiny ON) a nevede většinou k významnějšímu zlepšení zrakových funkcí během několika týdnů. U AION výrazně častěji nacházíme spíše altitudinální než generalizovaný edém disku, nablednutí papily a peripapilární hemoragie

(obr. č.4). AION se mnohem častěji vyskytuje u starší populace nad 50 let věku. Někdy se může objevit v rámci gigantocelulární arteriitidy.



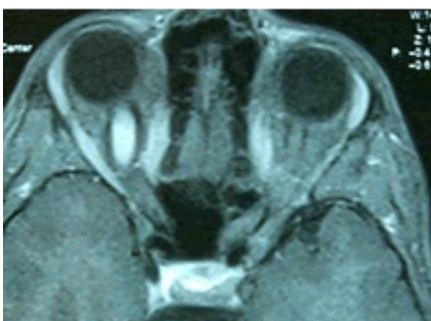
Obr. č.4: fundoskopický nálezn u AION (Gruber A, Faulborn J, Graz)

Další jednotkou, která může napodobovat ON, je Leberova hereditární neuropatie optiku (LHON), která nejčastěji postihuje mladé muže. Postižení funkce gangliových buněk má za následek ztrátu vize, která je obvykle nebolestivá a začíná centrálně na jednom oku, druhé se přidává během několika dnů až měsíců. Cirkumpapilární teleangiektatická mikroangiopatie, edém nervových vláken v okolí disku (pseudoedém) a absence prosakování barviva při fluorescenční angiografii pomohou odlišit LHON od jiných příčin edému optického disku. Přínosné je rovněž genetické testování na mitochondriální DNA mutace 1178, 3460 a 14484. Parainfekční ON se obvykle vyvíjí 1-3 týdny po virové nebo bakteriální infekci. Je obvyklejší u dětí a častěji bývá bilaterální než unilaterální. Pokud je provázena dalšími neurologickými příznaky typu meningoencefalitidy nebo encefalomyelitidy, nacházíme obvykle odpovídající nálezn v mozkomíšním moku. Úprava vizuálních funkcí po parainfekční ON bývá výborná. Postvirová ON může být způsobena adenoviry, coxsackie virem, virem hepatitidy A a B, cytomegalovirem, virem Epstein-Barr, virem HIV, spalniček, příušnic, rubeoly, varicely a

herpes-zoster. Z bakteriálních infekcí se může uplatnit antrax, infekce beta-hemolytickým streptokokem, brucelóza, meningokoková infekce, pertuse, tuberkulóza a jiné. Postvaccinační ON bývá obvykle přední a bilaterální. Může se vyskytnout po vakcinaci proti tuberkulóze, hepatitidě B, vzteklině, tetanu, variole nebo chřípce.

Intraokulární i retrobulbární neuritida se může vyskytnout u HIV infikovaných pacientů s kryptokokovou meningitidou, cytomegalovirovou nebo herpetickou infekcí, zřídka u toxoplasmózy. ON někdy můžeme pozorovat i v rámci syfilis nebo boreliózy. U sarkoidózy na rozdíl od demyelinizační ON bývá vzhled optického disku hrudkovitý a bílý, což svědčí pro přítomnost granulomatózní infekce. Na rozdíl od průběhu úpravy vizu po demyelinizační ON, která není závislá na steroidech, u sarkoidózy může dojít k opětovnému poklesu vizu, je-li kortikoterapie přerušena.

Optický nerv mohou rovněž postihnout některé malignity: akutní nebo chronické leukémie, intraokulární lymfom, maligní melanom nebo metastatické léze mohou infiltrovat zrakový nerv. Zřídka může být ON součástí paraneoplastického syndromu, například u bronchogenního karcinomu nebo lymfomu. Jestliže po několika týdnech nedochází ke zlepšení vizu, je nutno pomýšlet i na jinou příčinu unilaterální poruchy vizu než ON. Její klinický obraz mohou napodobit gliom optiku (16) nebo meningeom (17) v oblasti orbity s útlakem zrakového nervu. Odpovídající diagnostika (MR orbity) je potom důležitá i pro následnou léčbu těchto nálezů (obr.č.5 a 6).



Obr. č.5: gliom optiku  
([www.uabnfccenter.org](http://www.uabnfccenter.org))



Obr. č.6: meningeom optiku  
([www.ophtalmologytimes.com](http://www.ophtalmologytimes.com))

Méně obvykle může být ON prvním projevem jiné autoimunitní nemoci než RS. Mladé ženy, většinou s oboustrannou poruchou vizu nemusí zpočátku jevit jiné příznaky kolagenózy, jako například lupus erythematosus. Rovněž u pacientů s okulními symptomy revmatické nemoci může být úvodní manifestací ON, stejně jako u antifosfolipidového syndromu (4).

Toxické a nutritivní optické neuropatie bývají většinou oboustranné, symetrické, nebolestivé a většinou mívají špatnou prognózu dalšího vývoje zrakových funkcí. Patří sem deficiencie vitamínu B12, tabáková-alkoholová amblyopie, intoxikace metanolem nebo ethambutolová toxicita (18).

Příznaky ON mohou napodobit i některá získaná onemocnění sítnice, například centrální serózní chorioretinopatie nebo některé autoimunitní retinopatie (19).

Traumatická nebo radiační optická neuropatie podobně jako mívají v akutní fázi obvykle normální nález na optickém disku, jeho nablednutí se pak neobjevuje dříve než za 4 týdny od začátku příznaků (19).

Zvláště u mladých jedinců se můžeme setkat i s neorganickou příčinou unilaterální poruchy vizu, zejména v případech simulace nebo hysterie. Pomůže nám observace pacientova chování. Při vyšetření většinou nalezneme normální reaktivní zornice, rovněž není přítomen relativní aferentní pupilární defekt. Diagnózu nám pak potvrdí VEP (19).

## **6. Genetické aspekty**

Genetické faktory jsou u RS dlouho diskutovanou problematikou a různé práce jim přisuzují v riziku rozvoje onemocnění větší či menší roli. Na základě studií v Kanadě a Finsku (20, 21) mají příbuzní prvního stupně 25-50x větší riziko onemocnění RS než je běžné riziko populace. Celkově je největší riziko u monozygotních dvojčat (asi 30%), u dizygotních

dvojčat a jiných sourozenců je riziko asi 10%. U sourozenců se počátek nemoci spíše vztahuje k věku, než k určitému roku, což svědčí o tom, že genetické faktory ovlivňují počátek nemoci. Na základě studií na sporadických a familiárních případech RS s testováním specifických kandidátských genů byla jako hlavní opakující se nálezy zjištěna asociace s alelou HLA-DR2 v rámci MHC na chromosomu 6 (4). Data Hainesové a spol. (22) ukazují, že sporadická a familiární RS mají obecnou genetickou vnímavost. Tato práce také podpořila hypotézu, že primární roli v patogenezi RS hraje geneticky determinovaná imunitní odpověď. Navíc lokus MHC pravděpodobně reprezentuje méně než polovinu genetické etiologie RS. Rodiny nesegregující alelu HLA-DR2 zřejmě nemají žádnou vazbu na MHC a musí tak být ovlivněny jinými geny.

Podle studie The Multiple Sclerosis Genetics Group z roku 2002 (23) asociace s alelou HLA-DR2 u rodin s různými klinickými příznaky RS napovídá, že existuje obecná genetická báze pro různé klinické fenotypy RS. MHC geny pravděpodobně primárně ovlivňují penetranci, zatímco ostatní lokusy modulují specifické fenotypy, jako je lokalizace v mozku nebo míše, demyelinizace a tíže zánětu. V experimentu epigenetické faktory jako selekce různých nemocí indukujících antigenů rovněž ovlivňuje lokalizaci a tíži různých fenotypů experimentální alergické encefalomyelitidy indukované různými encefalitogenními peptidy. Je pravděpodobné, že k podobné souhře genetických a epigenetických faktorů dochází i u lidské RS. Uplatňují se patrně HLA oblast na 6p21 a některé další lokusy. Non-HLA geny nebo některé další epigenetické faktory musí modulovat expresi nemoci (9).

Mitochondriální DNA mutace mohou rovněž přispívat k příčině RS. Mitochondriální DNA bodové mutace ale nejsou obvykle asociovány s typickou ON/RS. Jen některé sekundární LHON (Leberova hereditární neuropatie optiku) mutace byly asociovány s ON nebo RS (24).

U nemocných s izolovanou ON se mohou některé genetické faktory uplatňovat při hodnocení rizika rozvoje klinicky definitivní RS. U nemocných po iniciální ON, kde se vyvinula



následně RS byly častěji nalezeny HLA-DR2 a DQw1, ale žádná z těchto alel patrně neovlivňuje progresi ON do RS. Navíc toto riziko je dáno spíše přítomností či nepřítomností demyelinizačních lézí na MR mozku. Pacienti HLA-DR3 pozitivní měli 2,8x vyšší riziko přechodu do RS a toto riziko se zvýšilo až na 6,7x pokud byla pozitivní kombinace DR3 a DR2 (25).

Rovněž některé další lokusy HLA mohou hrát roli pro výskyt demyelinizačního onemocnění. Ve skupině Íránských pacientů s ON se výrazně častěji vyskytoval HLA-A24. HLA-B5, B51, B38, B27 a B35 byly signifikantně častější u ON ve srovnání s kontrolami, naopak některé jiné lokusy HLA se u ON/RS pacientů nevyskytovaly (HLA-A10, A26, B44, B16 a B38) (26).

Do jisté míry odlišná situace může nastat u dětských pacientů s demyelinizačním onemocněním. Ze studie ruských autorů Boiko a spol. z r. 2000 (27) vyplynulo, že zatímco četnost HLA-DR2 byla podobná jako v dospělé populaci, byl u dětí nalezen vyšší výskyt jiných subtypů TNF než u dospělých RS pacientů stejné etnické skupiny. Zejména přítomnost TNF-alfa7, který nacházíme jen velmi zřídka u dospělých, by mohla být markerem časného začátku RS.

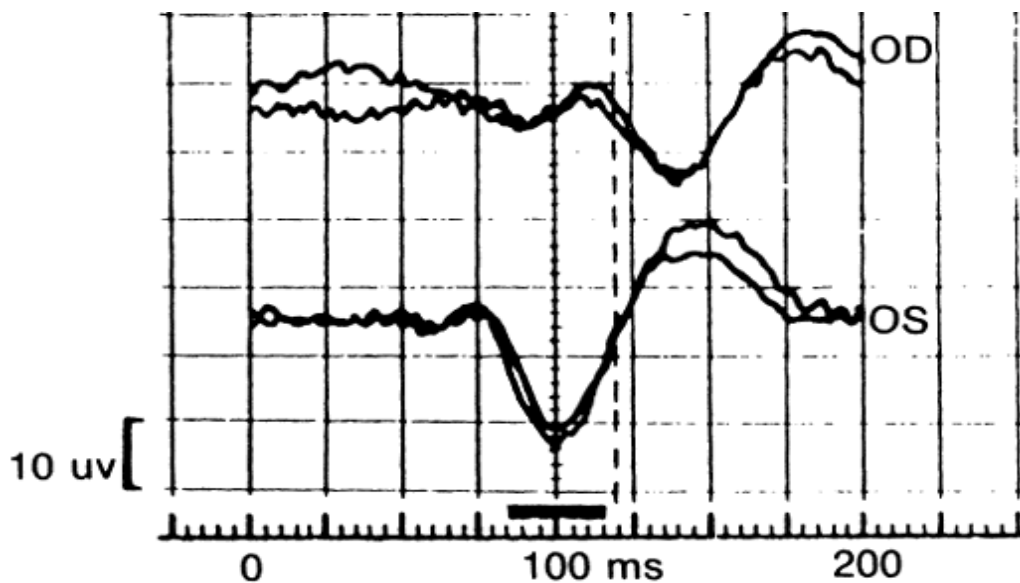
Z uvedeného je zřejmé, že genetické faktory ON/RS jsou polygenní, přičemž jde o genetické kódování různých aspektů choroby (riziko vzniku nemoci, charakter imunitní reakce, různé fenotypy nemoci). Podobně jako ostatní předpokládané faktory spolupodílející se na etiologii nemoci, jsou i kandidátské geny ovlivňující rozvoj RS podrobovány rozsáhlému výzkumu, současný stav však neumožňuje prakticky zaměřené validní genetické poradenství vůči nemocným s RS a jejich rodinám.

## **7. Paraklinické vyšetřovací metody**

V praktickém hodnocení akutní unilaterální poruchy vizu nám mohou pomoci zejména metody elektrofyziologické (vizuální evokované potenciály, elektroretinografie) a strukturální (magnetická rezonance, ultrazvuk, optická koherentní tomografie).

### **7.1 VIZUÁLNÍ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY (VEP)**

Tato elektrofyziologická metoda nám přináší významné informace o integritě zrakové dráhy. VEP lze vybavit jak světelným zábleskem, tak i pravidelnou reverzací strukturovaných zrakových podnětů, většinou černobílých šachovnicových polí. Potenciály jsou odváděny jednou elektrodou nalepenou na kůži nad zadním pólem okcipitálního laloku s indiferentní elektrodou na ušním boltci. Zadní pól reprezentuje především korové projekční pole retinální makuly, je snímající elektrodě nejbližší (ve srovnání s projekcí periferního zorného pole v hloubce kalkariny) a je také plošně nejrozsáhlejší. Největší pozornost v získané polyfázické odpovědi je věnována délce latence hlavní pozitivní vlny, která kolísá kolem 100 ms a je označována při zábleskové stimulaci jako P2 a při stimulaci strukturou jako P100. Patologické nálezy se vyznačují hlavně prodloužením latence P100, rozšířením celého potenciálového komplexu, snížením jeho amplitudy a dalšími tvarovými změnami, posunem prahových hodnot, popřípadě jeho zhoršenou výbavností (10) (obr. č.7).



Obr. č.7: obraz léze optického nervu vpravo po prodělané ON při vyšetření VEP

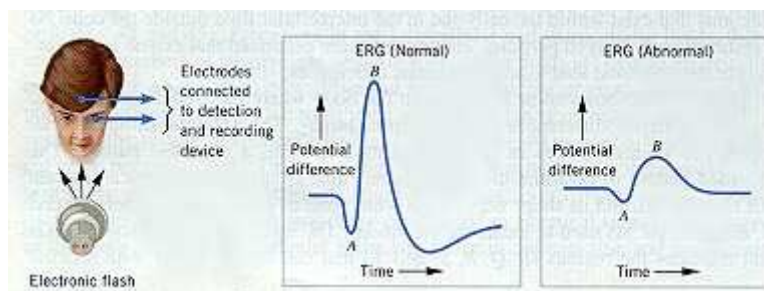
Při akutní optické neuritidě vizuální evokovaná odpověď klesá na amplitudě a jestliže zraková ostrost klesá pod 6/24, je obvykle nepřítomná. Jakákoli zbývající odpověď je opožděna. Při návratu zrakové ostrosti po prodělané ON amplituda vzrůstá a pozorujeme opožděnou odpověď s dobře zachovaným tvarem vlny P100, která je opožděna asi o 35 ms. Toto prodloužení latence vlny P100 pak přetrvává asi u 90% pacientů, kteří prodělali ON, i když se latence může snižovat a někdy dosáhnout i normálních hodnot (28, 29). Větší část tohoto zlepšení probíhá nejčastěji mezi 6 měsícem až 2. rokem po atace ON. U některých, zvláště mladších pacientů, může tento proces pokračovat i několik let (30). Ani u této menšiny, u níž došlo k normalizaci latence vlny P100, však nelze vyloučit novou spontánní deterioraci jako následek dalších epizod subakutní demyelinizace (31). U dětí nalzáme po optické neuritidě normální latence vlny P100 až v 50% případů, což svědčí o větší remyelinizační kapacitě u mladých jedinců. Někdy je možno nalézt prodloužení latence vlny P100 i na klinicky nepostiženém oku (28), což je významné pro detekci subklinického postižení zrakové dráhy, i když k zachycení co největšího množství případů je většinou nutno použít více vyšetřovacích

metod, např. MR, perimetr, vyšetření kontrastní citlivosti apod. (32). Při akutní ON dosahuje vyšetření VEP senzitivity okolo 70-80% (29), podobně jako MR vyšetření orbity s aplikací trojnásobné dávky gadolinia. Zatímco VEP dosahují až 100% specifity pro chronický stav po ON, pro akutní ON vykazuje výraznější specifitu MR vyšetření s trojnásobnou dávkou gadolinia (33). Vzhledem k tomu, že rozsáhlé perimetrické studie (34) prokázaly lokalizované defekty zorného pole u pacientů s RS, mohou se jevit citlivější multifokální VEP, při nichž jsou nezávisle testovány různé lokality zorného pole (35). Při použití reverzace strukturovaných podnětů ke stimulaci zrakové dráhy je vyšetřován jen jeden ze dvou hlavních paralelních nervových systémů ve zrakové dráze, a to systém přenášející informaci o struktuře podnětu (parvocelulární), zatímco druhý systém (magnocelulární), zodpovídající za detekci pohybů v zorném poli, není tímto způsobem dostatečně testován. Při stimulaci zrakové dráhy pohybem však bylo zjištěno významné prodloužení latence hlavního negativního vrcholu u podstatně menšího množství nemocných s akutní unilaterální ON než při reverzní stimulaci, navíc u většiny z nich nedošlo po stimulaci pohybem k významnějšímu poklesu amplitudy. Tento rozdíl je patrně způsoben tím, že v případě pohybem stimulovaných odpovědí jde o reakce zprostředkované magnocelulární zrakovou dráhou, která se nepodílí významně na vnímání struktury (kontrastu) a její stav tedy bezprostředně nesouvisí s úrovní zrakové ostrosti, jejíž značná redukce je právě dominující klinickému obrazu ON. I když je tedy stimulace zrakové dráhy pohybem méně citlivá při diagnostice zánětu zrakového nervu, může mít své opodstatnění v situaci, kde amplituda hlavního pozitivního vrcholu reverzačních potenciálů, která závisí na zrakové ostrosti, je tak malá, že není možné tento vrchol s jistotou identifikovat. Zřetelněji vyjádřená odpověď na pohybovou stimulaci pak může být vodítkem pro stanovení závažnosti akutního stavu a pro hodnocení vývoje onemocnění a účinnosti léčby (36). Prodloužení latencí vlny P100 významně koreluje s délkou léze optického nervu vizualizovanou pomocí MRI metody STIR (viz výše) u pacientů v chronickém stadiu ON.

V akutním stadiu ON tato korelace není významná, což se vysvětluje tím, že zvýšený signál zrakového nervu na MRI může příslušet spíše edému, než demyelinizaci. (37)

## **7.2 ELEKTRORETINOGRRAFIE (ERG)**

ERG je záznamem elektrických potenciálů, které jsou odpovědí sítnice na stimulaci světelným podnětem. Akční potenciály snímá systém s přísavnou akční elektrodou na bulbární spojivce nebo zabudovanou v kontaktní rohovkové čočce a s indiferentní elektrodou na čele nebo ušním lalůčku (obr. č.8). Na rozdíl od klasické zábleskové ERG má v diagnostice demyelinizačních lézí zrakového nervu větší význam ERG na strukturované podněty (tzv. PERG – pattern ERG). Difúzní světelný podnět byl při této metodice nahrazen prostorově strukturovaným podnětem v podobě černobílých pruhů nebo šachovnicových čtverců, jejichž stimulační efekt je zvýrazněn reverzací. Místem vzniku potenciálu jsou gangliové buňky sítnice (10). U akutní unilaterální poruchy vizu může tato metoda být užitečná zvláště pro odlišení AION, u níž dochází k výraznému poklesu amplitudy N95, zatímco tato v akutní ON zůstala normální (38). Zachování normální amplitudy N95 6 měsíců po prodělané ON dobře koreluje s úpravou klinických parametrů, zatímco u nemocných s reziduální poruchou vizu po ON zůstává amplituda N95 snížena (39). V chronické fázi, alespoň rok po prodělané ON lze u většiny pacientů na postiženém oku pozorovat snížení amplitudy N95 a prodloužení latencí pozitivní vlny P50 i negativní vlny N95. Tyto patologické nálezy navíc korelují se snížením vrstvy retinálních nervových vláken měřené pomocí OCT (40).



Obr. č.8: normální a patologický elektroretinogram ([sol.sci.uop.edu/electricpotential.html](http://sol.sci.uop.edu/electricpotential.html))

### 7.3 MAGNETICKÁ RESONANCE (MR)

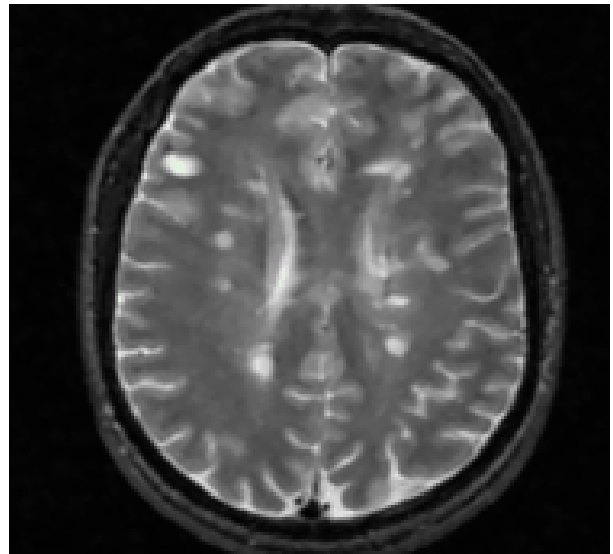
Pro zobrazení bílé hmoty mozku a míchy je v současnosti nejdůležitější metodou. Na skladbě myelinu se podílejí lipidy přibližně ze  $\frac{3}{4}$  a bílkoviny z  $\frac{1}{4}$ . Právě vysoký obsah lipidů v myelinových obalech axonů způsobuje, že bílá hmota má relativně krátké T1 i T2 relaxační časy. Proto je normální bílá hmota ve srovnání s šedou hmotou T1 hyperintenzní a T2 hypointenzní. Dojde-li k porušení myelinových obalů, ztratí bílá hmota s destrukcí lipidů tvořících myelin i svoji přirozenou hydrofobii, lokálně se zvýší množství extracelulární tekutiny a následkem je prodloužení jak T1 (T1-hypointenzita), tak i T2 relaxačního času. V protondenzitních (PD) a T2 vážených obrazech jsou pak taková ložiska zřetelně hyperintenzní (41).

Při vyšetřování pacientů s akutní unilaterální ON má MR několikový význam. Je důležitá pro zobrazení ztlustělého segmentu zrakového nervu při akutním zánětu a stanovení délky tohoto ztlustění, má význam při sledování postupu atrofie zrakového nervu, diferenciálně diagnosticky může ve sporných případech pomoci odlišit jiné příčiny neuropatie optiku, funkční MRI může monitorovat proces reorganizace kortikálních spojů po akutní ON a konečně je MR nezbytná k detekci případných demyelinizačních změn v mozku a míše,

jejichž výskyt a rozsah je významným prognostickým faktorem pro rozvoj roztroušené sklerózy mozkomíšni u postiženého jedince.



Obr. č.9: ztlustělý segment optického nervu  
při akutní ON v MR obraze



Obr. č.10: hyperintenzní ložiska demyelini-  
zace na T-2 váženém MR scanu

Hlavním problémem při MR zobrazení optického nervu je skutečnost, že je obklopen tukem, který dává velmi vysoký signál. Proto byly vyvinuty některé nové MR techniky, které umožňují kvalitní zobrazení zrakového nervu. Například short-T1 inversion recovery (STIR) sekvence potlačuje signál tuku a tak je možno zobrazit okolní tkáň. Ve studii s 37 pacienty s akutní ON, kteří byli vyšetřeni pomocí STIR techniky, byly nalezeny demyelinizační léze u 84% symptomatických zrakových nervů a 20% asymptomatických (42). Pomalá nebo nedostatečná úprava zrakových funkcí po ON bývá často spojována s přítomností dlouhých a intrakanalikulárně uložených lézí zrakového nervu (43, 44). Kapoor a spol. (45) neprokázali signifikantní efekt intravenózních kortikoidů na stav vizuálních funkcí 6 měsíců po ON, ale zatímco u všech 16 pacientů, u nichž nedošlo za 6 měsíců ke zlepšení zrakových funkcí, byla stále přítomna léze kanalikulárního segmentu zrakového nervu při STIR zobrazení, u pacientů, kterým se zlepšily vizuální funkce, byla tato léze po 6 měsících přítomna jen ve 31

ze 45 případů. V poslední době byly vyvinuty další zobrazovací sekvence, které vedly ke zvýšení senzitivity při zobrazení lézí optického nervu, a to fast spin-echo (FSE) a fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) s výhodou potlačení signálu okolního mozkomíšního moku. FSE sekvence zachytily více lézí, než bylo možno při STIR zobrazení (46). Vysoký signál optického nervu po ON při MR vyšetření dlouho přetrvává, i když dojde ke zlepšení vizu i nálezů na vizuálních evokovaných potenciálech (47) a můžeme jej pozorovat i u nemocných s RS bez přítomnosti atak akutní ON (48). Hypointenzní léze v T-1 vážených obrazech, které vidáme v mozku jako obraz chronických lézí při RS však v optických nervech nenacházíme (49), což může být způsobenou odlišnou mikrostrukturou optického nervu ve srovnání s drahami bílé hmoty mozku. Svazečky nervových vláken zrakového nervu jsou od sebe odděleny fascikly pojivové tkáně (50), což může bránit nahromadění intersticiální vody. Po aplikaci gadolinia často dochází k syčení lézí optického nervu v hyperakutní fázi ON, které většinou bývá spojeno s poklesem zrakové ostrosti, bolestí při pohybech očním bulbem, relativním aferentním pupilárním defektem a sníženou amplitudou P-100 komponenty vizuálních evokovaných potenciálů (51). Při opakovaných MR vyšetřeních těchto pacientů již většinou nedochází k syčení lézí zrakového nervu po aplikaci gadolinia, zvláště u těch, kde došlo ke zlepšení klinických parametrů a zvýšení amplitudy VEP proti původnímu vyšetření v akutní fázi. Syčení pochvy zrakového nervu po aplikaci gadolinia bývá u ON typické a většinou neznamena přítomnost méně obvyklého zánětlivého či infiltračního procesu (52). I další dvě recentní práce (53, 54) potvrdily, že Gd enhancement je obvyklým rysem akutní ON. Délka syčícího se segmentu optického nervu po aplikaci gadolinia koreluje s tíží poruchy vizu na počátku akutní ON. Postižení kanalikulárního úseku zrakového nervu pak souvisí se zhoršením barevného vidění. Lokalizace a délka iniciálně postiženého segmentu však nemá prediktivní význam pro míru zlepšení vizuálních funkcí za 6 měsíců. Ještě lepšího zobrazení



lze dosáhnout po aplikaci trojnásobné dávky gadolinia. Tak je možno zachytit převážnou většinu akutních lézí zřakového nervu a to i v kanalikulárním segmentu (55).

Kromě zobrazení zřakového nervu v akutní fázi ON má MR vyšetření význam i při hodnocení atrofie optiku, která je očekávaným výsledkem demyelinizace a axonální ztráty po prodělaných ON. Optický nerv je dobrým modelem ke studiu destruktivního efektu jednotlivých lézí na dráze bílé hmoty. Již po jediné epizodě ON byla zjištěna signifikantně menší plocha v příčném řezu optického nervu při MR vyšetření short-echo fast FLAIR ve srovnání s nepostíženými nervy (56). Nebyla však nalezena korelace s vývojem vizuálních funkcí. Hickman a spol. (57) zjistili při MR vyšetření průměrně 8% pokles plochy zřakového nervu u nemocných rok po prodělané ON. To je mnohem více než v jiných oblastech centrálního nervového systému (např. 3,2% pokles v oblasti míchy (58) nebo 4,9% pokles v oblasti corpus callosum u pacientů s relaps-remitentní formou roztroušené sklerózy (59)) za stejné sledovací období. Tyto rozdíly mohou být vysvětleny tím, že léze optického nervu zaujímají jeho větší proporcii ve srovnání s lézemi v mozku a míše a tak vytvářejí proporcionálně větší rozsah atrofie (57). Rovněž v objemu tkáně optického nervu dochází po ON k významným změnám. Zatímco u zdravých kontrol byl objem zřakového nervu 93,3 ml, u klinicky zdravých nervů pacientů a nemocných po prodělané ON se zlepšením vizu na alespoň 20/25 byly objemy prakticky totožné (89,2, resp. 89,4 ml), u nemocných po ON, kteří dosáhli horšího výsledného vizu než 20/25, se objem optiku snížil až na 79,0 ml (60). Chybějící souvislost mezi časnou atrofií a následným vývojem vizuálních funkcí může odrážet jen mírnou axonální ztrátu nebo remodeling funkcí zřakové dráhy. Navíc rozvoj atrofie trvá řadu let a následná ztráta tkáně zřakového nervu, která nebyla dříve zachycena, může teprve dosáhnout funkčního významu. Progrese atrofie může být způsobena pokračující axonální ztrátou v trvale demyelinizovaných lézích nebo Wallerovou degenerací axonů postižených během akutní zánětlivé fáze nemoci (61).

MR někdy může hrát roli i při odlišení ON od jiných neuropatií. Nepříliš časté nebo neobvyklé klinické obrazy společně s nekonkluzivním vyšetření VEP mohou vznést podezření na jiné příčiny optické neuropatie: přední ischemická optická neuropatie, tabáková-alkoholová neuropatie, retinální patologie, nebo neorganické příčiny. U tabákové-alkoholové neuropatie je MR optického nervu normální a u přední ischemické optické neuropatie je normální v akutním stavu s tím, že abnormity signálu se objevují teprve za několik měsíců, pravděpodobně s rozvojem sekundární degenerace nervu. Léze vysokého signálu v akutní fázi nemoci jsou naopak charakteristické pro zánětlivou demyelinizační neuropatii optiku. MR vyšetření bývá užitečné i v případě neobvyklých defektů zorného pole při postižení chiasmatu. Na druhou stranu odlišení jiných zánětlivých neuropatií, např. při sarkoidose může být obtížné (62).

Funkční zlepšení, které často vidáváme například po poraněních centrálního nervového systému, je možné pozorovat i u demyelinizačního onemocnění, včetně zlepšení vizuálních funkcí po proběhlé ON. Dynamické změny neuronálních funkcí a jejich interakce, které přispívají k úpravě původně ztracených funkcí, nazýváme kortikální plasticitou. Adaptivní kortikální reorganizace znamená redistribuci neuronálního zpracování informací, která pomáhá udržet klinickou funkci v přítomnosti strukturní léze té oblasti CNS, která je za výkon dané funkce zodpovědná. Funkční MRI (fMRI) měří některé aspekty tohoto fenoménu a v poslední době byla aplikována i na demyelinizační onemocnění. Postižení optického nervu ovlivňuje fMRI odpověď vizuálního kortexu bez ohledu na to, které oko je stimulováno. V průběhu času po ON dochází k rozšíření odpovědi na vizuální stimul při fMRI i na oblasti mimo vizuální kortex, a to zejména na oblasti orbitofrontální a laterální temporální kúry. Proces adaptivní kortikální plasticity zahrnuje i aktivizaci peristriální kúry a laterálního okcipitálního komplexu, což jsou regiony, které se podílejí na vyšším zpracování vizuální informace, které má dva hlavní proudy: ventrální, který se projikuje do inferotemporální kúry

a dorsální, jehož projekce směřuje do zadní parietální kůry. Předpokládá se, že ventrální proud zprostředkovává percepční konstrukci vizuálního obrazu světa včetně kognitivních procesů, jako je rozpoznání a identifikace, zatímco dorsální proud dohlíží na vizuální kontrolu činností vztahujících se k okolnímu světu. Opakovaná vyšetření fMRI mohou u nemocných po ON monitorovat postupné zapojování oblastí kůry mimo vizuální kortex a sledovat tak postup procesu adaptivní kortikální plasticity (63).

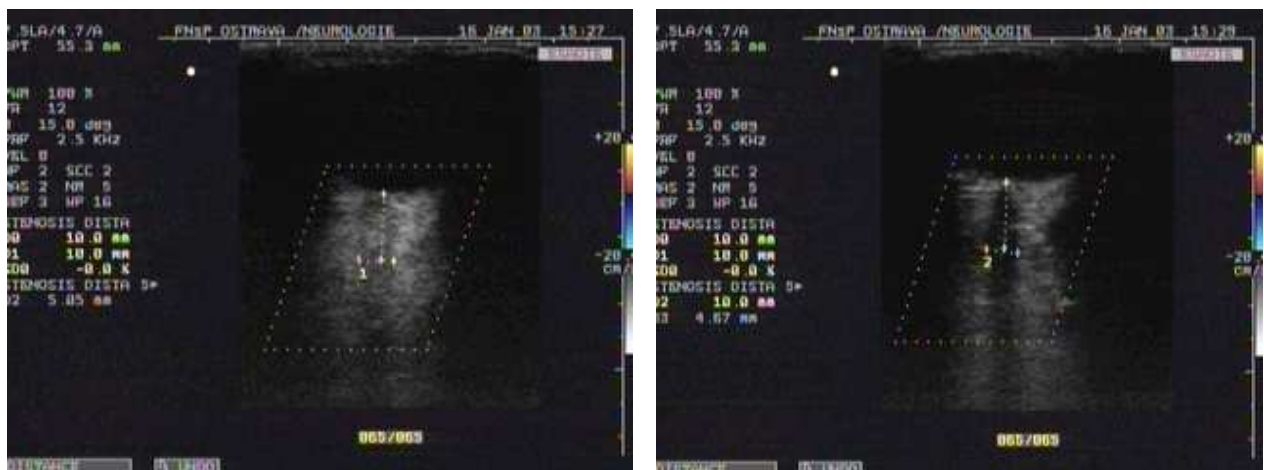
Nemocní po akutní unilaterální ON nesou významné riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerózy mozkomíšní. Právě vyšetření mozku a míchy pomocí MR má značný prognostický význam pro posouzení tohoto rizika. Více než polovina pacientů s izolovanou monosymptomatickou ON má na MRI mozku alespoň 1 demyelinizační lézi vysoce charakteristickou pro sclerosis multiplex (64, 65), některé studie (65) dokonce uvádějí 55% výskyt tří a více lézí vysokého signálu. Tři čtvrtiny pacientů s abnormními MRI scany pak mají tři a více lézí (64). Čím větší je počet lézí vysokého signálu na MRI mozku, tím větší je riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerózy mozkomíšní v průběhu 5 let. Zatímco k tomuto rozvoji došlo pouze u 16% pacientů, kteří měli normální iniciální MRI nález na mozku, u pacientů s třemi a více lézemi na iniciální MRI po ON se roztroušená sklerosa vyvinula již v 51% případů. (66). Asymptomatické demyelinizační léze je často možno nalézt nejen v mozku, ale i v míše. Zatímco abnormity mozku nesou vyšší riziko rozvoje klinicky definitivní roztroušené sklerózy, není zatím jisté, zda přidružené abnormity v míše nesou stejné riziko, nebo je zvyšují (67).

V neposlední řadě nám MR vyšetření také umožňuje časnější diagnostiku RS po úvodním klinicky izolovaném syndromu než tomu bylo v minulosti, a to díky časnějšímu průkazu diseminace demyelinizačního procesu v čase v souladu s novými diagnostickými kritérii RS (68).

## 7.4 ULTRAZVUK (UZ)

Neurosonologie je mladý, dynamicky se rozvíjející obor, jehož indikační spektrum již daleko přesáhlo vaskulární patologii. Ultrazvukový B-mode je již řadu let využíván k vyhodnocení obrazu normální a patologické anatomie orbity. B-mode (brightness mode, dvojrozměrný obraz) je technika dvojrozměrného záznamu navracejících se ech, která se podle intenzity a tranzitního času zobrazují na monitoru jako svítící body ve škále šedi od černé po bílou) (69). V posledních letech byla do vyšetření zavedena metoda barevné Dopplerovské technologie, která umožňuje barevnou vizualizaci cévního systému, což je velmi výhodné zvláště v orbitě, kde jsou cévy malé a vinuté. Nejlépe přístupné ultrazvukovému vyšetření jsou v orbitě arteria ophthalmica a arteria a vena centralis retinae. Výsledky vyšetření těchto cév jsou také nejlépe reprodukovatelné. Rozmezí normálních průtokových rychlostí v orbitálních cévách je velmi široké, obecně však lze říci, že s přibývajícím věkem klesají, podobně jako například v karotickém řečišti. V periferní cirkulaci orbity, tedy zejména v arterii centralis retinae s věkem stoupá i resistance, ať už z důvodu angiopatie malých tepének, nebo při retinopatii (70). Změny průtokových rychlostí v cévách orbity jsou pozorovány i u některých systémových onemocnění (například při chronické arteriální hypertenzi se zvyšují)(71, 72) nebo jiných patologických stavů (např. u chronických kuřáků bylo prokázáno snížení průtokových rychlostí i periferní resistance v oftalmické cirkulaci ve srovnání s populací nekuřáků)(72). Tyto odchylky od normy bývají difuzní a týkají se obou orbit. UZ již byl použit při sledování průtokových změn v cévách orbity u různých nemocí, např. glaukom (73), uveitida (74), již zmíněná arteriální hypertenze (71) nebo Behçetova choroba (75). U nemocných s ON nám může UZ, jako neinvazivní a reprodukovatelná zobrazovací metoda poskytnout informace o průtokových rychlostech v oftalmické cirkulaci (PSV – peak systolic velocity – maximální systolická rychlost a EDV – end-diastolic velocity – rychlost zachycená

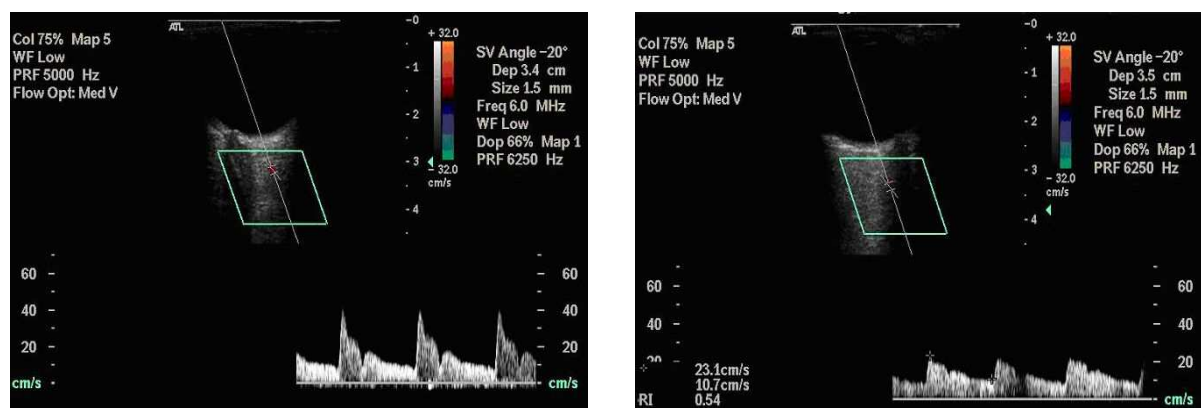
na konci diastoly) a periferní resistenci vyjádřené resistenčním  $[RI = (PSV-EDV)/PSV]$  nebo pulsatilním indexem  $[PI = (PSV-EDV)/V_{mean}]$ ,  $[V_{mean} = 1/3(PSV-EDV)+EDV]$  (69) stejně jako o struktuře optického nervu v B-obraze (76). Všechny tyto parametry pak lze vyšetřit nejen u pacientů s akutní ON, ale mohou posloužit i např. k monitoringu regrese změn při akutní ON, kde se v krátkodobém horizontu jeví citlivější než VEP, jejichž patologické nálezy jsou dlouhodobější. U pacientů s akutním zánětem zrakového nervu jsme po přeléčení kortikosteroidy opakovaně pozorovali normalizaci průtokových parametrů v oftalmické tepně postižené orbity, a to v časovém horizontu několika dnů. V B-obraze můžeme při akutní ON pozorovat setřelou nehomogenní strukturu optického nervu, který bývá rozšířen (obr. č.11).



Obr. č.11: edematózní struktura optického nervu v B-obraze (vlevo), vpravo normální nález na nepostiženém oku téhož jedince

Pro hodnocení hemodynamických poměrů v orbitálních cévách při unilaterální ON je důležitý zejména stranový rozdíl mezi postiženou a nepostiženou orbitou téhož pacienta vzhledem k již zmíněné velké variabilitě normálních nálezů. Sledováním hemodynamických změn v orbitě u nemocných s ON se již zabývaly různé skupiny autorů. V naší studii (77) jsme pomocí ultrazvuku vyšetřili orbitální hemodynamiku celkem u 27 pacientů s akutní

unilaterální ON (18 žen a 9 mužů), z nichž u některých již byla diagnostikována klinicky definitivní roztroušená sklerosa. Nalezli jsme signifikantně vyšší PSV, RI a PI v arteria ophthalmica na straně postižené akutní ON ve srovnání s nepostiženou stranou téhož jedince (obr. č.12).



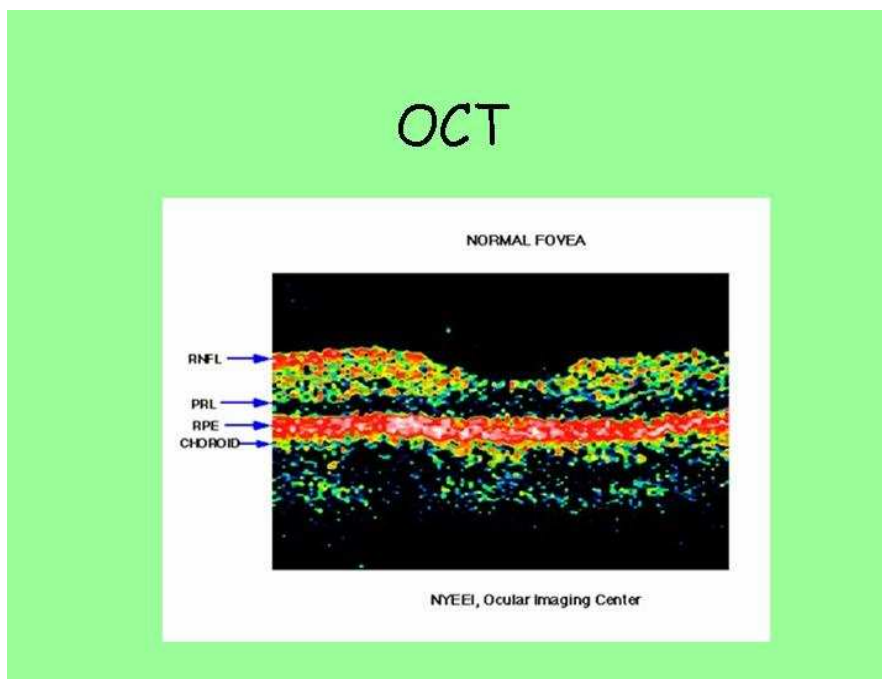
Obr. č.12: srovnání průtokových křivek v arteria ophthalmica při akutní ON (vlevo) s nepostiženou stranou téhož jedince (vpravo)

U EDV jsme nezjistili významné stranové rozdíly. U všech těchto jedinců byly normální průtokové parametry v obou středních mozkových tepnách při TCCS (transcranial colour-coded sonography) vyšetření. Tyto nálezy ukazují na zvýšenou resistenci v periferní cirkulaci orbity postižené akutní unilaterální ON. Vzhledem k normálním průtokovým parametrům v obou středních mozkových tepnách a arteria ophthalmica nepostižené strany považujeme zvýšenou resistenci v periferní cirkulaci orbity postižené akutní unilaterální ON za lokální proces. Možnou příčinou narušené hemodynamiky během akutní ON by mohl být vasospasmus zprostředkovaný mohutným vazokonstrikčním účinkem endotelinu-1, jehož zvýšené plasmatické hladiny byly nalezeny u pacientů s roztroušenou sklerosou (78, 79). To by mohlo vysvětlit vyšší periferní resistenci a vyšší PSV v oftalmické cirkulaci během akutní unilaterální ON spojené s demyelinizací. Arteria ophthalmica je hlavní cévou orbity, do níž

vstupuje kostěným optickým kanálkem společně se zrakovým nervem. Rozšíření zrakového nervu během akutní ON bylo již opakovaně popsáno (80, 81). Komprese oftalmické artérie rozšířeným zrakovým nervem může také přispět k narušení orbitální hemodynamiky během akutní ON. Rozšířený segment optického nervu za průběhu kostěným kanálkem je však sonograficky neměřitelný. Výsledky prací Elvina a spol.(81) a Akarsu a spol. (82), kteří našli vyšší RI v arteria centralis retinae orbity postižené akutní ON svědčící pro vyšší resistenci v periferní cirkulaci orbity rovněž podporují účast výše zmíněných vaskulárních faktorů v patofyziologii akutní ON. Karaali a spol. (83) popsali vyšší PSV, EDV a RI v arteria ophthalmica postižené strany, i když rozdíl RI nedosáhl statistického významu. Akarsu a spol. (82) nepozorovali žádný rozdíl v PSV, EDV a RI v oftalmické arterii, ale u žádného ze subjektů zařazených do studie v té době neprobíhala akutní ON. Zvýšení resistance v periferní orbitální cirkulaci lze pozorovat i u nemocných s arteriální hypertenzí (71, 72) případě se však na rozdíl od akutní ON jedná o chronické systémové změny, které jsou detekovatelné v obou orbitách. V chronickém stadiu, tj. u pacientů, kteří v minulosti prodělali ON, často i před řadou let, lze naopak často pozorovat snížení průtokových rychlostí na postižené straně, a to PSV i EDV, bez významného stranového rozdílu v RI (84). Goh a spol. (85) nenašli statisticky významný rozdíl v PSV, EDV ani RI u pacientů s chronickou neischemickou atrofií zrakového nervu ve srovnání se zdravou populací.

## **7.5 OPTICKÁ KOHERENTNÍ TOMOGRAFIE (OCT)**

Tato nově vyvinutá metoda zobrazuje vnitřní tkáňovou mikrostrukturu měřením zpoždění návratu infračerveného světla pomocí interferometru. Je tedy do jisté míry technologicky podobná ultrazvuku, jen místo zvuku používá světlo (obr. č.13).



Obr. č.13: optická koherentní tomografie (NYEEI, Ocular Imaging Center)

V praxi se nejlépe uplatní při měření vrstvy retinálních nervových vláken (RNFL – retina nerve fiber layer). Tato vrstva je zbavena myelinu a obsahuje pouze axony retinálních gangliových buněk a glii. Axony zde konvergují a vytvářejí optický nerv. Při akutní lézi postihující zrakový nerv tak může dojít k atrofii postihující RNFL akutní transekcí axonů a následnou retrográdní degenerací (86). OCT může stanovením šířky RNFL přispět k naší představě o míře axonální ztráty postihující zrakový nerv po jeho různých inzultech. Kvalitativních změn v RNFL u pacientů postižených RS si všimli již Frísen a Hoyt (87) v r. 1974 při fundoskopickém vyšetření těchto pacientů, nebylo však možno tyto změny kvantifikovat. Rovněž post-mortem byly u většiny nemocných s RS nalezeny známky RNFL atrofie (88). U nemocných po jednotlivé epizodě akutní unilaterální ON došlo po více než roce k významnému snížení šířky RNFL ve srovnání jak s nepostíženým okem stejných pacientů, tak i oproti zdravým kontrolám. Navíc tyto patologické nálezy významně korelovaly



s mírou reziduálního postižení vizu (86). Snížení šířky RNFL u nemocných po akutní unilaterální ON našli také další autoři (40, 89, 90). Tento nález můžeme pozorovat nejen na očích postižených ON, ale u nemocných postižených RS také na očích, kde neproběhla akutní ON, i když v podstatně menší míře (89). OCT vyšetření poskytuje jedinečnou příležitost korelovat stav struktury (axonální ztráta v přední části zrakové dráhy) s odpovídající funkcí (vizus) u RS a stává se tak významným kandidátem na biomarker pro klinické hodnocení neuroprotektiv a léků ovlivňujících přirozený průběh nemoci (89, 91).

## **B. Cíle práce**

- 1) Detekovat soubor nemocných s první epizodou akutní unilaterální optické neuritidy s délkou trvání maximálně 7 dní od začátku potíží**
  
- 2) Vyhodnotit u těchto nemocných vybrané klinické a paraklinické parametry v akutním stadiu ON**
  
- 3) Prospektivně sledovat vývoj těchto parametrů s jejich opětovným vyhodnocením 3 roky od původní ON**
  
- 4) Na základě získaných výsledků detekovat možné rizikové faktory persistujících vizuálních poruch**

### **C. Charakteristika souboru nemocných**

Soubor pacientů pro prospektivní sledování v rámci disertační práce byl vybrán z nemocných, kteří se dostavili do naší UZ laboratoře k vyšetření s diagnózou ON nebo RS . Celkem jich bylo na UZ vyšetřeno 383. Z tohoto množství u 114 z nich bylo možno v minulosti vysledovat proběhlou unilaterální ON a dalších 35 jich bylo vyšetřeno v akutním stavu ON. Z nich pak bylo zařazeno do prospektivního sledování 22 nemocných, u nichž se jednalo o jejich první klinický problém, ať už u nich v další fázi došlo k rozvoji RS nebo ne a u nichž se v akutní fázi podařilo provést všechna naplánovaná vyšetření a bylo možno je v daném časovém odstupu i vyhodnotit. Stále ještě řada nemocných s diagnózou akutní ON uniká neurologickému vyšetření, ať už proto, že skončí v očních ambulancích bez dalšího řešení dané problematiky nebo proto, že je nemocnými stav bagatelizován a lékaře nevyhledají vůbec, v čemž je ještě utvrdí skutečnost, že poprvé příznaky ON po určité době odezní a nezanechají trvalé následky na zrakových funkcích. Do souboru nebyli zařazeni pacienti s již diagnostikovanou RS, u nichž se aktuálně vyskytla ON nebo se u nich v minulosti již vyskytly jiné klinické příznaky, které by pro RS mohly svědčit. Nemocní byli do sledování zařazováni v letech 2001-2003, závěrečná vyšetření byla provedena po 3 letech od začátku, tedy u posledních pacientů v roce 2006. Soubor tvořilo 15 žen a 7 mužů, průměrný věk celé skupiny na začátku sledování byl 30,7+-7,8 let.

## **D. Materiál a metodika**

Do 3-letého longitudinálního prospektivního sledování bylo celkem zařazeno 22 nemocných, kteří se dostavili k vyšetření na neurologickou kliniku se symptomy akutní unilaterální optické neuritidy v trvání maximálně do 7 dnů od počátku příznaků, bez přítomnosti další neurologické symptomatologie. Ke statistickému zpracování získaných výsledků byla v souladu s doporučením statistika vzhledem k posouzení nutné velikosti souboru a charakteru posuzovaných dat použita směrodatná odchylka a srovnání průměrných hodnot jednotlivých dat pomocí párového t-testu. U pacientů v souboru byly provedeny a vyhodnoceny následující vyšetřovací metody:

### **1. Oftalmologické vyšetření**

U nemocných bylo prováděno v akutní fázi za účelem posouzení příznaků optické neuritidy: akutní unilaterální pokles vizu, přítomnost relativního aferentního pupilárního defektu, posouzení míry poruchy zrakové ostrosti pomocí standardních Snellenových optotypů a normální nález nebo jen lehce nabledlá papila zrakového nervu při fundoskopickém vyšetření. Pacienti s jinými nebo pro akutní ON netypickými nálezy nebyli do sledování zařazeni. Dále byla vyhodnocena přítomnost či nepřítomnost retro nebo parabolbární bolesti. Rovněž bylo provedeno i vyšetření perimetru se stanovením, zda se jedná o výpadek centrální či periferní části zorného pole. Všechna tato vyšetření byla provedena na začátku sledování, na konci byl hodnocen vizus pomocí Snellenových optotypů, perimetr, a barvocit a kontrastní citlivost jako výstupní parametry, o nichž je podrobněji pojednáno dále.

## **2. Vizuální evokované potenciály**

Výsledky všech vyšetření VEP byly hodnoceny bez znalosti strany klinického postižení pacienta. VEP byly vyšetřeny za standardních podmínek na přístroji Keypoint firmy Dantec. Stimulovali jsme každé oko zvlášť strukturovaným podnětem (šachovnicová pole) s frekvencí 2 Hz, celkem bylo aplikováno 2x200 stimulů na každé oko při korekci případné vady zraku brýlemi. Vzdálenost vyšetřovaných očí od stimulační obrazovky byla 1,5-2 metry, velikost čtverců 4x4 cm, snímací elektrody v okcipitální krajině byly umístěny v tří-kanálovém základním zapojení (92). Hodnocena byla absolutní délka latencí komplexu NPN se zaměřením na vlnu P100 a stranová diference. Za patologickou jsme považovali absolutní hodnotu latence vlny  $P100 \geq 117$  ms a stranovou diferenci této latence  $\geq 6$  ms. VEP byly vyšetřeny na začátku i na konci sledovaného období.

## **3. Magnetická resonance**

Vyšetření magnetickou resonancí bylo standardně prováděno na 1T přístroji v T-1 a T-2 vážených obrazech se zaměřením na detekci případných demyelinizačních lézí v mozku, které by byly slučitelné s diagnózou RS. Vzhledem k tomu, že většina vyšetření již byla provedena mimo akutní fázi ON a edematózní změny optického nervu již nebylo možno předpokládat, nebyla zaměřena na detekci ztlustělého segmentu zrakového nervu, případně stanovení jeho délky. Jednalo se tedy o stanovení případné diseminace demyelinizačního procesu v prostoru. MR byla vyšetřena na začátku i konci sledovaného období.

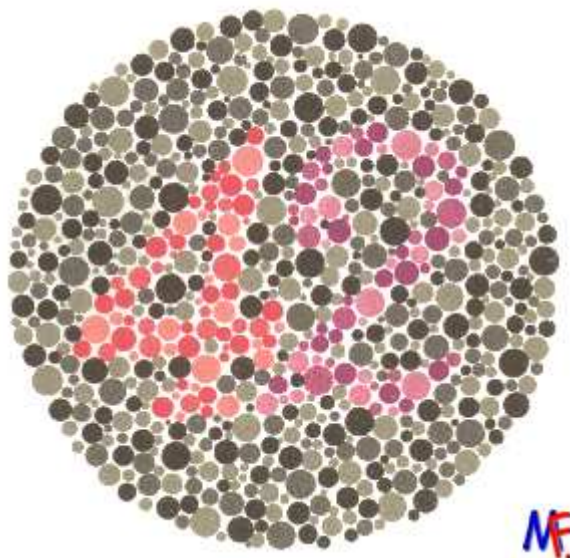
#### 4. Ultrazvuk

Všechna UZ vyšetření orbity byla prováděna bez znalosti strany klinického postižení. Vyšetření bylo prováděno 7,5-10 MHz lineární sondou na přístroji HDI 5000 SonoCT firmy Philips. Pacienti byli vyšetřováni v poloze na zádech, aniž by byl vyvinut tlak na oční bulbus. Vyšetřovány byly obě orbity. Oftalmická arterie byla detekována asi 2 cm za očním bulbem laterálně od optického nervu. Takto byla změřena maximální systolická rychlost (peak systolic velocity – PSV), konečná diastolická rychlost (end-diastolic velocity – EDV), resistenční  $[RI=(PSV-EDV)/PSV]$  a pulsatilní index  $[PI=(PSV-EDV)/V_{mean}]$ ,  $[V_{mean}=1/3(PSV-EDV)+EDV]$  z oftalmických arterií obou orbit všech pacientů (A1). Pro hodnocení těchto parametrů v oftalmické cirkulaci bylo významné zejména stranové srovnání. Za patologický nález bylo považováno zvýšení RI o 0,05 a více a/nebo zvýšení PSV o 20% a více na postižené straně ve srovnání se stranou nepostiženou. UZ vyšetření bylo provedeno na začátku i na konci sledovaného období.

#### 5. Vyšetření barvocitu

V rámci podrobného oftalmologického vyšetření na konci sledovacího období jsme jej hodnotili pomocí tabulek (93). Poruchy barvocitu lze obecně rozdělit na vrozené a získané. Vrozené poruchy mohou znamenat monochromasii (černobílé vidění) nebo častěji dichromasii (vnímání odstínů pouze dvou barev), která se pak dále rozděluje podle toho, kterou ze 3 základních barev nemocný nevnímá (protanopie – slepota pro červenou, deuteranopie – slepota pro zelenou, tritanopie (slepota pro modrou) nebo častěji vnímá nedokonale (protanomalie – porucha vnímání červené, deuteranomalie – porucha vnímání zelené, tritanomalie – porucha vnímání modré). Získané poruchy barvocitu, mezi něž patří i poruchy barevného vidění při nebo po ON, lze jen těžko schematicky rozdělit. Jsou součástí probíhajícího procesu základní nemoci a podle jejího vývoje se mohou zhoršovat nebo zlepšit.

Navíc mohou postihovat jen určitou část zorného pole. U většiny barvocitových tabulek se používá princip objevený Dondersem a zavedený do praxe Stillingem, tzv. pseudoisochromasie. Objekty se od pozadí odlišují barvou, ale ne jasem. Osoba s porušeným barvocitem tedy nemůže z důvodu stejného jasu rozeznat a číst číslice a písmena, které se barevně odlišují od pozadí (obr. č.14). U tzv. klamavých tabulek je kombinován princip pseudoisochromasie a opačný princip pseudoanisoisochromasie. Na podkladu jsou zobrazeny písmena a číslice různé barvy a stejného jasu a současně znaky s odlišným jasem. Člověku bez poruch barvocitu připadají barevné kontrasty výraznější, člověku s poruchou barvocitu připadají výraznější rozdíly jasu. Zvýšený simultánní kontrast vzniká u osob s poruchou barvocitu zvýšenou únavností vnímání barev. Člověk s poruchou barvocitu vnímá například šedé body na červeném podkladě jako zelené a na zeleném podkladě jako červené. Může vnímat žluté světlo vedle zeleného jako červené a žluté vedle červeného jako zelené, aniž by navzájem červené a zelené světlo zaměnil (93). Tabulky jsou umístěny asi 70 cm před vyšetřovaným, který má v zádech jasný, difuzní, ale ne oslňující zdroj denního světla. Pro čtení jedné tabulky je určen maximální čas 15 sekund. Výsledek pro jednotlivou tabulku označujeme čte „správně“, „špatně“, „nečte“. Celkový výsledek pak označujeme jako „normální nález“, „porucha barvocitu“ nebo „nejasný nález“. Porucha barvocitu u nemocných s optickou neuritidou se liší podle fáze nemoci (9). Zatímco v akutní fázi jsou více postiženy barevné odstíny modrá-žlutá, v chronické fázi – více než 6 měsíců po prodělané ON dominují defekty v oblasti červená – zelená.



Obr. č. 14: pseudoisochromatický obraz ([www.munichflyers.de](http://www.munichflyers.de))

## 6. Vyšetření kontrastní citlivosti

Hodnocení kontrastní citlivosti (KC) nabízí citlivější a obsažnější vyšetření zrakových funkcí než běžně užívané vyšetření zrakové ostrosti pomocí Snellenových optotypů. Ty pracují s několika identickými postupně se zmenšujícími znaky stejného kontrastu. Toto vyšetření plně vyhovuje hodnocení refrakčních vad, ale není dostačující pro detekci časných poruch vidění vzhledem k rozsahu poruch zrakové dráhy. Skutečný svět kolem nás není nahlížen pouze bíle nebo černě. Rozmanité podmínky viditelnosti mohou znesnadňovat nahlížení na okolní objekty, ať už se jedná o mlhu, noční čas, smog, ostrý sluneční svit apod. Některé léze zrakového analyzátoru se mohou projevit právě za těchto podmínek. Vyšetření KC, jehož systém poprvé vyvinul Artur P. Ginsburg (94), hodnotí funkční vidění pacienta podle velikosti a kontrastu, který simuluje normální prostředí. Před pacientem je ve standardní vzdálenosti a za standardního osvětlení umístěna tabule tvořená mřížkovanými značkami

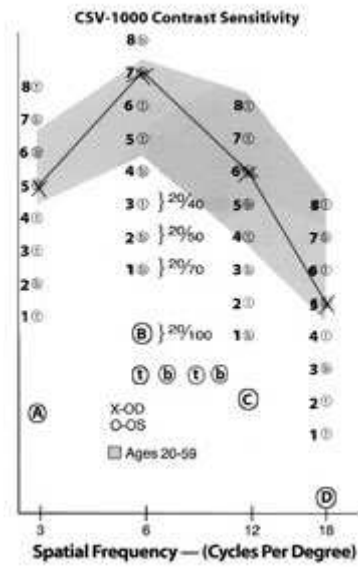


uspořádanými podle vnímavosti a jasnosti kontrastu do 8 sloupců a podle velikosti mřížky (prostorová frekvence) do 5 řad, přičemž kontrastní rozsah překračuje kontrastní citlivost u normální populace a velikost mřížkové značky přesahuje velikost makuly (obr. č. 15).

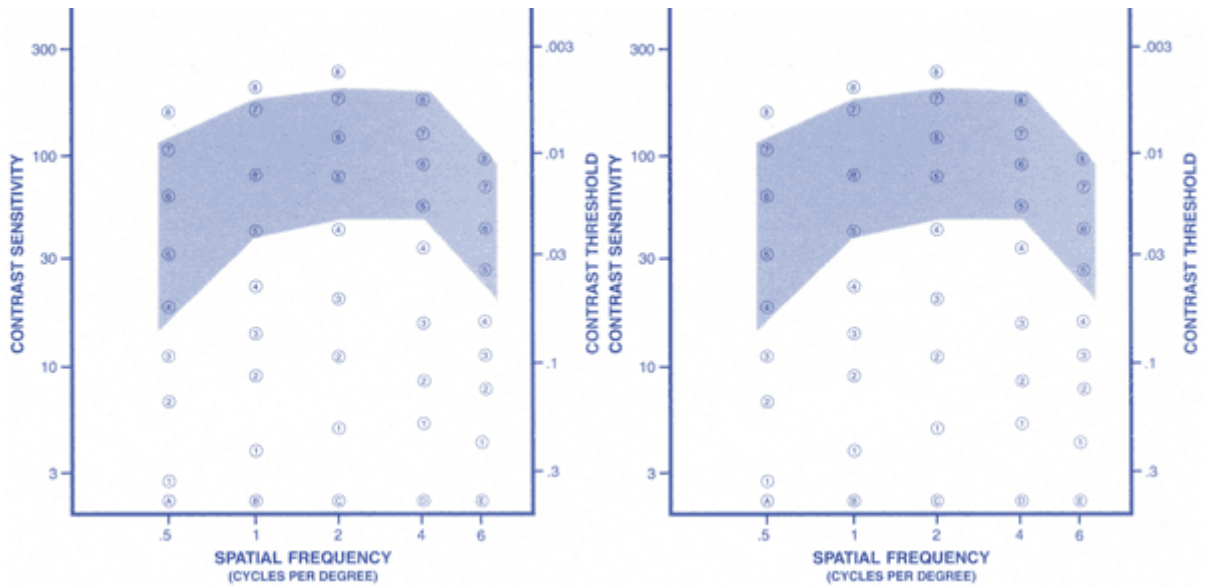


Obr. č. 15: Vyšetření kontrastní citlivosti – tabule mřížkovaných značek  
([www.opt.pacificu.edu](http://www.opt.pacificu.edu))

Každé oko je testováno zvlášť. Pacient se dívá na jednotlivé značky zleva doprava a udává poslední značku, kde je ještě schopen rozeznat směr čar. Spojením posledních ještě správně viděných značek vzniká křivka kontrastní citlivosti (obr. č. 16), u níž se pak hodnotí, zda spadá do referenčního normálního rozmezí (obr. č. 17) či nikoliv.



Obr. č. 16: křivka kontrastní citlivosti (www.vectorvision.com)



Obr. č. 17: Referenční normální rozmezí pro křivku kontrastní citlivosti (www.tfhr.gov)

Jinou možností hodnocení KC je tabulka znaků (písmen nebo číslic) o stejné velikosti, ale postupně se snižujícím kontrastu (obr. č. 18). Zde je pak hodnocen poslední znak, který pacient ještě dokáže správně přečíst. Vyšetření KC pomáhá identifikovat ztráty vidění u různých chorob a poruch, které nemohou být jednoznačně specifikovány Snellenovými testy. Dysfunkce zrakových drah způsobuje úbytek zrakových schopností odlišný od poruch zraku na úkor refrakčních vad. Léze zrakových drah snižují schopnost vidět velké objekty, zatímco nepostihují schopnost vidět malé objekty (95). Zrakové dráhy obsahují několik druhů neuronů citlivých na kontrast, z nichž některé odpovídají jen na objekty větší velikosti, některé na střední velikosti a jiné na drobné detaily. Vyšetření KC lze chápat jako významné doplnění Snellenových optotypů nejen u neuropatií optiku, ale i u poruch vizu jiné etiologie.



Obr.č.18: vyšetření kontrastní citlivosti – tabulka písmen ([www.psych.nyu.edu](http://www.psych.nyu.edu))

## **E. Výsledky práce**

V prvních dvou tabulkách jsou nejprve charakterizovány výsledky vstupních vyšetření u nemocných zařazených do sledovaného souboru v akutní fázi ON (tab.č.1) a závěrečná vyšetření na konci sledovacího období ve stejné populaci (tab.č.2). V tabulce č. 1 jsou uvedeny výsledky vstupních hodnocených parametrů u pacientů s izolovanou akutní ON, kteří byli zařazeni do 3-letého sledovacího období. Nejprve jsou uvedeny věk a pohlaví nemocného. Dále následují UZ parametry průtoku krve oftalmickou arterií na postižené (označena jako ON) a nepostižené straně (označena jako norm.) – jsou uvedeny maximální systolické (PSV) a konečné diastolické (EDV) rychlosti detekované průtokové křivky z oftalmické artérie a rovněž i resistenční index na obou stranách. Výsledek vyšetření magnetickou rezonancí mozku je hodnocen ve vztahu k přítomnosti (A=ano) či nepřítomnosti demyelinizačních změn v lokalizacích typických pro sclerosis multiplex. Při vyšetření vizuálních evokovaných potenciálů byla zaznamenána absolutní délka latence vlny P100 na obou očích. Hodnota vizu uvedená v tabulce se týká vždy oka postiženého akutní ON (proto jsou všechny nálezy patologické), vizus s korekcí byl na nepostiženém oku u všech pacientů normální, tedy =1, proto není v tabulce zvlášť uveden. Při vyšetření perimetru je hodnoceno, zda jde o centrální či periferní výpadek zorného pole a tedy zda došlo k postižené centrální či periferní části zrakového nervu. Poslední sloupec tabulky hodnotí, zda byla nemocným udána v akutním stavu ON retro nebo parabolbární bolest. Při hodnocení na konci sledovaného období jsme hodnotili navíc ještě kontrastní citlivost a barvocit. Na původně nepostiženém oku byly výsledky obou těchto vyšetření u všech nemocných normální, proto do tabulky nejsou zahrnuty, na původně postiženém oku je výsledný stav hodnocen přítomností (A=ano) či nepřítomností (N=ne) patologického nálezu. Stejně tak je hodnocen i výsledný nález na perimetru. A konečně je hodnocen rozvoj RS za 3 roky po úvodní ON (A=ano, N=ne).

Tab.č.1 – výsledky vstupních hodnocených parametrů

věk při ON	pohl	PSV-ON-Z	EDV-ON-Z	RI-ON-Z	PSV-norm-Z	EDV-norm-Z	RI-norm-Z	MR-léze-Z	VEP-ON-Z	VEP-norm-Z	vizus ON-Z	per-Z	bolest-Z
26	F	39	10	0,79	30	8	0,73	A	123	97	0,17	C	A
43	M	24	8	0,66	21	8	0,61	A	111	96	0,1	C	A
33	F	43	12	0,72	28	10	0,62	A	122	99	0,67	C	N
33	F	38	10	0,73	28	8	0,72	N	113	96	0,25	C	A
27	F	27	7	0,72	34	14	0,58	A	116	85	0,67	C	A
29	M	42	9	0,79	15	4	0,71	N	100	99	0,5	C	N
23	F	41	9	0,76	33	9	0,71	A	126	93	0,5	C	N
36	M	37	8	0,78	15	4	0,68	A	174	107	0,17	C	N
33	M	46	10	0,78	31	9	0,7	N	111	108	0,67	P	N
42	F	50	13	0,73	31	10	0,68	N	97	98	0,67	C	A
21	F	46	12	0,73	37	14	0,62	N	121	94	0,17	C	A
37	M	49	9	0,8	49	14	0,7	A	116	97	0,67	C	A
24	F	52	8	0,84	54	10	0,81	N	125	96	0,1	C	N
20	F	53	14	0,72	22	8	0,63	A	112	103	0,5	C	N
39	F	44	22	0,49	32	11	0,64	N	124	126	0,25	C	A
45	F	47	12	0,74	36	13	0,64	N	98	90	0,1	P	N
16	F	51	19	0,63	21	10	0,51	N	124	117	0,5	C	A
25	M	60	16	0,73	47	20	0,56	N	129	102	0,5	C	A
32	F	62	13	0,79	49	14	0,71	A	108	96	0,5	P	N
22	F	60	11	0,8	78	19	0,75	A	102	103	0,5	C	A
33	M	37	10	0,73	38	12	0,69	N	106	110	0,33	C	A
36	F	51	9	0,82	36	11	0,69	N	129	116	0,33	C	A

- věk při ON – věk nemocného v době akutního stavu ON
- pohl – pohlaví pacienta (F-female-ženské, M – male – mužské)
- PSV-ON-Z – maximální systolická rychlost v AO na postižené straně na začátku (cm/s)
- EDV-ON-Z – konečná diastolická rychlost v AO na postižené straně na začátku (cm/s)
- RI-ON-Z – resistenční index v AO na postižené straně na začátku
- PSV-norm-Z – maximální systolická rychlost v AO na nepostižené straně na začátku (cm/s)
- EDV-norm-Z – konečná diastolická rychlost v AO na nepostižené straně na začátku (cm/s)
- RI-norm-Z – resistenční index v AO na nepostižené straně na začátku
- MR-léze-Z – demyelinizační léze na MR mozku (A-ano, přítomny, N-ne, nepřítomny)
- VEP-ON-Z – délka latence vlny P100 na postižené straně na začátku (ms)
- VEP-norm-Z – délka latence vlny P100 na nepostižené straně na začátku (ms)
- Vizus-ON-Z – vizus na postižené straně na začátku
- Per-Z- lokalizace výpadu perimetru na začátku (C-centrální, P-periferní)
- Bolest-Z – retro- nebo parabolbární bolest na začátku (A-ano, N-ne)

Tabulka č.2 shrnuje výsledky **klinických** a paraklinických parametrů u nemocných v souboru na konci 3-letého sledovacího období:

věk při ON	pohl	PSV-ON-K	EDV-ON-K	RI-ON-K	PSV-norm-K	EDV-norm-K	RI-norm-K	MR-léze-K	VEP-ON-K	VEP-norm-K	vizus-ON-K	barv-K	KC-K	per-K	RS
26	F	34	9	0,73	36	10	0,72	A	119	95	0,67	A	N	N	A
43	M	52	17	0,64	40	17	0,58	A	106	98	0,17	A	A	A	A
33	F	36	11	0,69	31	9	0,7	A	96	97	1	N	N	A	A
33	F	42	12	0,72	28	7	0,74	N	92	88	0,67	N	A	N	N
27	F	27	9	0,66	21	9	0,56	A	96	86	1	N	A	N	A
29	M	58	12	0,8	45	10	0,77	N	94	95	1	N	N	N	N
23	F	18	6	0,66	18	8	0,57	A	106	94	1	N	N	N	A
36	M	35	11	0,7	32	11	0,64	A	152	124	1	N	N	N	A
33	M	28	10	0,63	39	15	0,61	N	111	110	1	N	N	N	N
42	F	29	5	0,82	39	6	0,8	N	99	100	1	N	N	N	N
21	F	43	8	0,8	63	12	0,8	N	102	101	1	N	N	N	N
37	M	32	7	0,78	42	11	0,74	A	107	94	1	N	N	N	A
24	F	35	6	0,83	35	9	0,75	N	130	94	0,67	N	N	N	N
20	F	28	5	0,82	29	8	0,72	A	116	99	1	N	N	N	A
39	F	37	14	0,62	33	9	0,72	N	88	89	1	N	N	A	N
45	F	24	8	0,61	24	9	0,61	N	92	93	1	N	N	N	N
16	F	37	11	0,7	51	14	0,71	N	100	97	0,67	N	N	A	A
25	M	67	26	0,61	60	27	0,56	N	110	103	1	N	N	N	N
32	F	45	12	0,73	50	14	0,71	A	117	116	1	A	N	N	A
22	F	23	4	0,79	26	8	0,71	A	98	99	1	N	N	N	A
33	M	35	11	0,68	33	11	0,66	A	105	102	1	N	N	N	A
36	F	43	13	0,7	39	12	0,69	N	123	114	1	N	N	A	A

- věk při ON – věk nemocného v době akutního stavu ON
- pohl – pohlaví pacienta (F-female – ženské, M – male – mužské)
- PSV-ON-K – maximální systolická rychlost v AO na postižené straně na konci (cm/s)
- EDV-ON-K – konečná diastolická rychlost v AO na postižené straně na konci (cm/s)
- RI-ON-K – resistenční index v AO na postižené straně na konci
- PSV-norm-K – maximální systolická rychlost v AO na nepostižené straně na konci (cm/s)
- EDV-norm-K – konečná diastolická rychlost v AO na nepostižené straně na konci (cm/s)
- RI-norm-K – resistenční index v AO na nepostižené straně na konci
- MR-léze-K – demyelinizační léze na MR mozku (A-ano, přítomny, N-ne, nepřítomny)
- VEP-ON-K – délka latence vlny P100 na postižené straně na konci (ms)
- VEP-norm-K – délka latence vlny P100 na nepostižené straně na konci (ms)
- Vizus-ON-K – vizus na postižené straně na konci
- Barv-K – porucha barvocitu na konci (A-ano, N-ne)
- KC-K – patologická křivka kontrastní citlivosti na konci (A-ano, N-ne)
- Per-K – porucha perimetru na konci (A-ano, N-ne)
- RS – rozvoj RS u nemocného v čase (A-ano, N-ne)

V tabulce č.3 je shrnuta charakteristika souboru, průměrné hodnoty a směrodatné odchylky jednotlivých sledovaných parametrů na začátku a na konci sledovacího období, jejichž hodnoty u jednotlivých nemocných v souboru jsou uvedeny v tabulkách č. 1 a 2. U parametrů, které nebyly hodnoceny číselně, jsou pak uvedeny počty nemocných, u nichž byl uvedený parametr patologický.

Tabulka č.3:

<b>faktor</b>	<b>průměr</b>	<b>sm. odch.</b>
věk při ON	30,7	7,8
pohlaví	7 mužů	
PSV-ON-Z	45,4	9,5
PSV-ON-K	36,7	11,3
EDV-ON-Z	11,4	3,6
EDV-ON-K	10,3	4,7
RI-ON-Z	0,74	0,07
RI-ON-K	0,71	0,07
PSV-norm-Z	34,8	14
PSV-norm-K	37	11,3
EDV-norm-Z	10,9	3,9
EDV-norm-K	11,1	4,3
RI-norm-Z	0,67	0,07
RI-norm-K	0,68	0,07
MR-léze-Z	10 ano	
MR-léze-K	11 ano	
VEP-ON-Z	117,6	15,7
VEP-ON-K	107,2	14,5
VEP-norm-Z	101,3	9,3
VEP-norm-K	99,5	9,1
vizus ON-Z	0,4	0,2
vizus-ON-K	5 část.	
perimetr-Z	3 perif.	
bolest-Z	13 ano	
barvocit-K	3 ano	
KC-K	3 ano	
perimetr-K	5 ano	
RS	13 ano	

V tabulce č.4 jsou uvedeny vzájemné korelace jednotlivých vstupních veličin. Jsou vybrány podskupiny pacientů s určitým charakteristickým rysem (MR léze, MR normální, centrální výpad perimetru, periferní výpad perimetru, přítomnost bolesti v akutní fázi ON a nepřítomnost bolesti). V těchto jednotlivých podskupinách jsou potom uvedeny průměrné hodnoty UZ parametrů průtoku krve v oftalmické tepně (PSV a EDV v cm/s a RI) a průměrné délky latence vlny P100 při vyšetření VEP. Tyto průměrné hodnoty jednotlivých parametrů jsou pak v předem definovaných podskupinách srovnávány. Z uvedených výsledků vyplývá, že statisticky signifikantně se lišil resistenční index v akutní fázi ON ve skupině nemocných, kteří udávali retro či parabolbární bolest (tam byl vyšší) ve srovnání s těmi, kteří bolest neudávali. V další části tabulky jsou pak hodnoceny korelace vizu na postiženém oku a VEP s UZ průtokovými parametry v oftalmické artérii. Z těchto parametrů dosáhl hraničního statistického významu jen VEP na postiženém oku v korelaci s RI na postiženém oku ( $P=0,05$ ). Z dalších sledovaných parametrů přítomnost demyelinizačních lézí na MR mozku nedosáhla statisticky významné korelace ani s perimetrem ( $r=0,09$ ,  $p>0,05$ ) ani s retro či parabolbární bolestí v akutní fázi ON ( $r=0,09$ ,  $p>0,05$ ). V této tabulce jsou hodnoceny vzájemné korelace jen vstupních údajů, tedy těch hodnot či parametrů, které byly u nemocných nalezeny v akutní fázi ON.

Tabulka č.4 – vstupní korelace

	PSV-ON (průměr)	EDV-ON (průměr)	RI-ON (průměr)	PSV-norm (průměr)	EDV-norm (průměr)	RI-norm (průměr)	VEP-ON (průměr)	VEP-norm (průměr)
MR léze	47	12,5	0,73	33,8	11	0,66	114,8	104,3
MR neg	43,5	10,1	0,75	35,9	10,8	0,67	121	97,6
perim.C	44,4	11,4	0,74	34,2	10,7	0,67	117,4	101,5
perim. P	51,7	11,7	0,77	37,7	12	0,68	118,7	99,7
bolest A	47	10,6	0,77	31,4	9	0,69	112,5	102,7
bolest N	44,3	12	0,72*	37,1	12,2*	0,65	121,1	100,3

\*  $p < 0,05$

	PSV-ON	EDV-ON	RI-ON	PSV-norm	EDV-norm	RI-norm
VEP-ON	0,44	0,37	0,05	0,24	0,48	0,28
VEP-norm.	0,13	0,1	0,16	0,22	0,19	0,14
vizus-ON	0,25	0,07	0,08	0,1	0,22	0,18



V tabulce č.5 jsou uvedeny průměrné hodnoty hemodynamických parametrů v AO při UZ vyšetření a délka latence vlny P100 při vyšetření VEP na postižené i nepostižené straně v akutní fázi na začátku a následně i na konci 3-letého sledovacího období a jejich statistické vyhodnocení párovým t-testem v jednotlivých skupinách. Z uvedených výsledků vyplývají statisticky významné rozdíly v některých UZ parametrech průtoku v AO (PSV a RI) a rovněž i VEP mezi postiženou a nepostiženou stranou v akutní fázi ON. Obě metody se tedy jeví být dostatečně citlivé pro paraklinickou podporu diagnózy akutní ON. V chronickém stavu sice žádná z uvedených metod nedosáhla statisticky signifikantního rozdílu mezi postiženou a nepostiženou stranou s použitím párového t-testu, i tak však podle daných kritérií stranové difference VEP ( $\geq 6$  ms) můžeme považovat tuto metodu za dostatečně průkaznou i pro chronický stav po ON. U většiny nemocných i v chronickém stavu zůstávaly VEP patologické, přesto u některých ve shodě s literaturou (28,29) došlo k úpravě vizuálních evokovaných potenciálů po 3 letech od úvodní ON. Pokud se týká UZ parametrů průtoku krve v oftalmické artérii (PSV, EDV, RI), nenacházíme u žádného z nich v chronické fázi významný rozdíl mezi postiženou a nepostiženou stranou. Tuto skutečnost jsme prokázali v práci na rozsáhlejším souboru 114 nemocných (96), kteří v minulosti prodělali ON a UZ u nich byl vyšetřen s alespoň ročním odstupem po ON. V tomto souboru se na původně postiženém a nepostiženém oku nelišily PSV (32,22 cm/s vs. 33,08 cm/s), EDV (9,12 cm/s vs. 9,51 cm/s) ani RI (0,703 vs. 0,699). Z uvedeného je tedy zřejmé, že citlivost UZ vyšetření klesá s časem a tato metoda tedy není vhodná k detekci chronického stavu po proběhlé ON.

Tabulka č.5

	ON (průměr)	norm. (průměr)	statisticky signifikantní
PSV akutně (cm/s)	45,4	34,8	<b>p &lt; 0,01</b>
PSV po 3 letech	36,7	37	p > 0,05
EDV akutně	11,4	10,9	p > 0,05
EDV po 3 letech	10,3	11,2	p > 0,05
RI akutně	0,74	0,67	<b>p &lt; 0,01</b>
RI po 3 letech	0,71	0,69	p > 0,05
VEP akutně	117,6	101,3	<b>p &lt; 0,01</b>
VEP po 3 letech	107,2	99,5	p > 0,05

Tabulka č.6

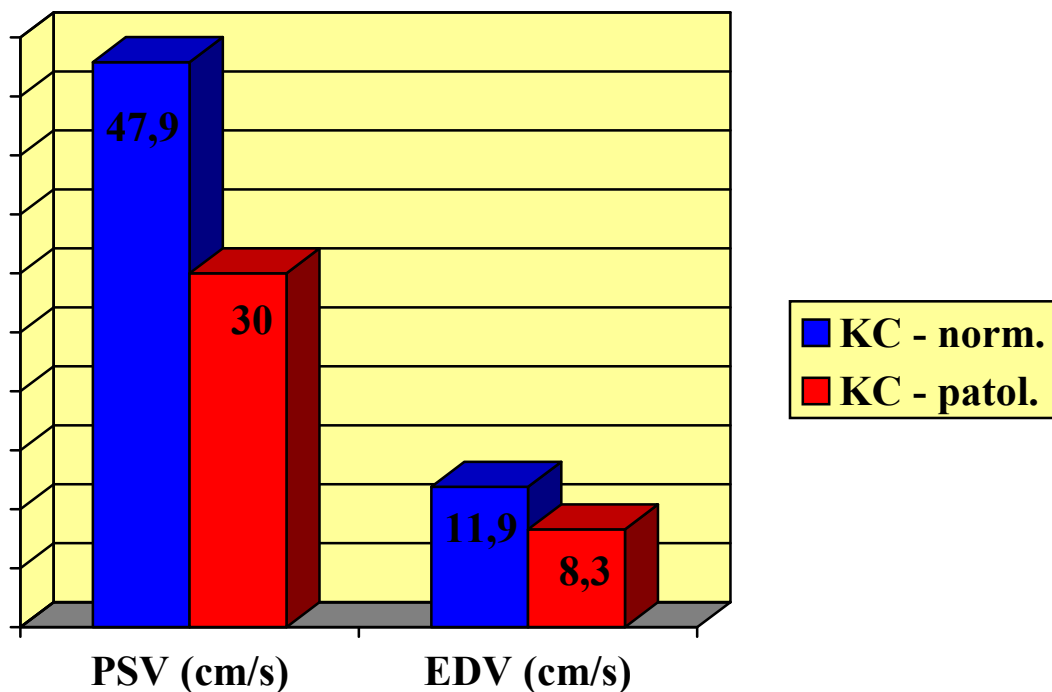
	vizus parciálně zlepšen	vizus kompletně zlepšen	barvocit norm.	barvocit (patol.)	Kontr. cit. norm.	Kontr.cit. (patol.)	perimetr norm.	perimetr patol.
počet pac.	5	17	19	3	18	4	17	5
věk	28,4	31,5	30,2	33,7	30,1	34,3	29,9	33,4
pohlaví (m)	20%	35%	32%	33%	32%	33%	35%	20%
PSV-ON-Z	40,8	46,8	46	41,7	47,9	<b>30*</b>	46,2	42,6
EDV-ON-Z	11	11,5	11,6	10,3	11,9	<b>8,3*</b>	10,6	14
RI-ON-Z	0,75	0,74	0,74	0,75	0,74	0,7	0,76	0,66
PSV-norm-Z	30,8	35,9	35	33	35,9	27,7	36,9	27,6*
EDV-norm-Z	8,8	11,5*	11	10	11	10	11,1	10
RI-norm-Z	0,68	0,67	0,67	0,68	0,67	0,64	0,68	0,61*
MR-léze-Z	40%	47%	37%	<b>100%*</b>	42%	67%	47%	40%
VEP-ON-Z	119,2	117,1	118,1	114	118	113	116,3	122
VEP-norm-Z	100,4	101,5	102,1	96,3*	102,7	92,3*	98,5	110,8*
vizus-ON-Z	0,22	<b>0,45*</b>	0,42	0,26	0,41	0,34	0,41	0,37
Perim C-Z	100%	82%	89%	67%	84%	100%	82%	100%
bolest-Z	80%	53%	58%	67%	53%	100%	53%	80%

\* p &lt; 0,05

V tabulce č.6 jsou uvedeny podskupiny pacientů a jejich počty podle jednotlivých parametrů hodnocených na konci sledování (v horní části tabulky – parciálně či kompletně zlepšený vizus na konci sledování, barvocit normální či patologický, kontrastní citlivost normální či patologická a perimetr normální či patologický – všechny tyto parametry se týkají oka původně postiženého akutní ON) a v každé této podskupině jsou uvedeny průměrné hodnoty jednotlivých vstupních klinických a paraklinických parametrů, případně jejich procentuální zastoupení v těchto podskupinách. Ke zlepšení vizu od iniciální ON došlo u všech nemocných, proto je skupina rozdělena na ty jedince, u nichž došlo ke kompletnímu zlepšení vizu (tzn. vizus =1 na oku původně postiženém ON) a na ostatní, u nichž došlo jen k parciálnímu zlepšení vizu (tedy vizus <1 na původně postiženém oku). Ke statistickému zpracování bylo po dohodě se statistikem použito párového t-testu.

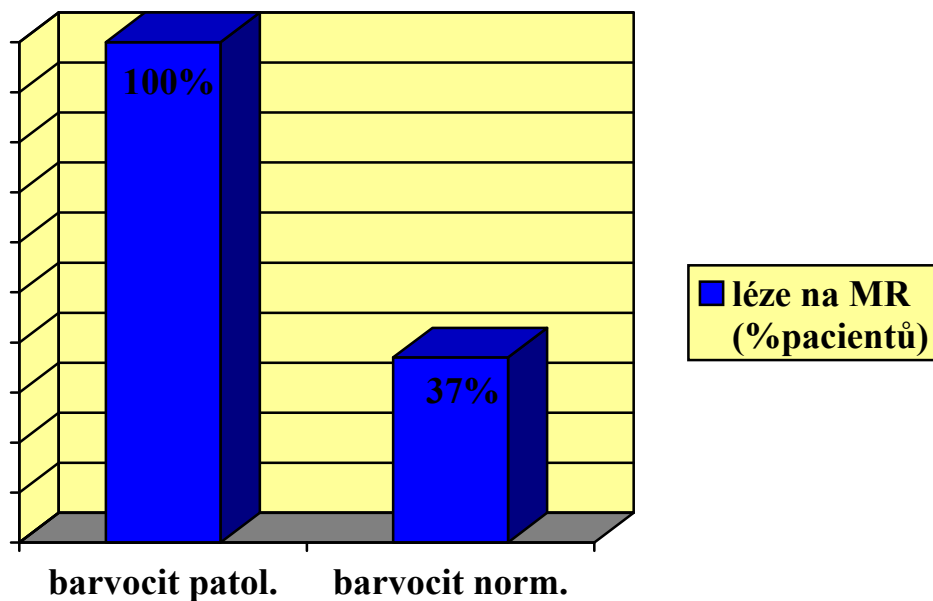
Statisticky významné korelace ( $p < 0,05$ ) byly nalezeny u následujících parametrů:

- 1) vliv PSV a EDV v AO na postižené straně na počátku na výslednou kontrastní citlivost (graf č.1)**
- 2) vliv přítomnosti demyelinizačních lézí na MR mozku na výsledný barvocit (graf č.2)**
- 3) vliv počátečního stupně poruchy vizu na výslednou zrakovou ostrost (graf č.3)**



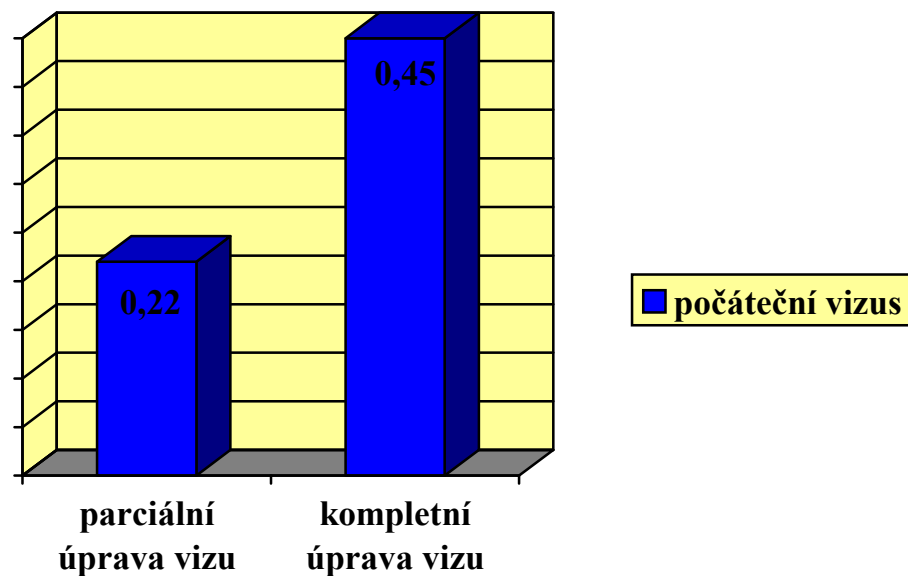
Graf č.1: průtokové rychlosti v AO na postižené straně na počátku u nemocných s normální a patologickou výslednou kontrastní citlivostí (KC)

Graf č. 1 ukazuje rozdíl v počátečních průtokových rychlostech v oftalmické arterii při UZ vyšetření na počátku sledování v podskupinách pacientů, kteří na konci sledovacího období měli normální, nebo patologickou křivku kontrastní citlivosti. Z grafu vyplývá, že nemocní s patologickou křivkou KC po 3 letech od úvodní ON měli v akutní fázi významně nižší průtokové rychlosti v AO na postižené straně (jak PSV – 30 cm/s, tak i EDV – 8,3 cm/s) než pacienti s normální KC (u nich byla průměrná PSV 47,9 cm/s a EDV 11,9 cm/s).



Graf č.2: procento pacientů s počátečním nálezem demyelinizačních lézí na MR mozku ve skupinách s normálním a patologickým výsledným barvocitem

Graf č.2 hodnotí korelaci výsledného barvocitu za 3 roky od úvodní ON s počátečním nálezem na MR mozku. Všichni nemocní, u nichž byla nalezena porucha barvocitu na konci sledovacího období měli již v době akutní ON přítomny demyelinizační léze při vyšetření MR mozku. Naopak u nemocných s normálním výsledným barvocitem po 3 letech od akutní ON se demyelinizační léze na úvodní MR mozku vyskytly jen ve 37% případů.



Graf č.3: průměrný počáteční vizus ve skupinách nemocných s konečnou parciální a kompletní úpravou vizu

Graf č.3 ukazuje korelaci počátečního stupně snížení zrakové ostrosti v akutní fázi ON s výslednou úpravou vizu. U nemocných s výslednou kompletní úpravou zrakové ostrosti za 3 roky od ON bylo počáteční snížení zrakové ostrosti v rámci akutní ON výrazně menší (měli průměrný vizus 0,45) ve srovnání se skupinou, u níž na konci sledování došlo jen k parciálnímu zlepšení zrakové ostrosti (tito nemocní měli průměrný počáteční vizus jen 0,22). Z uvedeného tedy vyplývá, že čím menší bylo úvodní snížení zrakové ostrosti při akutní ON, tím větší měl nemocný šanci na kompletní výslednou úpravu vizu za 3 roky.

## **F. Vyhodnocení výsledků a diskuse**

Charakteristika souboru pacientů podle věku a pohlaví (průměrný věk při ON 30,7 roku a poměr muži:ženy 1:2) je typická pro ON a RS a je v souladu s literárními údaji (28). Celková velikost souboru vyplývá ze skutečnosti, že do sledování byli zařazováni jen ti pacienti, kteří až do ON byli zdraví, nebyla u nich do té doby diagnostikována RS ani jiné neurologické onemocnění, jednalo se tedy o záchyt optické neuritidy jako první demyelinizační epizody. Na začátku sledování – v akutní fázi ON byly z paraklinických metod pro podporu diagnostiky akutní ON použity standardní vizuální evokované potenciály a nově i vyšetření průtokových parametrů v oftalmické arterii pomocí UZ. Z výsledků vyplývá, že nejen standardní VEP, ale i UZ vyšetření je dostatečně citlivé pro paraklinickou podporu diagnózy akutní ON, v našem souboru nemocných (97) dokonce ukázalo vyšší senzitivitu pro akutní fázi ON než VEP. Pro akutní stav ON je při UZ vyšetření typické zvýšení PSV a RI na postižené straně ve srovnání s průtokovými parametry v kontralaterální oftalmické arterii, tyto průtokové parametry však lze zaznamenat jen několik dnů od začátku potíží a navíc před zahájením kortikosteroidní léčby. Vyšetření MR bylo prováděno za účelem detekce případných demyelinizačních změn v mozku. Případné ztluštění segmentu optického nervu v akutní fázi ON nebylo při MR hodnoceno, protože ne vždy bylo vyšetření provedeno v akutní fázi, kdy by bylo možno edém optického nervu ještě očekávat.

Z korelací vstupních dat vyplynula jediná významná skutečnost, a to závislost RI v AO na postižené straně na přítomnosti retro nebo parabolbární bolesti. RI byl vyšší u nemocných, kteří v rámci svých potíží udávali retro nebo parabolbární bolest. Vysvětlením tohoto pozorování může být výraznější iritace bolestivých trigeminových vláken pochvy zrkového nervu u nemocných s výraznějšími hemodynamickými změnami v těsně sousedící oftalmické

arterií. U ostatních vstupních parametrů nebyly v akutní fázi ON nalezeny významnější vzájemné korelace.

Dále je hodnocen případný vztah jednotlivých klinických a paraklinických údajů na počátku v akutní fázi ON a výsledného stavu jednotlivých klinických parametrů (vizus, barvocit, kontrastní citlivost a perimetr) oka původně postiženého ON.

Z uvedených výsledků vyplynul vliv iniciálního nálezu na MR mozku na výsledný barvocit. Všichni pacienti, u nichž na konci sledování byla zjištěna porucha barvocitu, měli na začátku demyelinizační léze na MR mozku. U všech těchto nemocných se jednalo o defekty v oblasti červená-zelená, což je pro chronický stav po ON obvyklé (9). Větší rozsah demyelinizace postihující centrální nervový systém, který je detekovatelný pomocí MR mozku již při první demyelinizační příhodě pravděpodobně více postihne i centrální části zrakového nervu odpovědné za barevné vidění.

Rovněž vyplynula závislost výsledného vizu na stupni iniciálního snížení zrakové ostrosti při akutní ON. Ve skupině nemocných, u nichž na konci sledování došlo ke kompletní úpravě vizu, bylo na začátku sledování – při akutní ON – snížení zrakové ostrosti výrazně menší oproti skupině, u níž na konci sledování došlo jen k částečné úpravě. Z těchto výsledků tedy vyplývá, že čím menší je iniciální snížení zrakové ostrosti při akutní ON, tím příznivější by měla být pro nemocného prognóza úpravy vizu ad integrum. Opět tato situace nejspíše souvisí s rozsahem demyelinizačního postižení zrakového nervu už v akutní fázi ON. Čím je jeho rozsah větší a čím výraznější je postižení zrakových funkcí na začátku, tím horší můžeme očekávat celkový vývoj zraku po ON.

Ve třetím případě byla nalezena významná souvislost mezi průtokovými rychlostmi v AO na postižené straně ve fázi akutní ON (jak PSV, tak i EDV) s nálezy na křivce kontrastní citlivosti. U nemocných s patologickou křivkou kontrastní citlivosti na původně postiženém oku byly ve fázi akutní ON na počátku zaznamenány významně nižší průtokové rychlosti



v AO na postižené straně (PSV i EDV). Je pravděpodobné, že výsledný patologický nález na křivce kontrastní citlivosti může souviset s relativně nižší perfuzí v oblasti zřetelného nervu v akutní fázi. Relativní hypoperfuze spolu s demyelinizačním procesem totiž může ve větší míře způsobit postižení právě neuronů citlivých na kontrast a odpovídajících za správné nahlížení objektů různé velikosti. Tato porucha pak není vyšetřením zřetelné ostrosti pomocí Snellenových optotypů dobře detekovatelná. Nalezení významné souvislosti mezi výslednou kontrastní citlivostí a jedním z počátečních sledovaných parametrů, byť v menší skupině nemocných, poukazuje na skutečnost, že pouhé vyšetření zřetelné ostrosti nemusí být dostatečně citlivým ukazatelem celkového vývoje zřetelných funkcí po prodělané ON a že je tedy vhodné intenzivnější a podrobnější pátrání po případných odchylkách od normy zřetelných funkcí ve skupině pacientů po ON. Vyšetření kontrastní citlivosti se právě v této situaci jeví být velmi významnou doplňující metodou.

Kromě zjištěných statisticky významných korelací, které jsou uvedeny výše, lze vyzorovat i některé další rozdíly mezi jednotlivými skupinami, které však statistického významu nedosáhly. Například u pacientů, u nichž na konci sledování došlo jen k parciální úpravě vizu, a tedy horšímu výslednému stavu, bylo možno častěji nalézt horší úvodní vizus, častější přítomnost bolesti v akutní fázi a všichni tito nemocní měli centrální výpad perimetru při akutní ON. Zajímavé je, že ve všech 4 podskupinách s patologickými nálezy hodnocených parametrů na konci sledování (vizus, barvocit, kontrastní citlivost, perimetr) byla zjištěna nižší PSV při UZ vyšetření v akutní fázi ON. I když kromě kontrastní citlivosti v ostatních případech nedosahuje rozdíl statistického významu, je zřejmé, že míra vlivu vaskulárních faktorů při akutní ON může hrát významnou roli pro výsledný stav celé řady zřetelných funkcí po prodělané ON.

V práci je hodnocen význam některých zobrazovacích a elektrofyziologických vyšetřovacích metod při akutní ON a jejich vztah k dlouhodobému sledování vybraných vizuálních funkcí po akutní unilaterální ON. Senzitivita standardních vyšetření VEP a MR orbity s 3-násobnou dávkou gadolinia dosahuje 70-80% (29) a podobné bylo dosaženo i při vyšetření VEP u nemocných v našem souboru v akutní fázi ON. Stále tedy existuje nezanedbatelné procento nemocných, u nichž se paraklinická podpora diagnózy ON nedaří. Proto jsme rozšířili diagnostické spektrum o UZ vyšetření hemodynamických parametrů v AO, které dosud v České republice v této indikaci nebylo používáno. Jde o metodu jednoduchou, neinvazivní, dobře reprodukovatelnou a finančně i časově nenáročnou, přitom s dostatečnou senzitivitou pro akutní stav ON. Další výhodou UZ je jeho schopnost skloubení strukturálního zobrazení orbity s funkčními informacemi o hemodynamických parametrech. Senzitivita metody významně klesá s přibývajícím časem od začátku potíží (již po několika dnech) a rovněž i po léčbě kortikosteroidy. UZ by se tak případně mohl stát i jednoduchým monitorovacím nástrojem detekce regrese hemodynamických změn v oftalmické cirkulaci při léčbě akutní ataky ON, a to i u těch nemocných, u nichž se akutní ON vyskytla až po dlouhodobějším průběhu RS jako jedna z atak nemoci. I v tomto případě totiž lze pozorovat stejné hemodynamické změny jako u nemocných s iniciální ON. Pro chronické sledování již výtěžnost UZ není tak významná, i když byla nalezena jistá souvislost mezi počátečními nízkými průtokovými rychlostmi na postižené straně a výslednou patologickou křivkou kontrastní citlivosti po 3-letém sledovacím období. Tato skutečnost však vyžaduje dalšího ozřejmění nejen sledováním UZ parametrů u nemocných s ON, ale i rozsáhlejším oftalmologickým hodnocením těchto nemocných včetně vyšetření křivky kontrastní citlivosti.

Pro hodnocení chronického stavu po ON jsou více specifické elektrofyziologické metody, které jsou k tomuto účelu také častěji používány. Dosud však nebyl zcela doceněn význam OCT pro přesnější sledování procesu atrofie zrakového nervu po prodělaných optických neuritidách. Tato metoda by v budoucnu mohla pomoci poměrně přesně kvantifikovat axonální ztrátu vláken zrakového nervu, která jsou vůči postižení demyelinizačním procesem velmi citlivá.

## **G. Závěry a význam pro klinickou praxi**

Prokázali jsme, že vyšetření hemodynamických parametrů v oftalmické arterii, které jsme v této indikaci zavedli do diagnostiky poprvé v České republice, je pro akutní stav ON nejméně stejně citlivou metodou jako VEP a lze ji použít jako paraklinickou podporu uvedené diagnózy. Při hodnocení možného vlivu vstupních paraklinických parametrů na výsledný stav po prodělané ON byly ve sledovaném souboru nalezeny některé významné souvislosti:

- 1) vliv PSV a EDV v AO na postižené straně na počátku na výslednou kontrastní citlivost
- 2) vliv přítomnosti demyelinizačních lézí na MR mozku na výsledný barvocit
- 3) vliv počátečního stupně poruchy vizu na výslednou zrakovou ostrost

Z výše uvedeného vyplývá, že jsme našli některé možné predilekční faktory pro výsledný stav zrakových funkcí po prodělané iniciální ON. Tyto vybrané vztahy jednak poukazují na zřejmě výrazný vliv vaskulárních faktorů v akutní fázi ON na výsledný stav vizuálních funkcí a na skutečnost, že pouhé vyšetření zrakové ostrosti pomocí Snellenových optotypů není dostačující pro globální posouzení stavu vizuálních funkcí po proběhlé ON. Z klinické praxe je všeobecně známo, že řada nemocných po ON sděluje ne zcela kompletní úpravu zraku, ačkoliv je u nich zjištěn normální vizus. Dokonalé zhodnocení následných patologických odchylek po prodělané ON tedy vyžaduje širší mozaiku vyšetření, než jen hodnocení zrakové ostrosti.

## **G. Literatura**

- 1 - Bednařík J, Kadaňka Z, Polčáková M, Dufek J, Patočková L: Samostatná optická neuritida – krátkodobé riziko rozvoje sclerosis multiplex a možnost jeho predikce pomocí multimodálních imunoglobulinů v likvoru, *Choroby hlavy a krku* 2:1992, 26-29
- 2 - Kraus, H. a kol.: Kompéndium očního lékařství, 1. vyd., Praha, Grada Publishing, 1997,360 s.
- 3 - Miller, N.R.: The optic nerve, *Current Opinion in Neurology*, 9: 1996, s. 5-15
- 4 - Chan J.W.: Optic neuritis in multiple sclerosis, *Ocular Immunology and Inflammation*, 10: 2002, s. 161-186
- 5 - Navikas V., He B., Link J. et al.: Augmented expression of tumour necrosis factor-alfa and lymphotoxin in mononuclear cells in multiple sclerosis and optic neuritis, *Brain* 119: 1996, 213-223
- 6 - Warren K.G., Catz I., Johnson E. et al.: Anti-myelin basic protein and anti-proteolipid protein specific forms of multiple sclerosis, *Ann Neurol* 35: 1994, 280-289
- 7 - Compston A: Mechanisms of axon-glial injury of the optic nerve, *Eye* 18: 2004, 1182-1187
- 8 - Fazzone H.E., Lefton D.R., Kupersmith M.J.: Optic neuritis. Correlation of pain and magnetic resonance imaging, *Ophthalmology*, 110: 2003, s. 1646-1649
- 9 - Nichols B.E., Thompson H.S., Stone E.M.: Evaluation of a significantly shorter version of the Farnsworth-Munsell 100-hue test in patients with three different optic neuropathies, *J Neuroophthalmol*, 17: 1997, s. 1-6
- 10 - Otradovec J.: *Klinická neurooftalmologie*, 1. vydání, Praha, Grada Publishing 2003
- 11 - Frederiksen J.L., Olesen J., Larsson H.B. et al.: Acute unilateral papillitis versus retrobulbar neuritis: relation to multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis*, 1: 1996, s. 223-227

- 12 - Frisen L., Hoyt W.F.: Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Fundoscopic identification in patients with and without visual complaints, *Arch Ophthalmol*, 92: 1974, s. 91-97
- 13 - Rothová Z., Jech R.: Reziduální nálezy u retrobulbárních neuritid při demyelinizaci, *Čs. Oftal.*, 54: 1998, s. 95-99
- 14 - The optic neuritis study group: Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial, *Am J Ophthalmol*, 137: 2004, s. 77-83
- 15 - Frederiksen J.L., Sørensen T.L., Sellebjerg F.T.: Residual symptoms and signs after untreated acute optic neuritis
- 16 - Tumialan L.M., Dhall S.S., Biousse V. et al.: Optic nerve glioma and optic neuritis mimicking one another: case report, *Neurosurgery* 57: 2005, 190
- 17 - Remky A., Korinth M.C.: Rezidiv einer retrobulbärneuritis ? Klassisches VEP und fehlender bewegungsschmerz, *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 222: 2005, s. 58-61
- 18 - Hickman S.J., Dalton C.M., Miller D.H. et al.: Management of acute optic neuritis, *The Lancet*, 360: 2002 s. 1953-1962
- 19 - Marzoli S.B., Martinelli V.: Optic neuritis: differential diagnosis, *Neurol Sci*, 22: 2001, s. S52-S54
- 20 - Sadovnik AD, Baier PA, Ward RH: Multiple sclerosis: updated risks for relatives, *Am J Med Genet* 29: 1988, 533-541
- 21 - Wilkstrom J, Kinnunen E, Porras J: The age specific prevalence ratio of familial multiple sclerosis, *Neuroepidemiology* 3: 1984, 74-82
- 22 - Haines JL, Terwedow HA, Burgess K, Pericak-Vance MA, Rimmler JB, Martin ER et al.: Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggests genetic heterogeneity. The Multiple Sclerosis Genetics Group, *Hum Mol Genet* 7(8): 1998, 1229-1234

- 23 - The Multiple Sclerosis Group, Barcellos LF, Oksenberg JR, Green AJ, Bucher P, Rimmler JB et al.: Genetic basis for clinical expression in multiple sclerosis, *Brain* 125: 2002, 150-158
- 24 - Kalman B, Rodriguez-Valdez JL, Bosch U, Lublin PD: Screening for Leber's hereditary optic neuropathy associated mitochondrial DNA mutations in patients with prominent optic neuritis, *Multiple Sclerosis* 2: 1997, 279-282
- 25 - Francis DA, Compston DA, Batchelor JR, McDonald WI: A reassessment of the risk of multiple sclerosis developing in patients with optic neuritis after extended follow-up, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50(6): 1987, 758-65
- 26 - Amirzargar AA, Tabasi A, Khosrayi F, Kheradyar A, Rezaei N, Naroueynejad M et al.: Optic neuritis, multiple sclerosis and human leukocyte antigen: results of a 4-year follow-up study, *Eur J Neurol* 12(1): 2005, 25-30
- 27 - Boiko AN, Guseva ME, Guseva MR, Boiko SY, Sudomoina MA, Bikova OV et al.: *J Neurovirol* 6(Suppl 2): 2000, S152-155
- 28 - Compston, A., Ebers, G., Lassman, H. et al.: *McAlpine's Multiple Sclerosis*, third edition, Churchill Livingstone, 1998, 592 s.
- 29 - Frederiksen J.L., Petera J.: Serial visual evoked potentials in 90 untreated patients with acute optic neuritis, *Surv Ophthalmol [Suppl 1]*, 44: 1999, s. S54-S62
- 30 - Jones S.J.: Visual evoked potentials after optic neuritis. Effect of time interval age and disease dissemination, *J Neurol*, 240: 1993, s. 489-494
- 31 - Hidajat R.R., Goode H.H.: Normalisation of visual evoked potentials after optic neuritis, *Documenta Ophthalmol*, 106: 2003, s. 305-309
- 32 - Sisto D., Trojano M., Vetrungo M. et al.: Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, VEPs, frequency-doubling perimetry, standard perimetry and contrast sensitivity, *Incest. Ophthalmol and Visual Science*, 46: 2005, s. 1264-1268

- 33 - Acar G., Özakbas S., Çakmakçi H., et al.: Visual evoked potential is superior to triple dose magnetic resonance imaging in the diagnosis of optic nerve involvement, *Intern. J Neuroscience*, 114: 2004, s. 1025-1033
- 34 - Wall M., Johnson C.A., Kurtko K.E., et al.: Long- and short-term variability of automated perimetry results in patients with optic neuritis and healthy subjects, *Arch Ophthalmol*, 116: 1998, s. 53-61
- 35 - Ruseckaite R., Maddess T., Danta G.: Sparse multifocal stimuli for the detection of multiple sclerosis, *Ann Neurol*, 57: 2005 s. 904-913
- 36 - Kubová Z., Kuba M.: Zrakové vyvolané odpovědi na stimulaci reverzací a pohybem struktury v zorném poli u pacientů s retrobulbární neuritidou, *Čs.Oftal.*, 49: 1993, s. 278-285
- 37 - Kakisu, Y., Adachi-Usami, E., Fujimoto, N.: Pattern Visually Evoked Cortical Potential and Magnetic Resonance Imaging in Optic Neuritis. *J Clin Neuro-ophthalmol.*, 11, 1991, s. 205-212
- 38 - Froehlich J, Kaufman D.I.: Use of pattern electroretinography to differentiate acute optic neuritis from acute anterior ischemic optic neuropathy, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994 Nov;92(6):480-6
- 39 - Froehlich J, Kaufman D.I.: The pattern electroretinogram: N95 amplitudes in normal subjects and optic neuritis patients, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993 Mar-Apr;88(2):83-91
- 40 - Parisi V., Manni G., Spadalo M. et al.: Correlation between Morphological and Functional Retina Impairment in Multiple Sclerosis Patients, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40: 1999, 2520-2527
- 41 - Žižka J.: Onemocnění bílé hmoty (Černož Z. et al.: *Neuroradiologie*, 1. vydání, Hradec Králové, NUCLEUS HK, 2000, s. 383-414)



- 42 - Miller D.H., Newton M.R., van der Poel J.C. et al.: Magnetic resonance imaging of the optic nerve in optic neuritis, *Neurology* 38: 1988, s. 175-179
- 43 - Dunker S., Wiegand W.: Prognostic Value of Magnetic Resonance Imaging in Monosymptomatic Optic Neuritis, *Ophthalmology*, 103: 1996, s. 1768-1773
- 44 - Deschamps R., Gout O., Fontaine B. et al.: Neuropathie optique inflammatoire aiguë: facteurs pronostiques cliniques et IRM, *Rev Neurol* 158: 2002, 446-452
- 45 - Kapoor R., Miller D.F.H., Jones S.J. et al.: Effects of intravenous methylprednisolone on outcome in MRI-based prognostic subgroups in acute optic neuritis, *Neurology*, 50: 1998, s. 230-237
- 46 - Gass A., Moseley I.F., Barker G.J. et al.: Lesion discrimination in optic neuritis using high-resolution fat-suppressed fast spin-echo MRI, *Neuroradiology*, 38: 1996, s. 317-321
- 47 - Youl B.D., Turano G., Towell A.D. et al.: Optic neuritis: swelling and atrophy, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 46: 1996, s. 173-179
- 48 - Davies M.B., Williams R., Haq N. et al.: MRI of optic nerve and postchiasmal visual pathways and visual evoked potentials in secondary progressive multiple sclerosis, *Neuroradiology*, 40: 1998, s. 765-770
- 49 - Gass A., Fillipi M., Rodegher M.E. et al.: Characteristics of chronic MS lesions in the cerebrum, brainstem, spinal cord, and optic nerve on T-1 weighted MRI, *Neurology*, 50: 1998, s. 548-550
- 50 - Anderson D.R., Hoyt W.F.: Ultrastructure of intraorbital portion of human and monkey optic nerve, *Arch Ophthalmol*, 82: 1969, s. 506-530
- 51 - Youl B.D., Turano G., Miller D.H. et al.: The pathophysiology of acute optic neuritis. An association of gadolinium leakage with clinical and electrophysiological deficits, *Brain*, 114: 1991, s. 2437-2450

- 52 - Hickman S.J., Miszkiel K.A., Plant G.T., Miller D.H.: The optic nerve sheath on MRI in acute optic neuritis, *Neuroradiology*, 47: 2005, s.51-55
- 53 - Kupersmith M.J., Alban T., Zeiffer B. et al.: Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance, *Brain*, 125: 2002, s. 812-822
- 54 - Hickman S.J., Toosy A.T., Jones S.J. et al.: Serial magnetization transfer imaging in acute optic neuritis, *Brain*, 127: 2004, s. 692-700
- 55 - Hickman S.J., Toosy A.T., Miszkiel K.A. et al.: Visual recovery following acute optic neuritis. A clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging study, *J Neurol*, 251: 2004, s. 996-1005
- 56 - Hickman S.J., Brex P.A., Brierley C.M. et al.: Detection of optic nerve atrophy following a single episode of unilateral optic neuritis by MRI using a fat-saturated short-echo fast FLAIR sequence, *Neuroradiology*, 43: 2001, s. 123-128
- 57 - Hickman S.J., Brierley C.M.H., Brex P.A. et al.: Continuing optic nerve atrophy following optic neuritis: a serial MRI study, *Multiple Sclerosis*, 8: 2002, s. 339-342
- 58 - Stevenson V.L., Leary S.M., Losseff N.A. et al.: Spinal cord atrophy and disability in MS: a longitudinal study, *Neurology* 51: 1998, s. 234-238
- 59 - Simon J.H., Jacobs L.D., Champion M.K. et al.: A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis, *Neurology*, 53: 1999, s. 139-148
- 60 - Inglese M., Ghezzi A., Bianchi S. et al.: Irreversible disability and tissue loss in multiple sclerosis: a conventional and magnetization transfer magnetic resonance imaging study of the optic nerves, *Arch Neurol*, 59: 2002, s. 250-255
- 61 - Rocca M.A., Hickman S.J., Bö L. et al.: Imaging the optic nerve in multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis*, 11: 2005, s. 537-541
- 62 - Gass A., Moseley I.F.: The contribution of magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of optic nerve damage, *J Neurol. Sciences*, 172: 2000, s. S17-S22

- 63 - Toosy A.T., Hickman S.J., Miszkiel K.A. et al.: Adaptive Cortical Plasticity in Higher Visual Areas after Acute Optic Neuritis, *Ann Neurol*, 57: 2005, s. 622-633
- 64 - Jacobs, L.D., Kaba, S.E., Miller, C.M., Priore, R.L., Brownscheidle, C.M.: Correlation of clinical, magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid findings in optic neuritis. *Ann Neurol*, 41:1997, s. 392-398
- 65 - Söderström, M., Ya-Ping, J., Hillert, J., Link, H.: Optic neuritis. Prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF and HLA findings. *Neurology*, 50: 1998, s. 708-714
- 66 - Optic Neuritis Study Group: The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Neurology*, 49: 1997, s. 1404-1412
- 67 - O'Riordan, J.I., Losseff, N.A., Phatouros, C. et al.: Asymptomatic spinal cord lesions in clinically isolated optic nerve, brain stem, and spinal cord syndromes suggestive of demyelination. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 64: 1998, s. 353-357
- 68 - Mc Donald I et al. Recommended diagnostic criteria for MS. *Ann Neurol* 50: 2001, 121-127
- 69 - Školoudík D., Brozman M.: Základy ultrazvukového vyšetření a hemodynamiky (Školoudík et al.: *Neurosonologie*, 1. vydání, Praha, Galén 2003, s.1-26)
- 70 - Baxter G.M., Williamson T.H.: Color Doppler Imaging of the Eye: Normal Ranges, Reproducibility, and Observer Variation, *J Ultrasound Med* 14: 1995, s. 91-96
- 71 - Karadeniz-Bilgili M.Y., Ekmekci Y., Koksall A. et al.: Effects of Hypertension and Antihypertensive Treatment on Retrobulbar Circulation Detected on Doppler Sonography, *J Ultrasound Med* 23: 2004, s. 13-17
- 72 - Williamson T.H., O'Low G.D., Barter G.M.: Influence of age, systemic blood pressure, smoking, and blood viscosity on orbital blood velocities, *Br J Ophthalmol* 79: 1995, s. 17-22
- 73 - Rankin S.J.A., Walmal B.E., Buckley A.R.: Color Doppler Imaging and spectral analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma, *Am J Ophthalmol* 119: 1995, s. 685-693

- 74 - Atila H., Zileiloglu G., Ozdemir H.: Color Doppler Imaging in uveitis, *Eur J Ophthalmol*, 7: 1997, s. 92-100
- 75 - Ozdemir H., Atila H., Atila S.: Diagnosis of ocular involvement in Behçets disease value of spectral and color Doppler sonography, *Am J Roentgenol*, 164: 1995, s. 1223-1227
- 76 - Hradílek P.: Nález u neuritidy n. optici (Školoudík et al.: *Neurosonologie*, 1. vydání, Praha, Galén 2003, s. 138-140)
- 77 - Hradílek P., Zapletalová O., Doležil D., Školoudík D.: Acute Optic Neuritis in Multiple Sclerosis. Evaluation of Hemodynamics in the Ophthalmic Artery with Colour Doppler Imaging, *Neuro-Ophthalmol*, 29: 2005, s. 161-164
- 78 - Speciále L., Sarasella M., Ruzzante S.: Endothelin and nitric oxid levels in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis, *J Neurovirol*, 6(Suppl 2): 2000, s. 62-66
- 79 - Pache M., Kaiser H.J., Akhalbedashvili N.: Extraocular blood flow and endothelin-1 plasma levels in patients with multiple sclerosis, *Eur Neurol*, 49: 2003, s. 164-168
- 80 - Gerling J, Janknecht P., Nansen L.L.: Diameter of the optic nerve in idiopathic optic neuritis and in anterior ischemic optic neuropathy, *Int Ophthalmol*, 21: 1997, s. 131-135
- 81 - Elvin A., Andersson T., Soderstrom M.: Optic Neuritis: Doppler ultrasonography compared with MR and correlated visual evoked potential assessments, *Acta Radiol*, 39: 1998, s. 243-248
- 82 - Akarsu C, Tan F.U., Kendi T.: Color Doppler Imaging in optic neuritis with multiple sclerosis, *Graefe's Arch clin Exp Ophthalmol*, 2004
- 83 - Karaali K., Senol U., Aydin H.: Optic neuritis: evaluation with orbital Doppler Sonography, *Radiology* 226: 2003, s. 355-358
- 84 - Hradílek P., Zapletalová O., Doležil D., Woznicová I.: Ultra-sonographical findings in optic neuritis, *Multiple Sclerosis*, 9(Suppl 1): 2003, s. 110

- 85 - Goh K.Y., Kay M.D., Hughes J.R.: Orbital Color Doppler Imaging in Nonischemic Optic Atrophy, *Ophthalmology*, 104: 1997, s. 330-333
- 86 - Trip S.A., Schlottmann P.G., Jones S.J. et al.: Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction after optic neuritis, *Ann Neurol* 58: 2005, 383 – 391
- 87 - Frísen L., Hoyt W.F.: Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Fundoscopic identification in patients with and without visual complaints, *Arch Ophthalmol* 92: 1974, 91-97
- 88 - Kerrison J.B., Flynn T., Green W.R.: Retinal pathologic changes in multiple sclerosis, *Retina* 14: 1994, 445-451
- 89 - Balcer L., Fischer J., Winslow D. et al.: Characterising optic nerve pathology in MS with optical coherence tomography, *Multiple Sclerosis* 11 (Suppl 1): 2005, S62
- 90 - Costello F., Coupland S., Koroluk J.: Use of optical coherence tomography in optic neuritis: a model of axon loss ? *Multiple Sclerosis* 11 (Suppl. 1): 2005, S62
- 91 - Sergott R.C., Piette S., Etter J. et al.: In vivo neuroprotection with high-dose, high-frequency interferon therapy: a serial optical coherence tomography study in multiple sclerosis and optic neuritis, *Multiple Sclerosis* 11 (Suppl 1): 2005, S63
- 92 - Stejskal L, editor. Evokované odpovědi a jejich klinické využití. Praha: Praha Publishing; 1993.
- 93 – Velhagen K., Broschmann D. Tabulky k vyšetření barvocitu, Praha, Aventinum, 1995 (z německého originálu *Tafeln zur Prüfung des Farbennnes* přeložil Cendelín J)
- 94 – Ginsburg A.P. A New Contrast Sensitivity: Vision Test Chart, *Am.J.Opt. Physiol* 61(6), 1984, 403
- 95 – Ginsburg A.P. *Spatial Filtering and Vision: Implications for Normal and abnormal Vision. Clinical Applications of Visual Psychophysics*, New York, The Cambridge university Press, 1981, 70

96 - Hradílek P., Zapletalová O., Fadrná T., Školoudík D. Ultrasound evaluation of blood flow parameters in the ophthalmic artery in acute and chronic phase of optic neuritis (abstrakt přijat k prezentaci na kongresu Mezinárodní Neuro-oftalmologické společnosti INOS)

97 - Hradílek P., Vlček F., Zapletalová O., Školoudík D.: Vyšetření vizuálních evokovaných potenciálů a sonografické vyhodnocení orbitální hemodynamiky u akutní unilaterální optické neuritidy – význam pro klinickou praxi, Čes. a slov. Neurol Neurochir 2006 (přijato, v tisku)