

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

DIZERTAČNÍ PRÁCE

ENDOKRINNÍ ORBITOPATIE

Studijní program: Zobrazovací metody

Doktorand: MUDr. Marta Karhanová, FEBO

Školitel: Prof. MUDr. Miroslav Heřman, Ph.D.

Školící pracoviště: Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

Olomouc 2014

PODĚKOVÁNÍ:

Děkuji svému školiteli, přednostovi Radiologické kliniky LF UP a FN Olomouc, prof. MUDr. Miroslavu Heřmanovi, Ph.D. za jeho vstřícný přístup při vedení mé práce, za cenné rady a připomínky.

Děkuji doc. MUDr. Zdeňku Fryšákovi, CSc. za spolupráci při společné péči o naše pacienty a za cenné podněty.

Děkuji přednostovi Oční kliniky LF UP a FN Olomouc prof. MUDr. Jiřímu Řehákovi, CSc. a primářce MUDr. Kláře Marešové, Ph.D. za jejich podporu.

Děkuji MUDr. Radimu Kovářovi za spolupráci a za pomoc při zpracování výsledků.

Děkuji Mgr. Janě Zapletalové, Dr. za statistické vyhodnocení.

Děkuji svým rodičům a bratrovi za jejich podporu.

Děkuji svému manželovi za pochopení, trpělivost, podporu a láskyplné objetí, kdykoliv bylo potřeba.

MUDr. Marta Karhanová, FEBO

OBSAH

1. Souhrn.....	5
2. Summary.....	7
3. Současný stav problematiky.....	10
3.1. Epidemiologie endokrinní orbitopatie	11
3.2. Patogeneze endokrinní orbitopatie	12
3.3. Klinický obraz endokrinní orbitopatie.....	13
3.3.1. Příznaky endokrinní orbitopatie.....	13
3.3.2. Hodnocení aktivity a závažnosti endokrinní orbitopatie.....	25
3.3.2.1. Fáze průběhu endokrinní orbitopatie a definice pojmů.....	25
3.3.2.2. Hodnocení aktivity – Clinical Activity Score (CAS).....	28
3.3.2.3. Hodnocení závažnosti.....	29
3.4. Zobrazovací metody a endokrinní orbitopatie.....	30
3.4.1. Ultrazvuk.....	30
3.4.1.1. Historie ultrazvuku v oftalmologii.....	30
3.4.1.2. Fyzikální podstata ultrazvuku, typy zobrazení.....	30
3.4.1.3. Standardizovaná echografie, technika ultrazvukového vyšetření očníce.....	32
3.4.1.4. Ultrazvukové vyšetření okohybných svalů.....	37
3.4.1.5. Ultrazvukové nálezy u endokrinní orbitopatie.....	40
3.4.2. Magnetická rezonance.....	44
3.4.2.1. Princip vyšetření, používané metody.....	44
3.4.2.2. Indikace, výhody a nevýhody MRI vyšetření u pacientů s endokrinní orbitopatií.....	45
3.4.3. Výpočetní tomografie.....	50
3.4.4. Scintigrafie.....	51
3.5. Diagnostika endokrinní orbitopatie.....	52
3.6. Léčba endokrinní orbitopatie.....	56
4. Cíle dizertační práce.....	60
5. Materiál a metodika.....	61
5.1. Soubor pacientů.....	61
5.2. Oftalmologické vyšetření.....	61
5.3. Endokrinologické vyšetření.....	62

5.4. Sonografické vyšetření orbit a měření šíře horizontálních okohybných svalů.....	62
5.5. MRI vyšetření orbit a měření šíře přímých okohybných svalů.....	63
5.6. Metodika.....	65
5.7. Statistická analýza.....	65
6. Výsledky.....	68
6.1. Vyhodnocení četnosti postižení přímých okohybných svalů.....	68
6.2. Vyhodnocení korelace mezi výsledky měření získanými pomocí MRI a UZ.....	73
7. Diskuze.....	85
8. Závěr.....	92
9. Literatura.....	94
10. Seznam publikací a přednášek.....	103
11. Seznam použitých zkratk.....	121
12. Seznam tabulek.....	122
13. Seznam grafů.....	123
14. Seznam obrázků.....	125
15. Prohlášení.....	127

1. Souhrn

Úvod

Endokrinní orbitopatie je chronické oční onemocnění s prokázanou vazbou na tyroidální autoimunitu. Nejčastěji se s ní setkáváme u pacientů s Graves-Basedowovou chorobou. Může se ovšem vyskytnout i u pacientů s autoimunitní tyreoiditidou. Toto onemocnění postihuje všechny struktury očnice – okohybné svaly, tukovou a pojivovou tkáň orbity, orbitální septum i slznou žlázu.

Cíl studie

Cílem studie bylo zjistit četnost postižení přímých okohybných svalů u pacientů s endokrinní orbitopatií (EO). Dalším cílem bylo verifikovat, zda stupeň protruze bulbu koreluje s tíží postižení přímých okohybných svalů. Porovnávali jsme hodnoty maximální šíře horizontálních okohybných svalů získané ultrasonograficky (UZ) a pomocí magnetické rezonance (MRI). Cílem bylo zjistit, zda je korelace mezi těmito dvěma metodami měření ovlivněna fází onemocnění, tíží exoftalmu či zkušenostmi vyšetřujícího. Zjišťovali jsme procento pacientů s EO, kteří mají postiženy jen vertikální okohybné svaly.

Materiál a metoda

Celkem jsme vyhodnotili 180 orbit 77 dospělých pacientů (11 pacientů bylo pomocí MRI vyšetřeno 2x a jedna pacientka 3x). Jednalo se o 53 žen a 24 mužů s EO ve věku od 18 do 81 let (medián věku 49 let). Do studie byli zařazeni pacienti s jednoznačnými známkami EO a verifikovanou tyreopatií, kteří byli odesláni k vyšetření na Oční kliniku LF UP a FN Olomouc v období od května 2007 do prosince 2012. Všichni pacienti prodělali kompletní oftalmologické vyšetření, sonograficky jsme změřili šíři horizontálních okohybných svalů a provedli MRI vyšetření orbit. Na MRI jsme změřili krátký i dlouhý rozměr příčného průřezu každého přímého okohybného svalu. Závislost mezi rozměry okohybných svalů a stupněm protruze bulbu jsme posoudili pomocí Spearmanovy korelační analýzy.

Závislost mezi hodnotami získanými pomocí UZ a MRI jsme vyhodnotili pro jednotlivé skupiny na základě aktivity onemocnění (aktivní; neaktivní), hodnot exoftalmu (Hertel < 18 mm; Hertel 18–22 mm; Hertel > 22 mm) a času vyšetření (roky 2007–2009; 2010–2012).

Výsledky

Prokázali jsme středně silnou pozitivní korelaci ($r = 0,514$) mezi stupněm exoftalmu a součtem krátkých průměrů všech čtyř okohybných svalů. Při porovnání s normativními hodnotami se zohledněním rozdílných norem pro muže a ženy byl vnitřní přímý sval (RM) rozšířen v 55,2 %, zevní přímý sval (RL) v 33,8 %, dolní přímý sval (RI) v 57,1 % a horní svalová skupina (RS) v 59,1%. Pokud byl rozšířen jen jeden sval, nejčastěji se jednalo o RS (48,8 %), dále RI (31,7 %) nebo RM (19,5 %), RL nebyl izolovaně postižen ani v jednom případě. Při postižení dvou okohybných svalů byl RS rozšířen v 64,3 %, RI i RM v 60,7 % a RL v 14,3 %. Při postižení tří okohybných svalů byl nejčastěji rozšířen RM (93,1 %), pak RI (86,2 %), RS (69 %) a RL (51,7 %). Izolované postižení vertikálních okohybných svalů (RI a RS) aspoň na jednom oku bez současného postižení horizontálních okohybných svalů (RM a RL) jsme zaznamenali u 17 pacientů (22,1 %).

Byla zjištěna středně silná pozitivní korelace mezi hodnotami získanými na MRI a pomocí UZ pro RM ($r = 0,690$) a pro RL ($r = 0,572$). Prokázali jsme signifikantně vyšší korelaci pro RM ($p < 0,0001$) a RL ($p = 0,0008$) pro časové období 2010–2012 ve srovnání s obdobím 2007–2009. Se zvyšující se hodnotou exoftalmu se zvyšovala i korelace pro RM, tento nárůst ovšem nebyl statisticky signifikantní. V aktivní fázi onemocnění ve srovnání s inaktivní fází byla zjištěna statisticky signifikantně vyšší korelace ($p = 0,019$) pro RL.

Závěr

V naší studii jsme zjistili, že při izolovaném postižení jen jednoho okohybného svalu při EO půjde s největší pravděpodobností o sval vertikální. Naopak při postižení více okohybných svalů je největší pravděpodobnost postižení vnitřního přímého svalu. Také jsme zaznamenali častější postižení horní svalové skupiny, než je uváděno ve světové literatuře.

Ultrazvukové měření šíře horizontálních okohybných svalů koreluje středně silně s hodnotami naměřenými na MRI. Přesnost ultrazvukového měření se zvyšuje zejména se zkušenostmi vyšetřujícího.

2. Summary

Introduction

Thyroid-associated orbitopathy is a chronic autoimmune disease with a proven connection to thyroid autoimmunity. Most often, patients with Graves-Basedow disease are affected, however, it may also occur in those with autoimmune thyroiditis. This condition affects all the structures of the orbit – extraocular muscles, orbital fat and connective tissue, orbital septum and tear gland.

Aim

To determine the frequency of extraocular rectus muscle involvement in patients with thyroid-associated orbitopathy (TAO) and to determine the correlation between the muscle involvement and exophthalmos values. To compare ultrasound (US) and magnetic resonance imaging (MRI) measurements of horizontal eye muscle thickness in patients with thyroid-associated orbitopathy (TAO) and to compare these measurements according to the phase of the disease, the severity of exophthalmos, and the experience of the investigator. To determine the percentage of TAO patients with only vertical extraocular recti muscles involvement.

Materials and methods

A total of 180 orbits of 77 adult patients with TAO were investigated (eleven patients were examined twice and one patient was examined three times during the study period). The study group included 53 females and 24 males, age range 18–81 years, median age 49.0. Only patients with clear signs of TAO and confirmed thyroid disease who had been referred to the Department of Ophthalmology of the Olomouc University Hospital from May 2007 to December 2012 were included. All patients underwent general ophthalmic examination and ultrasonographic measurement of horizontal eye muscle thickness and MRI examinations of the orbit. The largest short and long cross-sectional diameter for every rectus muscle was measured on MRI scans. Spearman correlation analysis was used to determine the correlations between the diameters of rectus muscles and exophthalmos values obtained.

Correlations between values obtained by US and MRI were determined for different subgroups according to disease activity (active, inactive), exophthalmos values

(Hertel < 18 mm; Hertel 18–22 mm; Hertel > 22 mm), and the time period of examination (2007–2009; 2010–2012).

Results

A positive moderate correlation ($r = 0.514$) was shown between the sum of short parameters of all rectus muscles and exophthalmos values. When compared with the normative values and taking gender into account, enlargement of the medial rectus muscle (RM) was found in 55.2 %, of the lateral rectus muscle (RL) in 33.8 %, the inferior rectus muscle (RI) in 57.1 %, and of the superior muscle group (RS) in 59.1 %. In the cases of single-muscle enlargement, the most frequently affected muscle was the RS (48.8 %), followed by the RI (31.7 %) and RM (19.5 %). No case of single-muscle enlargement of the RL was observed. In the cases of two-muscle enlargement, the RS was involved in 64.3 %, the RI and RM in 60.7 %, and the RL in 14.3%. In the cases of three-muscle enlargement, the most frequently affected muscle was the RM (93.1 %), followed by the RI (86.2 %), RS (69 %), and RL (51.7 %). Isolated involvement of only vertical extraocular recti muscles (RI and RS) without involvement of horizontal recti muscles was found in 17 patients (22.1 %).

Positive moderate correlation between US and MRI values for the RM ($r = 0.690$) and for the RL ($r = 0.572$) was found. Significantly higher correlation was found for the RM ($p < 0.0001$) and the RL ($p = 0.0008$) in the time period 2010–2012 than in that of 2007–2009. Increasing correlation was found for RM with increasing values of exophthalmos but this increase was not statistically significant. In the active phase of the disease compared to the inactive phase, statistically significant increased correlation ($p = 0.019$) was found for the RL.

Conclusion

Our study found that, in cases with single-muscle enlargement in patients with TAO, the vertical rectus muscles were most likely involved. On the other hand, in cases with multiple-muscle enlargement, the muscle most likely involved was the medial rectus muscle. In addition, the superior muscle group was noted to be affected more frequently than reported in the world literature.

Ultrasonographic measurement of horizontal eye muscles thickness in TAO moderately correlates with values obtained using MRI. The accuracy of ultrasonographic measurements in particular increases with the experience of the investigator.

3. Současný stav problematiky

Endokrinní orbitopatie (EO) je chronické oční onemocnění s prokázanou vazbou na tyroidální autoimunitu. Nejčastěji se s ní lze setkat u pacientů s Graves-Basedowovou chorobou v době floridní nemoci. Může se ale vyskytnout i u pacientů s autoimunitní tyreoiditidou. Nerozhoduje přitom, zda je onemocnění v dané fázi spojeno s hyperfunkcí, hypofunkcí či eufunkcí štítné žlázy. U primárně eufunkčních strum je výskyt EO nicméně relativně vzácný, udává se asi 10 % (Prabhakar *et al.* 2003). Vzácně může být EO diagnostikována i u pacientů bez evidentního onemocnění štítné žlázy, které se následně projeví až v delším časovém odstupu. Ve většině případů onemocnění proběhne pouze pod obrazem lehké formy EO, která nevyžaduje specifickou léčbu. Středně těžké a těžké formy EO jsou naopak velmi závažným onemocněním, které může ohrozit zrakové funkce pacienta. Diplopie a trvalé změny vzhledu, ke kterým při pozdním rozpoznání onemocnění i přes adekvátní léčbu často dochází, pak výrazně snižují kvalitu života pacientů a vyžadují další terapeutické zákroky (Estcourt *et al.* 2011, Ghanemm *et al.* 2010). Stanovení správné diagnózy EO není vždy jednoduché. Diagnostické problémy se objevují zejména, pokud je nález výrazně stranově asymetrický a dominuje postižení jen jednoho oka, a rovněž tehdy, pokud v anamnéze chybí údaj o proběhlém či probíhajícím onemocnění štítné žlázy. V těchto případech je stanovení správné diagnózy výsledkem poměrně rozsáhlého šetření, které vyžaduje velmi úzkou spolupráci endokrinologa a oftalmologa.

Jedním z charakteristických příznaků EO, který pomáhá nejen verifikovat diagnózu, ale i sledovat efekt terapie a zhodnotit, ve které fázi onemocnění se pacient nachází, je stupeň postižení okohybných svalů. Cenným pomocníkem jsou v tomto případě zobrazovací metody. Výhody a nevýhody nejčastěji používaných zobrazovacích metod očníce u pacientů s EO jsou v literatuře často diskutovány (Kahaly 2001, Rabinowitz *et al.* 2012). Ultrazvuková diagnostika je rychlá, neinvazivní, široce užívaná metoda. Umožní nejen zhodnocení šíře okohybných svalů, ale dává také informaci o stupni edému ve svalech. Její nevýhodou je však nízká reprodukovatelnost a závislost na zkušenostech vyšetřujícího (Karhanová *et al.* 2014, Prummel *et al.* 1993). CT je v současné době dobře dostupná a relativně rychlá metoda. Pro pacienta však představuje radiační zátěž a nedává žádnou informaci o aktivitě onemocnění. Výhodou MRI je lepší rozlišení orbitálních měkkotkáňových struktur než na CT. MRI poskytuje také informaci o aktivitě onemocnění a nezatěžuje pacienta radiační zátěží. Nicméně vyšetření je delší a finančně náročnější než

CT. V naprosté většině případů jsou dnes pacienti sledováni v běžné klinické praxi pomocí ultrasonografie. MRI a CT vyšetření má však svou nezastupitelnou roli, jak bude diskutováno dále.

3.1 Epidemiologie endokrinní orbitopatie

Určování prevalence EO je v praxi ovlivněno mnoha faktory, zejména senzitivitou použité metody. EO lze nalézt přibližně u 40 % pacientů s Graves-Basedovovou (GB) tyreotoxikózou. Pokud bychom vyloučili pacienty, kteří mají jen víčkové příznaky, EO nalezneme u 25 % pacientů. Při použití citlivých zobrazovacích metod (CT či MRI) lze určitý stupeň subklinických abnormalit nalézt u většiny vyšetřovaných pacientů. Těžké formy EO však nacházíme jen ve 3 - 5 % případů (Bartalena *et al.* 2000, Wiersinga *et al.* 2002). Přestože je EO nejčastější extra-thyroidální manifestací GB tyreotoxikózy, asi v 10 % případů je diagnostikována u pacientů v eutyreóze či hypotyreóze (Garrity *et al.* 2006, Naik *et al.* 2010).

Odhadovaná incidence EO je u žen 16/100 000 a u mužů 3/100 000 za rok. Endokrinní orbitopatie se tedy vyskytuje častěji u žen, stejně jako GB tyreotoxikóza. Poměr postižení ženy/muži u lehké formy EO je 9,3, u středně těžké formy 3,2 a u těžké formy 1,4 (Bartalena *et al.* 2000, Wiersinga *et al.* 2002). Dá se tedy říci, že pokud se EO projeví u mužů, mají vyšší riziko těžší formy průběhu onemocnění.

V multicentrické studii, která probíhala v osmi EUGOGO centrech (centra Evropské skupiny pro Gravesovu orbitopatii), byl průměrný věk pacientů s EO 49 let (Prummel *et al.* 2003). Ve výskytu nemoci se v závislosti na věku vyskytuje dvoufázový pík. Ženy jsou nejčastěji postiženy ve věkových kategoriích 40 - 44 let a 60 - 64 let a muži ve věkových kategoriích 45 - 49 let a 65 - 69 let (Hrdá *et al.* 2009). Rizikem pro těžší průběh onemocnění je považován vyšší věk pacienta.

V současné době je studována celá řada rizikových faktorů pro vznik EO. Nedávno publikovaná studie zjistila vyšší frekvenci částečného polymorfismu v genech pro IL-1 α a IL-1RA u pacientů s GB tyreotoxikózou a EO ve srovnání s pacienty s GB tyreotoxikózou bez EO (Khalizadeh *et al.* 2009). Nicméně se předpokládá, že riziko vzniku EO závisí více na faktorech zevního prostředí (zvláště kouření) než na faktorech genetických.

Za nejvýznamnější ovlivnitelný rizikový faktor pro vznik a průběh je považováno kouření (Stan *et al.* 2010, Thornton *et al.* 2006). V multicentrické studii skupiny EUGOGO (Prummel *et al.* 2003) kouřilo celkem 40 % pacientů s EO. Kuřáci mají větší riziko těžšího průběhu onemocnění a také je u nich častěji zaznamenána progresse onemocnění a špatná odpověď na podanou léčbu (Bartalena *et al.* 2000, Cawood *et al.* 2007, Wiersinga *et al.* 2002). Szurks-Farkas *et al.* (2005) potvrdili ve své studii, že objem intraorbitální pojivové tkáně koreluje s kumulativním kouřením. Kuřáci s EO také častěji podstupují dekompresi očníce i operaci restriktivního strabismu (Rajendram *et al.* 2011).

3.2 Patogeneze endokrinní orbitopatie

Etiopatogenetické mechanismy působící při vzniku EO nejsou zatím jednoznačně objasněny. EO se řadí mezi autoimunitní onemocnění. Podstata autoantigenní vazby mezi štítnou žlázou a orbitou zatím nebyla plně popsána, uvažuje se o řadě společně sdílených kandidátních antigenů. Cílem autoimunitní reakce je antigen společně sdílený štítnou žlázou a tkání orbity (Hrdá *et al.* 2009). Na imunologické úrovni hrají roli zejména T lymfocyty a žírné buňky v souvislosti s aktivitou interferonu, tumor nekrotizujícího faktoru, somatostatinu a interleukinu (Burgasser *et al.* 2003, Douglas *et al.* 2010, Kahaly *et al.* 2011, Naik *et al.* 2010). V důsledku této zánětlivé kaskády dochází k proliferaci fibroblastů a uvolňování nadměrného množství prostaglandinů a hyaluronátů (Douglas *et al.* 2010, Naik *et al.* 2010). Potenciální roli hrají také gangliosidy (Kook *et al.* 2011). Roli hrají bezesporu také autoprotilátky proti receptorům pro tyreostimulační hormon (anti-rTSH, TRAK), jejichž význam je stále diskutován (Wall *et al.* 2010). Pozornost je v současnosti zaměřena i na možný význam calsequestrinu a kolagenu XIII (Gopinath *et al.* 2009, Lahooti *et al.* 2010). V průběhu onemocnění EO dochází tedy v orbitě k následujícím změnám (Orgiazzi *et al.* 2010):

- zánětlivé infiltraci retrobulbálních tkání orbity
- expanzi tukové tkáně, která je obsažena jak v pojivové tkáni v okohybných svalech (endomysiu), tak kolem nich (perimysiu) a také v intermuskulárních prostorech
- nadměrné produkci glykosaminoglykanů orbitálními fibroblasty, což vede ke zvětšení objemu orbitální tukové a pojivové tkáně i okohybných svalů.

Poměr postižení okohybných svalů a tukové/pojivové tkáně orbity může být velmi variabilní. U pacientů mladších 40 let bývá častěji popisováno preferenční postižení tukové tkáně, zatímco u starších pacientů dominuje postižení okohybných svalů (Eckstein *et al.* 2009). Okohybné svaly se mohou zvětšit na 2-3násobek svého původního objemu, mnohdy na úkor orbitální tukové tkáně (Kvetny *et al.* 2006). Typické pro EO je postižení pouze svalového břicha okohybného svalu, šlacha zůstává nepostížena. Tento znak je považován za základní při odlišení diagnózy EO a orbitální myositidy. Ben Simon *et al.* (2004) však ve své studii zjistili, že postižení šlachy svalu diagnózu EO nevylučuje. Postižení šlachy okohybných svalů našli na MRI či CT skenech celkem u 6,4 % pacientů s EO. U těchto pacientů prokázali také signifikantně větší diplopii při pohledu vpřed ve srovnání s pacienty bez postižení šlach svalů.

Otok tkání v důsledku výše uvedených mechanismů v prostoru kostěné nepoddajné orbity vede ke zvýšení intraorbitálního tlaku. V důsledku tohoto procesu pak vzniká naprostá většina dále popsaných příznaků EO.

3.3 Klinický obraz endokrinní orbitopatie

3.3.1 Příznaky endokrinní orbitopatie

EO postihuje všechny struktury orbity – orbitální pojivovou a tukovou tkáň, orbitální septum, zevní okohybné svaly i slznou žlázu. V průběhu onemocnění dochází postupně ke zvětšování objemu orbitálních struktur a vytlačení bulbu vpřed (exoftalmu). Zhorší se venózní návrat a objeví se známky kongesce - otoky víček, zarudnutí až chemóza (otok) spojivek, zvýšení nitroočního tlaku. Postižení okohybných svalů vede k poruchám motility a vzniku diplopie. Vizus pacienta může být akutně ohrožen při extrémním exoftalmu s nedovíráním víček (lagofthalmem) a postižením rohovky či při útlaku zrakového nervu extrémně rozšířenými okohybnými svaly.

První klinické projevy EO mohou být velmi různorodé a bývají často přehlédnuty či léčeny pod jinou diagnózou. Pacienti sami si nejčastěji všimnou změny vzhledu v důsledku retrakce víčka či exoftalmu. Někdy navštíví ambulanci lékaře pro déletrvající edémy horních nebo dolních víček či zarudnutí spojivek.). Subjektivně mohou udávat fotofobii, zvýšené slzení a příznaky iritace předního segmentu typu „suchého oka“. Vzácně může

mezi první projevy EO patřit i dvojité vidění (v úvodní fázi nejčastěji při probuzení nebo při únavě). V následujícím přehledu jsou uvedeny jednotlivé příznaky EO.

Víčkové příznaky

Víčkové příznaky jsou vůbec nejčastějším úvodním projevem EO. **Retrakce** víček se v některé fázi onemocnění EO projeví až u 90 % pacientů (Bartley *et al.* 1996). Může být jednostranná i oboustranná. U naprosté většiny zdravých jedinců kryje okraj horního víčka limbus rohovky (přechod mezi rohovkou a bělimou - sklérrou) o 1 až 2 mm, nebo se limbu minimálně dotýká. O retrakci horního víčka mluvíme v tom případě, pokud je při pohledu vpřed viditelný proužek skléry mezi limbem a horním víčkem – jde o tzv. *Dalrymplův* příznak (obr. 1). Pokud je ale současně přítomen i otok horního víčka, může být retrakce při zběžném vyšetření pacienta přehlédnuta. Proto je nutné každého pacienta vyšetřit i při pohledu dolů. Pokud víčko zůstává při pohledu dolů pozadu za bulbem, tedy chybí souhyb víčka s bulbem, jde o tzv. *Graefeho* příznak (obr. 2). Dalším typickým příznakem, který pacienty často velmi obtěžuje (např. při focení), je zvýraznění retrakce horního víčka při fixaci na nějaký bod, pacienti získají „vytřeštěný výraz“, jde o tzv. *Kocherovo* znamení. Další nejčastější víčkové příznaky, které můžeme nalézt u pacientů s EO, jsou uvedeny v přehledu v tabulce 1. Retrakce víček může být v určitém procentu případů reverzibilní. Základem je ovšem časné nasazení terapie, ještě před vznikem fibrotických změn v oblasti víčka a okohybných svalů. Plastickou korekci víček doporučujeme každopádně provést až po úplné stabilizaci onemocnění po ev. dekompresi očníce či operaci strabismu (oba výkony mohou postavení víčka výrazně ovlivnit).

Obrázek 1. Dalrymplův příznak - retrakce horních víček patrná při pohledu vpřed



Obrázek 2. Graefeho příznak – při pohledu dolů chybí souhyb horního víčka s bulbem



Tabulka 1. Víčkové příznaky endokrinní orbitopatie

Dalrymple	retrakce horního víčka obnažující nahoře skléru
Graefe	víčko zůstává při pohledu dolů pozadu, chybí souhyb horního víčka
Kocher	zvýšení retrakce horního víčka při fixaci
Gifford	everze horního víčka je obtížná až nemožná
Stellwag	méně časté mrkání
Boston	sakadovaný pohyb horního víčka při pohledu dolů
Rosebach	jemné chvění přivřených víček
Enroth	preseptální edém víček
Jellinek	abnormální hnědá pigmentace víček

Retrakce víček je pravděpodobně nejčastějším příznakem EO. Pokud u pacienta vedeného pod diagnózou EO retrakce víčka chybí, doporučuje se diagnózu ještě jednou uvážit a eventuálně doplnit další vyšetření k vyloučení jiného možného onemocnění (Bartley *et al.* 1995). Diferenciální rozvaha retrakce víček je uvedena v tabulce 2 (Wiersinga *et al.* 2010).

Tabulka 2. Diferenciální rozvaha retrakce víček

Fyziologicky u novorozenců

Určitý stupeň může být fyziologicky i u dospělých

Tyreotoxikóza (v důsledku stimulace sympatiku)

Endokrinní orbitopatie (kombinace faktorů)

V důsledku jizvení, traumatu, pooperačně

V případech kontralaterální ptózy (Heringovo pravidlo)

Parinaudův syndrom – onemocnění středního mozku

Marcus-Gunnův fenomén

Parkinsonova choroba (zvýšená svalová rigidita)

Cirhóza jater (zvýšená svalová rigidita)

Užívání sympatomimetik

Dalším častým nálezem u pacientů s EO jsou **edémy víček**. Často jde o jeden z prvních příznaků EO. O to těžší ovšem může být stanovení správné diagnózy. Diferenciální rozvaha edémů víček je uvedena v tabulce 3 (Wiersinga *et al.* 2010).

Tabulka 3. Diferenciální rozvaha edémů víček

Infekce kůže a adnex (impetigo, erysipel, chalazeon)

Toxické příčiny (chemické, bakteriální toxiny)

Autoimunitní onemocnění (EO, dermatomyozitida)

Alergické příčiny (kontaktní alergie, ekzémy, kousnutí hmyzem)

Stáza (orbitální tumory, selhávání srdce)

Metabolické příčiny (myxedém, nefrotický syndrom)

Edémy víček u pacientů s EO jsou způsobeny zánětlivým prosáknutím a zmnožením objemu tukové tkáně. Typická pro tyto edémy je zejména jejich lokalizace - bývají omezeny pouze na orbitální část víček a končí při úponu orbitálního septa (*Enrothovo* znamení) (obr. 3). Nejprve se objevují typicky po ránu, bývají polotuhé až tuhé. U těžších forem s výrazným orbitálním přetlakem bývají edémy až pytlíkovité, zejména ve vnitřní polovině horního víčka a na dolním víčku. Po nasazení celkové terapie

a zklidnění onemocnění dochází zpravidla i k ústupu edémů. Často ovšem přetrvává vyklenutí orbitálního septa a prolapsy tuku. V tom případě je indikováno odložené chirurgické řešení.

Obrázek 3. Enrothovo znamení – preseptální edém horních víček



Spojivkové a rohovkové příznaky

Velmi citlivou známkou aktivity onemocnění je injekce (překrvení) spojivek. Pro EO je typická injekce spojivek akcentovaná nad úpony zevních okohybných svalů (obr. 4). Při výrazném přetlaku v orbitě pak můžeme nalézt chemózu (otok) spojivky a překrvení karunkuly (slzné jahůdky) (obr. 5). Výraznou chemózu jsme schopni pozorovat i makroskopicky. Pro verifikaci nálezů je ale vždy nutné vyšetření na štěrbinové lampě. Pokud je spojivka výrazně zarudlá v horní části bulbu, jde velmi pravděpodobně o **horní limbální keratokonjunktivitu** (zánět rohovky při limbu a spojivky), která EO často provází. Velmi frekventním nálezem je u pacientů s EO také keratoconjunctivitis sicca – tzv. „suché oko“. Etiologie vzniku je multifaktoriální – dysfunkce štítné žlázy, užívání celkové medikace i vlastní onemocnění EO (zánětlivý proces postihuje všechny kompartmenty orbity včetně slzné žlázy). Mezi typické subjektivní potíže patří pocit „písku“ v oku a řezání. Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit záněty spojivek jiné etiologie (zejména alergické a infekční). V tomto případě je podrobné oftalmologické vyšetření nezbytné.

Obrázek 4. Injekce spojivek s maximem při úponu okohybných svalů



Obrázek 5. Chemóza spojivky a překrvení karunkuly vlevo u pacienta se závažnou vysoce aktivní EO



Na hyperémii spojivek se může podílet i **lagofthalmus** (neschopnost dovřít oko - obr. 6), nejčastěji v důsledku výrazného exoftalmu či výrazné retrakce víčka, a následná expoziční keratopatie (poškození rohovky v důsledku jejího osychání).

Obrázek 6. Lagoftalmus (nedovírání) levého oka u pacientky s EO



Okohybné poruchy

Okohybné poruchy se vyskytují u 30 – 50 % pacientů s EO, přičemž operace strabismu je v konečné fázi indikovaná u 9 - 15 % pacientů (Skov *et al.* 1984, Bartley *et al.* 1996). Diplopie (dvojité vidění) je pro pacienty často velmi závažným problémem a výrazně snižuje kvalitu jejich života. Nejprve je motilita bulbu omezena jen v důsledku zánětlivého edému ve svalu. Diplopie bývá jen intermitentní (po probuzení, při únavě, v extrémních pohledových směrech). V této aktivní fázi dochází k poruše relaxační schopnosti svalu a diplopie je způsobena insuficiencí odpovídajícího antagonisty. Klinicky nacházíme jen diskrétní poruchy motility – většinou v maximálních pohledových směrech (nejčastěji poruchu elevace v abdukci). V této fázi onemocnění je ještě možno při dostatečně agresivní terapii doufat v reverzibilitu procesu. V další fázi již dochází k fibróze ve svalu, diplopie se projeví i v primárním postavení. V terminálním stadiu mohou být svaly změněny až v tuhé fibrózní pruhy se ztrátou aktivní i pasivní hybnosti. Toto jizvení vede až k deviaci oka, nejčastěji bývá bulbus v konečné fázi onemocnění stočen dolů či do konvergence (obr. 7, 8). Postižení může být jednostranné i oboustranné. Časté bývá i kompenzační postavení hlavy pacienta ve snaze eliminovat diplopii. Pokud nedostačují konzervativní možnosti řešení diplopie (Karhanová *et al.* 2013), je nutná s odstupem operace strabismu (Karhanová *et al.* 2012).

Obrázek 7. Deviace pravého bulbu dolů v důsledku restrikce dolního přímého svalu u pacientky s EO



Obrázek 8. Deviace pravého bulbu nazálně v důsledku restrikce vnitřního přímého svalu u pacientky s EO



Exoftalmus

Exoftalmus u EO může být unilaterální i bilaterální, symetrický i asymetrický (obr. 9). Je způsoben zvětšeným objemem orbitálního tuku i okohybných svalů. V literatuře se setkáme s dělením EO na formu „exoftalmickou (kongestivní)“ a formu „myopatickou (oftalmoplegickou)“. Dle našich zkušeností se tyto dvě formy u naprosté většiny pacientů kombinují. Pacienti s výrazným, rychle vzniklým exoftalmem jsou při současném lagoftalmu (nedovírání víček) ohroženi rohovkovými komplikacemi (expoziciční keratopatií). Může dojít až k subluxaci bulbu při delším předklonu či neopatrném promnutí oka (víčka se dostanou na ekvátor oka). Pacienti s převahou postižení okohybných svalů a relativně malým exoftalmem mají naopak podstatně vyšší riziko vzniku optické neuropatie, jak bude uvedeno dále. Po nasazení celkové terapie dojde většinou k redukci exoftalmu. Pokud exoftalmus přetrvává, zejména je-li stranově výrazně asymetrický, lze jako možnost řešení provést dekompresi očnice (otevření jedné nebo více stěn očnice). Výkon je však nutno vždy pečlivě uvážit.

Obrázek 9. Výrazný exoftalmus v důsledku EO s nebezpečím subluxace bulbu při pohledu zepředu



Obrázek 10. Výrazný exoftalmus v důsledku EO s nebezpečím subluxace bulbu při pohledu z profilu



Neuropatie optiku

Optická neuropatie při EO (Dysthyroid Optic Neuropathy - DON) postihuje přibližně 3 - 5 % pacientů s endokrinní orbitopatií (Wiersinga *et al.* 2002). Jde o velmi závažný stav, který vyžaduje okamžitou terapeutickou intervenci. Pozdní diagnóza může vést až ke slepotě. Důvodem vzniku optické neuropatie při EO je kombinace několika faktorů. V důsledku nárůstu objemu tkáně v orbitě (v důsledku zmnožování tuku a ukládání glykosaminoglykanů) a zejména rozšíření okohybných svalů v blízkosti orbitálního apexu se zvyšuje intraorbitální tlak a zhoršuje se venózní odtok z očníce. U těchto pacientů nacházíme často i zvýšený nitrooční tlak. V konečném důsledku pak může dojít ke kompresi optického nervu i jeho cévního zásobení. Významným rizikovým faktorem, který podporuje vznik neuropatie, je zejména nepoddajné orbitální septum (tedy relativně malý stupeň exoftalmu). Typickým pacientem s vysokým rizikem neuropatie při EO (obr. 11) je pacient s malým stupněm exoftalmu, výrazně rozšířenými okohybnými svaly, často již s poruchou motility bulbů a známkami aktivity onemocnění (edémem víček, zarudnutím spojivek, chemózou..). Příznaky optické neuropatie mohou být v úvodu nenápadné. Pacienti nejprve udávají zamlžené vidění, které nezmizí ani po opakovaném mrkání - tedy nejde o dysfunkci slzného filmu. Může dojít i ke ztrátě vnímání sytosti

barev. Dalším nálezem mohou být defekty v zorném poli, nejčastěji paracentrální a centrální skotomy. Centrální zrková ostrost může být alterována, ale může zůstat i zcela nedotčena. Nález na zrkovém nervu může být zcela fyziologický. Asi v polovině případů (56 %) nacházíme edém terče (McKeag *et al.* 2007). Vzácně může být terč již bledý, atrofický. Léčba spočívá v okamžité intenzivní imunosupresivní celkové terapii v kombinaci s dekompresí očnice.

Obrázek 11. Pacient s optickou neuropatií při EO – s relativně malým stupněm exoftalmu, poruchou motility bulbů v důsledku výrazně rozšířených okohybných svalů a výraznými známkami aktivity onemocnění



Elevace nitroočního tlaku u EO

Zvýšení nitroočního tlaku u pacientů s EO je způsobeno kombinací několika faktorů. V důsledku edému a ztlustění okohybných svalů, zvětšeného objemu tukové a pojivové tkáně v orbitě dochází ke zvýšení episklerálního venózního tlaku a omezení venózního odtoku z orbity. Předpokládá se, že dochází i ke zvýšené akumulaci glykosaminoglykanů v trabekulární trámčině a tím se následně zvyšuje odtoková rezistence.

Specifický problém představují pacienti s restriktivní myopatií. Často se setkáváme s „pseudoglaukomem“, typicky u pacientů s postiženým dolním přímým svaem. Během měření nitroočního tlaku se pacient snaží fixovat, zvyšuje se napětí horního přímého svalu,

ale dolní sval nerelaxuje. Klešťovým mechanismem dojde k elevaci NT. Při snaze o pohled vzhůru se nitrooční tlak ještě zvýší. Proto u pacientů s EO nedoporučujeme spoléhat se na měření bezkontaktním tonometrem (často naměříme vysoké hodnoty). Vždy je dobré nitrooční tlak přeměřit i aplanačně v různých pohledových směrech. Pokud má pacient bulbus již deviován dolů a fixuje druhým okem, měli bychom nitrooční tlak přeměřit v této pozici.

Vzácné klinické nálezy v průběhu EO

V průběhu léčby endokrinní orbitopatie se můžeme setkat i s atypickými nálezy, které někdy budí diagnostické rozpaky. **Ptóza** se v průběhu EO objevuje jen vzácně, spíše v období vyhasnutí aktivity onemocnění. Pokud se ptóza manifestuje v počátečních fázích onemocnění, je nutno pomýšlet i na možný konkomitantní výskyt myastenie gravis a provést odpovídající vyšetření. U některých pacientů nacházíme **divergentní strabismus**. Pro pacienty s restriktivním strabismem při EO je typická deviace oka dolů a do konvergence. V případech divergentního strabismu by tedy měly být vždy zváženy i jiné možné příčiny vzniku. V naší praxi jsme ptózu i divergentní strabismus u pacientů s EO také zaznamenali.

3.3.2 Hodnocení aktivity a závažnosti endokrinní orbitopatie

3.3.2.1 Fáze průběhu endokrinní orbitopatie a definice pojmů

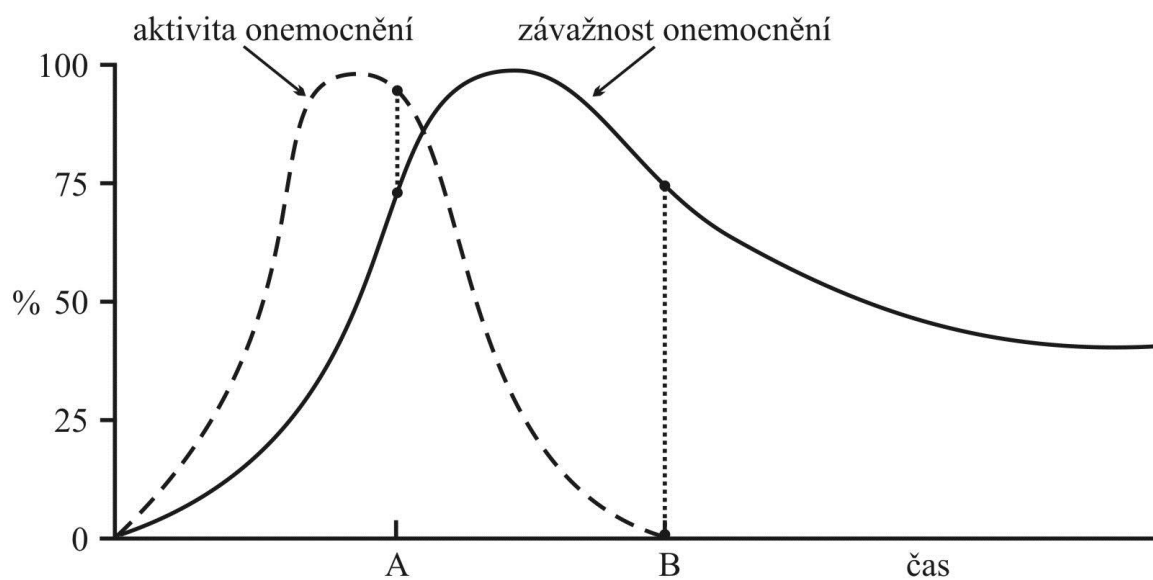
Přirozený průběh EO je charakterizován několika fázemi. Pro úvodní fázi je typické postupné zhoršování klinických známek onemocnění. Ve většině případů nacházíme výrazné známky probíhajícího zánětlivého procesu. Následuje plateau fáze - již nepozorujeme další zhoršování stavu, dochází k postupné stabilizaci. V některých případech můžeme po plateau fázi zaznamenat i mírné zlepšení stavu. V poslední fázi aktivita onemocnění zcela vyhasíná. Funkční i kosmetické abnormality, které pak přetrvávají, jsou již permanentní. Délka trvání jednotlivých fází onemocnění je však velmi variabilní a těžko předvídatelná (Bartalena 2011).

Zatímco **závažnost** („severity“) onemocnění popisuje stupeň funkčního nebo kosmetického deficitu v jakémkoliv stadiu onemocnění, **aktivita** („activity“) onemocnění se naproti tomu snaží zhodnotit stupeň probíhajícího zánětlivého procesu (Dickinson *et al.* 2001). Z výše uvedeného vyplývá, že známky „aktivity“ budeme v různé míře nacházet v prvních stádiích EO. Jde vlastně o ukazatel aktivity probíhajícího zánětu.

Rozlišení jednotlivých fází EO a zhodnocení aktivity probíhajícího procesu je nezbytné ke stanovení léčebného plánu. Imunomodulační terapie může být úspěšná pouze ve fázi probíhajícího zánětlivého procesu. Stejně tak neuropatie optiku pacienta ohrožuje zejména během aktivní fáze. Pokud je již aktivita onemocnění vyhaslá a došlo k trvalým změnám, byla by imunomodulační terapie neúčinná a pro pacienta zbytečně zatěžující. Na druhé straně se korekce restriktivního strabismu či operace kosmeticky rušivé retrakce víček doporučuje až v inaktivní fázi onemocnění, kdy není žádná naděje na spontánní zlepšení.

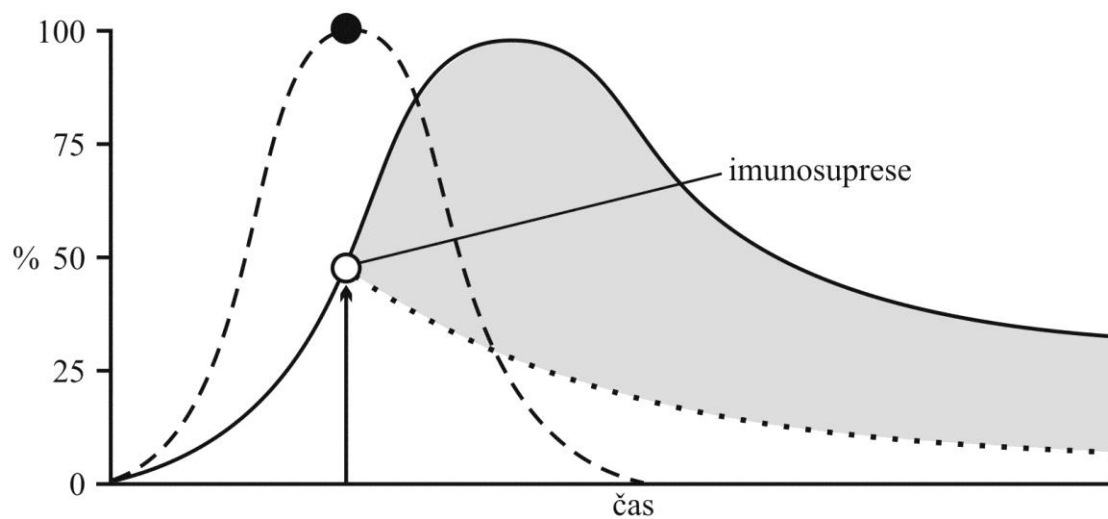
Vzájemný hypotetický vztah mezi aktivitou a závažností onemocnění během přirozeného vývoje EO demonstruje tzv. Rundleho křivka (graf 1) (Wiersinga 1995). Čím dříve po objevení se prvních příznaků aktivity zahájíme terapii, tím menší je riziko vzniku trvalých následků (graf 2a, b) (Wiersinga 1995).

Graf 1. Tzv. Rundleho křivka znázorňuje vztah mezi aktivitou a závažností onemocnění během přirozeného vývoje EO (Wiersinga 1995)

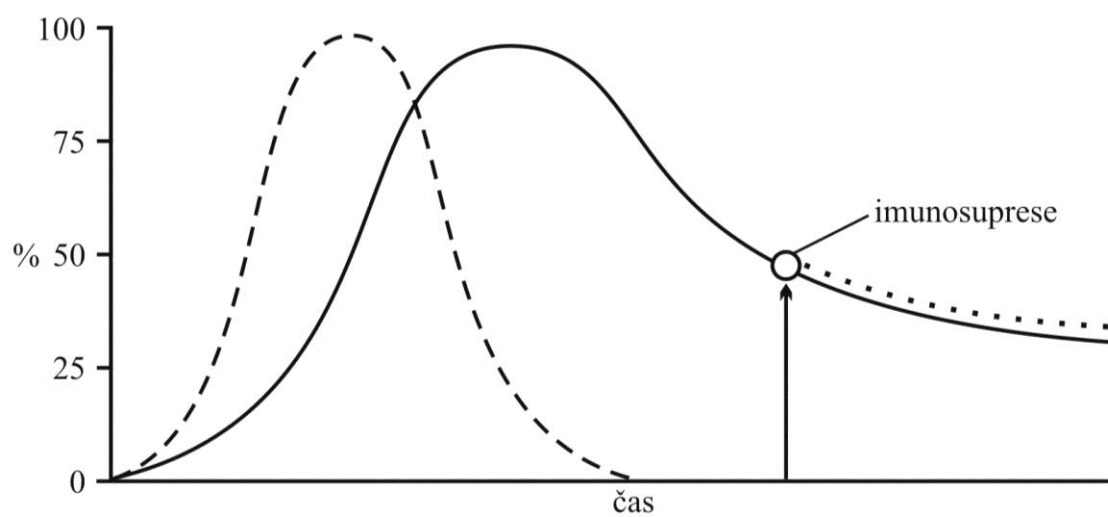


Graf 2a, b. Znázornění kauzálního vztahu mezi zahájením imunosupresivní terapie EO a rizikem vzniku trvalých následků - čím dříve po objevení se prvních příznaků aktivy zahájíme terapii, tím menší je riziko vzniku trvalých následků (Wiersinga 1995)

a



b



3.3.2.2 Hodnocení aktivity – Clinical Activity Score (CAS)

V roce 1989 navrhl Mourits et al. Clinical Activity Score (CAS) – systém hodnocení aktivity onemocnění EO. Jde o jednoduchý skórovací systém lehce použitelný pro praxi. Původní formulace byla později upravena (hodnotilo se celkem 10 bodů – 3 byly pro velkou subjektivitu vypuštěny). V současné době hodnotíme 7 bodů (tab. 4). První dva body zhodnotí pacient sám, dalších 5 hodnotí lékař.

Tabulka 4. Clinical Activity Score (CAS)

Bolest nebo pocit tlaku za okem
Bolest při pohybech oka (nahoru, dolů či do stran)
Erytém víček
Zarudnutí spojivek
Chemóza
Edém víček
Zánětlivé prosáknutí karunkuly

Za každý přítomný symptom je přiřazen 1 bod - celkem je tedy maximální aktivita onemocnění 7 bodů. EO se považuje za jednoznačně aktivní, pokud je $CAS \geq 3$. V tomto případě je indikováno nasazení celkové terapie.

Výhody tohoto skórovacího systému jsou zejména v jeho přehlednosti. Značně usnadňuje komunikaci s endokrinologem. Každý systém má ovšem i své limity. Za prvé jsou zde všechny příznaky hodnoceny stejným počtem bodů, přestože jejich závažnost je odlišná. Za druhé není systém zcela ideální v monitorování změn – celkové skóre se nesníží zlepšením příznaku, ale až po jeho úplném vymizení.

Na našem pracovišti tuto klasifikaci používáme. Komunikace s endokrinologem je tím výrazně urychlena. Vždy však přidáváme i slovní komentář a následné doporučení stran léčby. Kritérium pro nasazení celkové terapie ($CAS \geq 3$) také nelze dodržet doslova. Rozhodnutí o výsledné terapii je vždy výsledkem syntézy několika vyšetření (klinický nález a jeho změna v čase, sonografické vyšetření okohybných svalů, zhodnocení stupně exoftalmu Hertelovým exoftlamometrem, laboratorní parametry). Důležitou zkušeností

z praxe je i fakt, že malá část pacientů nemusí mít žádné známky aktivity onemocnění, a přesto u nich dochází ke změně stavu (onemocnění tedy není vyhaslé) a reagují na podání imunomodulační terapie. Identifikovat tyto pacienty bývá obtížné.

Hodnocení aktivity onemocnění je určitě do jisté míry subjektivní a vyžaduje značnou zkušenost. Nicméně pro stanovení léčebného postupu je přínosné.

3.3.2.3 Hodnocení závažnosti

K hodnocení závažnosti onemocnění se donedávna používala NOSPECS klasifikace (Werner 1977). Od jejího užívání se již upouští. V současné době je doporučováno dělit EO podle závažnosti do tří kategorií – lehká, středně těžká a velmi těžká (Bartalena *et al.* 2008). Podrobnosti jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5. Hodnocení závažnosti endokrinní orbitopatie podle Evropské skupiny pro Gravesovu orbitopatii (EUGOGO)

Lehká EO	- retrakce víček < 2 mm - lehké postižení měkkých tkání - exoftalmus < 3 mm pro danou rasu a pohlaví (pro většinu evropské populace platí exoftalmus do 23-24 mm) - diplopie žádná, či intermitentní (občasná, při únavě)
Středně těžká EO	je-li přítomný alespoň jeden z příznaků: - retrakce víček ≥ 2 mm - střední nebo těžké postižení měkkých tkání - exoftalmus ≥ 3 mm pro danou rasu a pohlaví - diplopie nekonstantní (mimo primární postavení bulbu), či konstantní (v primární či čtecí poloze bulbu)
Velmi těžká EO	neuropatie optiku a/nebo postižení rohovky (expoziční keratopatie)

3.4 Zobrazovací metody a endokrinní orbitopatie

Zobrazovací metody mají v diagnostice a léčbě EO svou nezastupitelnou roli. Při volbě vhodné zobrazovací metody je vždy třeba vzít v úvahu celou řadu faktorů - dostupnost, výtěžnost, senzitivitu, specifitu, reprodukovatelnost, nákladnost, rizikovost a zátěž pro pacienta (Rabinowitz *et al.* 2010).

3.4.1 Ultrazvuk (UZ)

3.4.1.1 Historie ultrazvuku v oftalmologii

V oftalmologii se první práce o využití ultrazvuku objevily v letech 1956 a 1957. Mund a Hughes v USA se zabývali především možnostmi detekce nitroočních tumorů pomocí A-zobrazení. Oksala a Lehtinen ve Finsku se pak podíleli na dalším rozvoji A-zobrazení. Tato metoda se rychle rozšířila. V roce 1958 se v oftalmologii začalo používat i dvourozměrné B-zobrazení. O jeho zavedení se zasadili Baum, Greenwood. Tuto metodu pak dále zdokonalil Purnell a Coleman. Kontaktní způsob vyšetření zavedl v roce 1972 Bronson (Baráková 2001, Byrne *et al.* 2002). Významným průlomem v oftalmologii bylo zavedení standardizované echografie, s jejímž vývojem začal Ossoinig v roce 1960. V bývalém Československu se o rozvoj a zavedení ultrazvuku do praxe zasloužili zejména Vanýsek a Preisová.

3.4.1.2 Fyzikální podstata ultrazvuku, typy zobrazení

Názvem ultrazvuk jsou označovány mechanické kmity částic prostředí kolem rovnovážné klidové polohy s frekvencemi vyššími než 20 kHz (neslyšitelných pro lidské ucho). Ultrazvuková vlna se šíří hmotným prostředím formou podélného nebo příčného vlnění. Na akustickém rozhraní pak dochází k jejímu odrazu a lomu v závislosti na rozdílu akustických impedancí prostředí, které toto rozhraní vytváří. Odraženou ultrazvukovou vlnu označujeme jako echo. Čím větší je rozdíl v akustických impedancích obou médií, tím větší je reflexe ultrazvukové vlny. Pro diagnostické účely v očním lékařství se využívá ultrazvukových vln o frekvenci 8 až 10 MHz. Při těchto vysokých frekvencích vznikají velmi krátké vlny, kratší než 0,2 mm, které dobře pronikají očními i orbitálními

strukturami (Baráková 2001). Echa mohou být zobrazena různými způsoby. V oftalmologii se nejčastěji setkáváme s následujícími typy zobrazení:

Zobrazení A (A-scan) je historicky nejstarším typem zobrazení. Označení pro A-scan je odvozeno z anglického termínu „Amplitude modulated“. Jedná se o jednorozměrný, lineární způsob zobrazení ve směru vysílaných ultrazvukových vln. Jednotlivá echa jsou znázorněna posloupnými vertikálními výchylkami od základní linie. Vzdálenost výchylek odpovídá skutečným vzdálenostem jednotlivých tkáňových rozhraní a výška echa odpovídá velikosti přijímaného akustického impulzu (Baráková 2001, Byrne *et al.* 2002). Výhodou tohoto zobrazení je zejména možnost přesného měření struktur zjištěním vzdáleností mezi příslušnými amplitudami. Na druhé straně je zde obtížnější topografická i tvarová orientace. Pro správné provedení a interpretaci vyšetření jsou nutné značné zkušenosti vyšetřujícího. V oftalmologii je A-zobrazení nepostradatelné zejména pro biometrii (měření délky oka) a ke tkáňové diferenciaci. V současné době se nejčastěji využívá A zobrazení ve spojení s B zobrazením.

Zobrazení B (B-scan) je plošné dvourozměrné zobrazení, které využívá modulaci jasů časové základny. Název je odvozen od anglického termínu „Brightness modulated“. Odrazy od jednotlivých struktur jsou registrovány jako body o různém jasu (podle druhu přístroje využívají 32 - 268 stupňů šedi). Statické B zobrazení se v dnešní době již nevyužívá. Dynamické B zobrazení umožňuje plynule sledovat dynamiku sledovaných struktur. Hlavní předností dynamického B zobrazení v reálném čase je jeho relativní jednoduchost a rychlejší učební křivka vyšetřujícího ve srovnání s A-zobrazením. Podává informaci zejména o poloze, tvaru a velikosti vyšetřované struktury.

Dopplerovské zobrazení je určené k detekci a měření pohybu, především k měření rychlosti toku krve v cévách. Tzv. duplexní metoda je kombinace dvojrozměrného zobrazení s impulzním dopplerovským modulem. Zavedení barevného kódování krevního toku usnadnilo orientaci i měření hemodynamických parametrů v cévách.

Ultrazvuková elastometrie je metoda určená k měření tuhosti (elasticity) tkáně. V oblasti oftalmologie je zatím předmětem studií.

3.4.1.3 Standardizovaná echografie, technika ultrazvukového vyšetření očníce

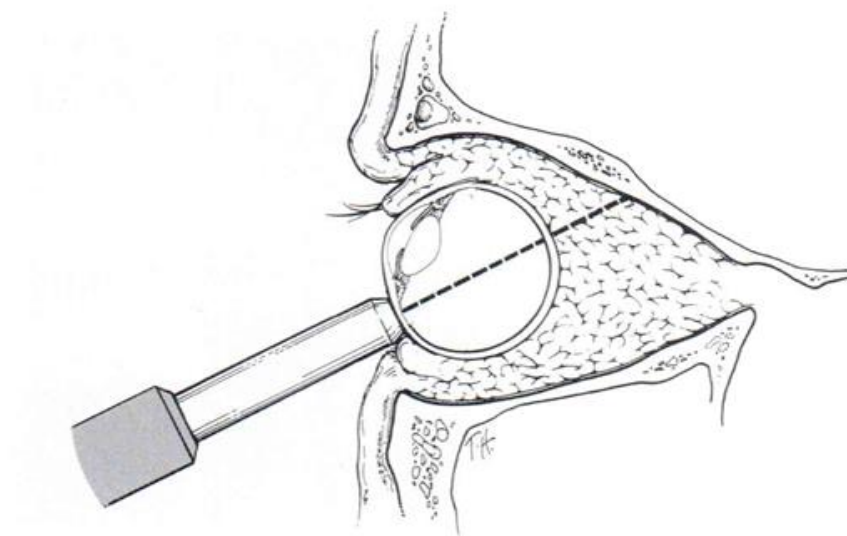
Standardizovaná echografie je speciální metoda ultrazvukového vyšetření, která se používá jen v oftalmologii. Tuto metodu vypracoval a zavedl do oftalmologie v roce 1960 Ossoinig. Jedná se o použití přístroje se standardizovaným obrazem A a kontaktním zobrazením B v reálném čase. Pro standardizované přístroje je charakteristický speciální typ zesílení (amplifikace) – tzv. S zesílení, které umožňuje optimální zobrazení tkáňového echa (oproti logaritmickému či lineárnímu zesílení). To vše umožňuje velmi přesnou detekci, diferenciaci, lokalizaci a měření rozměrů nitroočních a orbitálních afekcí (Baráková 2001).

Sonografické vyšetření oka a očníce se provádí v lokální anestezii, po vkápnutí jedné kapky anestetika do spojivkového vaku. Pacient je obvykle vyšetřován vleže, jen ve výjimečných případech vsedě. Pro vyšetření zadního segmentu oka a očníce je využívána kontaktní metoda vyšetření. Ultrazvuková sonda se v tomto případě přikládá přímo na oko či na víčka. Jako vazební akustické médium pro vyšetření B-sondou je používán speciální ultrazvukový gel. Imerzní technika se využívá při vyšetření předního segmentu oka. V tomto případě je mezi sondu a vyšetřovanou oblast vložen ultrazvukový gel v předsádce. K podrobnému vyšetření předního segmentu oka se v současné době využívá ultrazvuková biomikroskopie (UBM), při které se používá 50 MHz sonda.

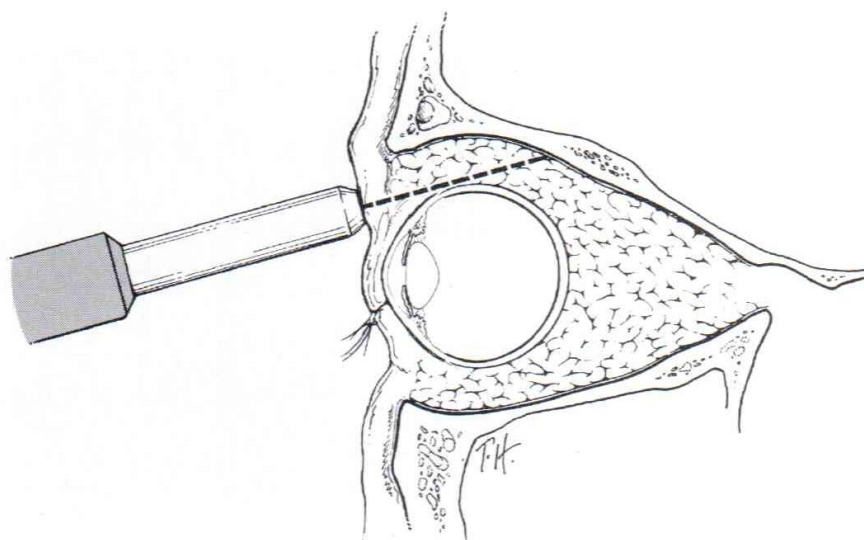
Pro vyšetření oka i očníce platí určité doporučené postupy a zásady. Rozlišujeme základní a speciální vyšetřovací techniky. Při **základním echografickém vyšetření** bulbu a očníce provádíme současně zobrazení B i zobrazení A. Vyšetření provádíme v praxi nejčastěji přiložením ultrazvukové sondy na víčka (transpalpebrálně). Tento postup je pro pacienta komfortnější, nicméně při něm dochází k zeslabení ultrazvukového signálu při průchodu ultrazvukových vln tkáněmi víčka. Examinátor také nemá přímou kontrolu nad polohou oka. Přiložení ultrazvukové sondy na spojivku či na rohovku je pro pacienta méně příjemné, ale pro examinátora průkaznější.

Ultrazvukové vyšetření orbity provádíme buď transokulárně (obr. 12) nebo paraokulárně (obr. 13). Transokulární přístup je využíván zejména pro vyšetření střední a zadní části orbity včetně jejího apexu. Paraokulární přístup je vhodnější pro vyšetření přední části očníce.

Obrázek 12. Schematické znázornění transokulárního způsobu vyšetření očnice (Byrne *et al.* 2002)



Obrázek 13. Schematické znázornění paraokulárního způsobu vyšetření očnice (Byrne *et al.* 2002)



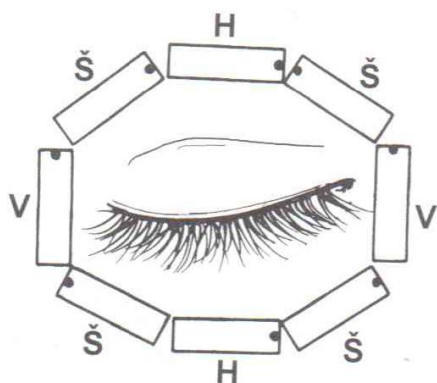
Při transokulárním přístupu rozeznáváme (stejně jako při vyšetření bulbu) tři základní echografické obrazy – transverzální, longitudinální a axiální (obr. 14). Při transverzálním obrazu pokládáme sondu na oko paralelně s rohovkovým limbem v jednotlivých hodinách. Dle polohy značky sondy rozlišujeme horizontální, vertikální a šikmý transverzální obraz. Sonda je vždy umístěna proti meridiánu, která je vyšetřován. Při umístění sondy v meridiánu 6 a 12 je značka sondy orientována nasádně, v ostatních případech značka sondy směřuje nahoru. Toto zobrazení dává informaci především o laterálním rozpětí patologických afekcí očníce. Při longitudinálním obrazu přikládáme sondu kolmo k rohovkovému limbu. Získáme tak předozadní řez oční. Pokud přiložíme sondu přímo na střed rohovky, získáme obraz axiální. Rozlišujeme obraz axiální horizontální, axiální vertikální a axiální šikmý. Pomocí tohoto obrazu určujeme vztah patologické léze k bulbu a optickému nervu.

Obrázek 14. Základní polohy B-sondy při transokulárním zobrazení: A – transverzální, B – longitudinální, C- axiální (Byrne *et al.* 2002)

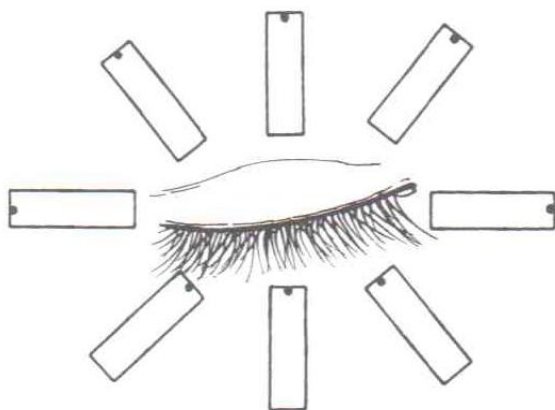


Při paraokulárním přístupu získáme dle polohy sondy buď obraz transverzální, nebo longitudinální. Při transverzálním obrazu klademe sondu paralelně se stěnou orbity, opět rozlišujeme horizontální, vertikální a šikmý transverzální obraz. (obr. 15). Pootočením sondy o 90° proti poloze při transverzálním zobrazení, získáme obraz longitudinální (obr. 16).

Obrázek 15. Základní polohy B-sondy při paraokulárním přístupu a transverzální pozici sondy se znázorněním orientace značky sondy pro obraz transverzální horizontální - H, transverzální vertikální - V, transverzální šikmý - Š (Baráková 2001)



Obrázek 16. Základní polohy B-sondy při paraokulárním přístupu a longitudinální pozici sondy (Baráková 2001)



Zobrazení A je pro diagnostiku patologie očnice přínosem, nicméně v běžné klinické praxi se při základním vyšetření příliš nevyužívá. Vyšetření se provádí při tkáňové citlivosti T („tissue sensitivity“), která se většinou pohybuje mezi 62 dB až 75 dB. Transokulárně je možno vyšetřit střední a zadní část orbity, extraokulární svaly a zrakový nerv. Paraokulární přístup umožňuje vyšetření víček a přední části orbity.

Speciální vyšetřovací techniky umožňují lokalizaci, tkáňovou diferenciaci a měření lézí orbity.

Topografická echografie se využívá k určení lokalizace, tvaru, povrchu a velikosti léze. Využíváme zobrazení A i B přístupem transokulárním i paraokulárním. Je doporučováno začít vyšetření očnice dvourozměrným zobrazením B transokulárním přístupem, nejprve přiložením sondy ve čtyřech základních kvadrantech. Tím získáme pomocí transversálních obrazů náhled na normální i patologické struktury očnice. Při detekci patologie v očnici můžeme určit laterální rozpětí, tvar a výšku léze. Longitudinální obraz nám zase poskytne informaci o podélném řezu orbitálních tkání. Je přínosem pro detekci lézí uložených při zadním pólu stěny bulbu, při afekcích zrakového nervu a při postižení svalového konusu. Axiální obraz nás informuje o vztahu afekce k očnímu bulbu a optického nervu.

Kvantitativní echografie podává informaci o struktuře, reflektivitě léze a zeslabení ultrazvukového signálu. *Reflektivitu* určujeme v zobrazení A podle výše amplitudy echa a v zobrazení B podle jasů ech. V zobrazení A ji stanovujeme procentuálně podle výše amplitudy vzhledem k maximální výši ech na obrazovce (základní linie 0 %, maximálně vysoká amplituda 100%). Vyšetření se provádí při tkáňové citlivosti T. V zobrazení B určíme reflektivitu podle jasů echosignálů. *Vnitřní strukturu* můžeme posuzovat pomocí zobrazení A dle výše, šíře a tvaru amplitud. Na zobrazení B hodnotíme rozdíly v denzitě ech. Pravidelná vnitřní struktura je typická pro homogenní tkáň, nepravidelná pro tkáň s heterogenní strukturou. K *zeslabení ultrazvukového signálu* dochází odrazem od rozhraní a absorbcí ultrazvukového signálu daným prostředím. Intenzita ultrazvukového signálu klesá při postupu ultrazvukové vlny směrem posteriorním. Na echogramu se toto projeví poklesem denzity zleva doprava. V zobrazení A se zeslabení ultrazvukového signálu projeví poklesem výše amplitud. Výrazné zeslabení zaznamenáme u vysoce reflektivních

tkání a útvarů (kost, sítnice, cizí tělesa). Struktury ležící za vysoce selektivními útvary se nacházejí v tzv. akustickém stínu.

Kinetická echografie umožňuje získat informace o konzistenci, mobilitě a vaskularizaci léze. *Konzistenci* zhodnotíme tak, že orbitální lézi jemně komprimujeme tlakem na bulbus. Pokud je konzistence útvaru měkká, dojde ke zkrácení jeho echogramu. Pokud je konzistence útvaru tvrdá, celý echogram se jen paralelně posune. Při hodnocení *vaskularizace* léze je důležité, aby se ani bulbus ani sonda nepohybovaly. Hodnotíme spontánní drobné vertikální výchylky u vnitřních ech, které jsou podmíněny prouděním krve cévou. *Mobilitu* léze prokážeme nejlépe zobrazením B. Hodnotíme pohyb léze v závislosti na okolních strukturách.

3.4.1.4 Ultrazvukové vyšetření okohybných svalů

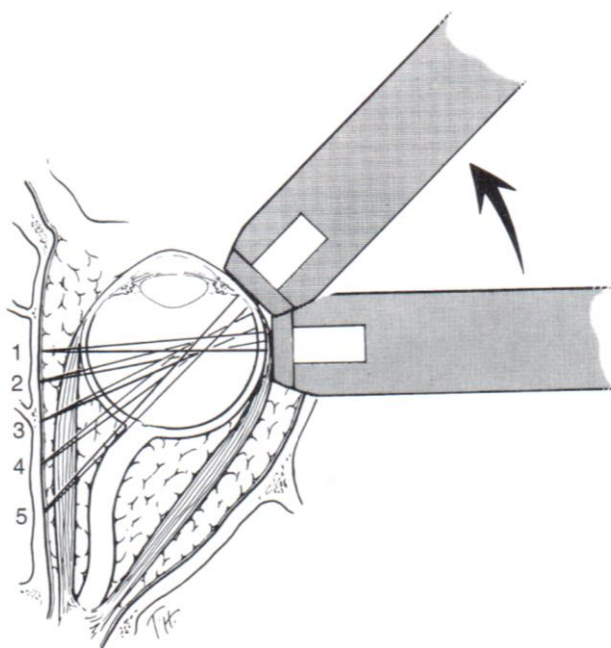
Sonografie okohybných svalů je přínosná vyšetřovací metoda zejména pro detekci změn jejich toušťky. Přínosem je při vyšetření pro podezření na endokrinní orbitopatii, myozitidu, tumor (např. metastatický karcinom) a hematom svalu (Byrne *et al.* 2002). Svaly vyšetřujeme v primárním postavení bulbu a nálezy vždy stranově porovnáváme. Vyšetření všech přímých okohybných svalů provádíme vyšetřovací technikou, která je popsána dále. Vyšetření šikmých okohybných svalů vyžaduje speciální vyšetřovací postup a značnou zkušenost. Touto problematikou se dále zabývat nebudeme.

V zobrazení A se sval zobrazí jako deprese ech v komplexu vysokých orbitálních ech. Svalová povázka je vysoce odrazivá, zatímco vlastní sval je homogenní, pravidelné střední reflektivity. Sondu při vyšetření umístíme na protilehlou stranu bulbu než je vyšetřovaný sval v místě ekvátoru tak, aby ultrazvukové vlny dopadaly kolmo na sval. Na echogramu tak získáme dvě vysoká echa, která reprezentují přední a zadní ohraničení svalu. Sval vyšetřujeme od jeho úponu směrem ke svalovému konusu. Šířku svalu měříme v jeho nejširším místě, v případě endokrinních orbitopatií na rozhraní druhé a třetí třetiny svalu.

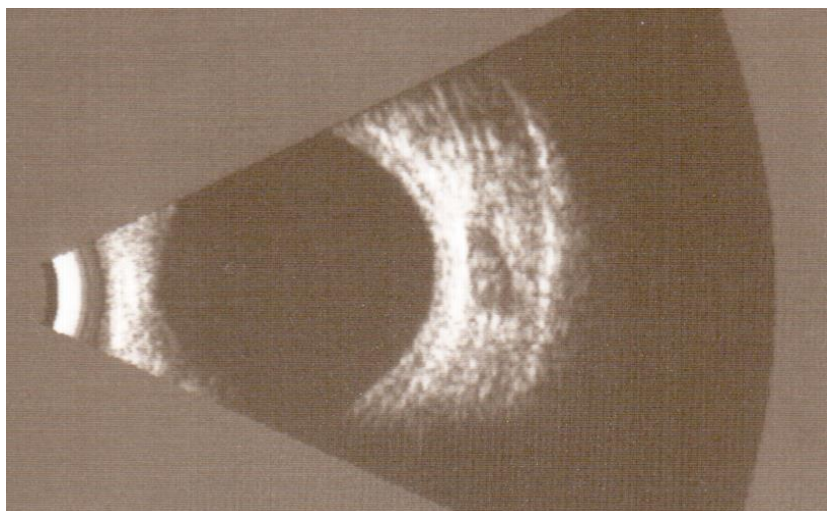
V zobrazení B vyšetřujeme okohybné svaly většinou při středních hodnotách intenzity ultrazvukového signálu. Často však začneme tak, že nastavíme nejprve vyšší intenzitu, kterou postupně snižujeme, dokud nedocílíme jasného zobrazení svalu. Sondu umístíme na protilehlém místě k vyšetřovanému svalu na ekvátoru bulbu (obr. 17). V

transverzálním obraze se sval znázorní v příčném řezu jako okrouhlá či oválná výseč hypoechogenní struktury v orbitálním echogramu (obr. 18). Při svém úponu se jeví jen jako úzký defekt v orbitálním echogramu v blízkosti skléry. Při pohybu sondy směrem dozadu (vyšetřujeme bříško svalu) se echogram svalu postupně rozšiřuje.

Obrázek 17. Poloha sondy při dynamickém zobrazení B při vyšetřování přímého okohybného svalu od jeho úponu (1) až k orbitálnímu apexu (5) – transverzální obraz (Byrne *et al.* 2002)

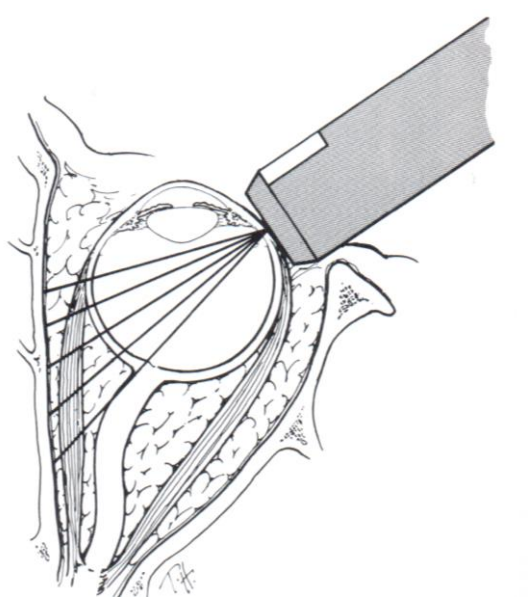


Obrázek 18. Zobrazení B vnitřního přímého svalu v transverzálním obraze

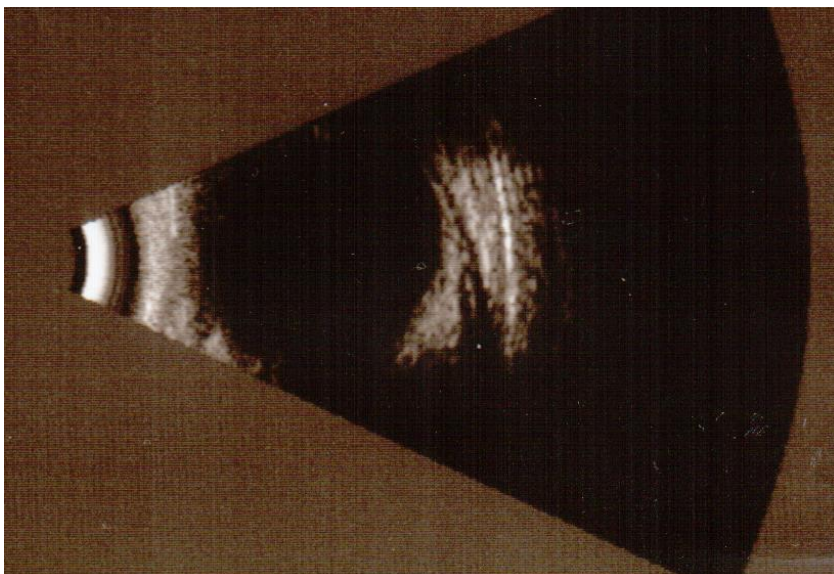


V longitudinálním obraze směřujeme značku sondy vždy směrem k rohovce (obr. 19). Sval se zobrazí ve své délce od ekvátoru po svalový konus. Jeho úpon je při tomto postupu patrný v horní části obrazovky a širší svalové břicho v dolní části obrazovky (obr. 20). Při úponu svalu je patrna vyšší echogenita. Oblast orbitálního hrotu však není 10 MHz sondou zobrazitelná.

Obrázek 19. Poloha sondy při longitudinálním zobrazení B při vyšetřování přímého okohybného svalu, značka sondy směřuje směrem k rohovce (Byrne *et al.* 2002)



Obrázek 20. Zobrazení B vnitřního přímého svalu v longitudinálním obraze, v horní části echogramu je patrný úpon svalu, v dolní svalové břicho



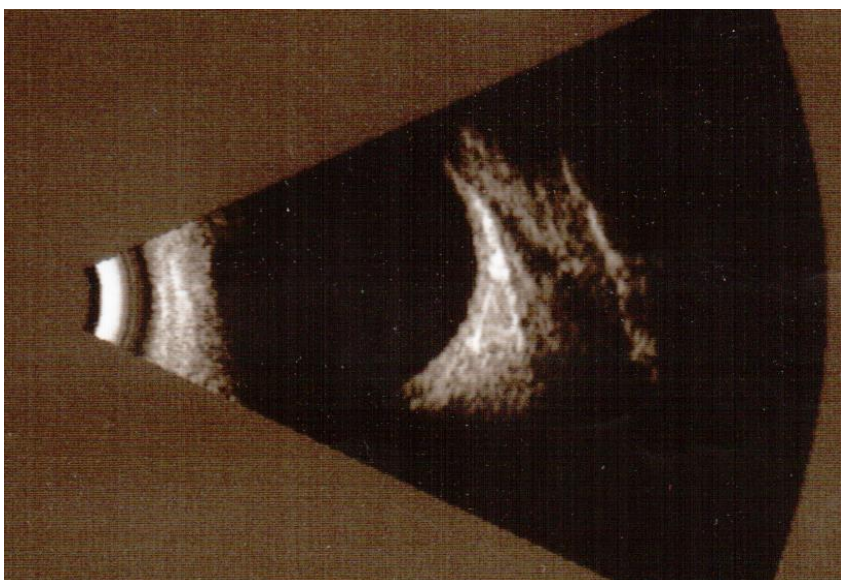
3.4.1.5 Ultrazvukové nálezy u endokrinní orbitopatie

Změny při endokrinní orbitopatii se v ultrazvukovém obraze mohou projevit ve změně tloušťky okohybných svalů, ve změně jejich struktury a reflektivity. Další známkou může být rozšíření orbitálního echogramu při edému měkkých očních tkání.

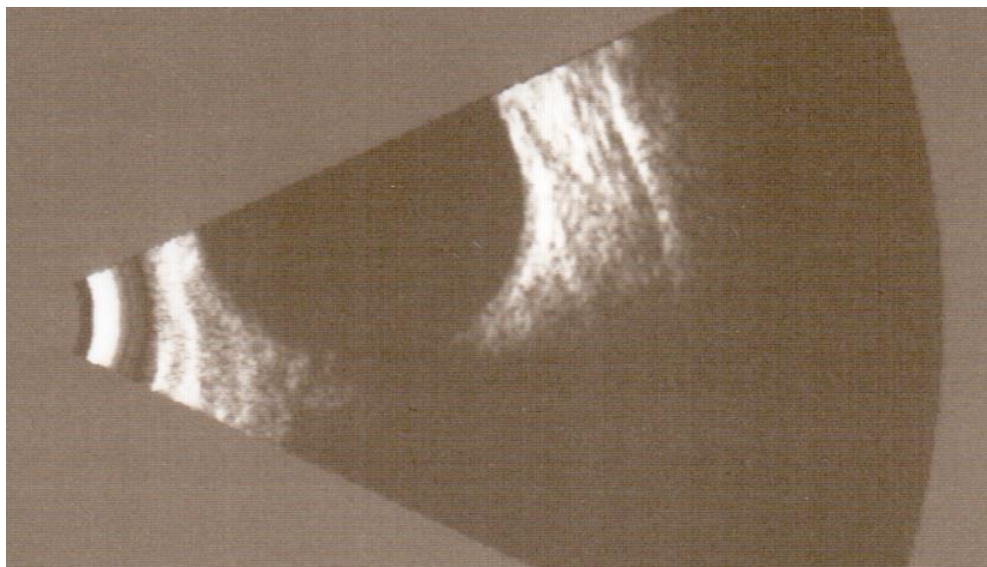
Změny na okohybných svalech se v první fázi onemocnění projeví jejich bochánkovitým rozšířením v orbitální části svalu. V této fázi jsou svaly ještě dobře diferencovatelné vzhledem ke svému okolí (obr. 21). V dalším průběhu onemocnění dochází k postupnému splývání odrazivosti jednotlivých částí svalu, zvyšuje se jejich reflektivita, až dojde téměř k jejich splynutí s orbitálním tukem (obr. 22). Svaly se pak stávají obtížně zobrazitelné vůči orbitální tkáni a měření jejich šířky se stává obtížné. Postupně svaly získávají také heterogenní strukturu.

Posouzení změn odrazivosti orbitálního tuku vyžaduje značnou zkušenost vyšetřujícího. Ultrazvukový průkaz možné komprese zrakového nervu při EO spočívá v měření jeho durálního a arachnoidálního parametru a také vyžaduje značnou zkušenost. Mezi další možné ultrazvukové nálezy při EO patří možné ztlustění periorbity a zvětšení slzné žlázy.

Obrázek 21. Rozšíření vnitřního přímého svalu u pacienta s endokrinní orbitopatií v aktivní fázi onemocnění v zobrazení B, longitudinální obraz



Obrázek 22. Rozšíření vnitřního přímého svalu u pacienta s endokrinní orbitopatií v inaktivní fázi onemocnění v zobrazení B, longitudinální obraz



Rozšíření okohybných svalů při EO má ve většině případů při ultrazvukovém vyšetření charakteristický obraz. Nicméně při nálezů rozšířeného okohybného svalu (i více svalů) je nutno diferenciatně diagnosticky pomyslet i na jiné možné příčiny. Nejčastější typické sonografické nálezy u různých onemocnění, která způsobují rozšíření okohybných svalů, jsou uvedeny v tabulce 6 (Byrne *et al.* 2002).

Tabulka 6. Nejčastější sonografické nálezy typické pro onemocnění, která způsobují rozšíření okohybných svalů (Byrne *et al.* 2002)

Onemocnění	Reflektivita	Vnitřní struktura	Úpon svalu
Endokrinní orbitopatie	Střední - vysoká	Nepravidelná	Normální
Myozitida	Nízká	Pravidelná	Ztlustělý
Tumory	Nízká – střední	Pravidelná	Normální
Venózní kongesce	Střední - vysoká	Různé	Normální
Hematom	Nízká - střední	Pravidelná	Různé

Při endokrinní orbitopatii dochází ke ztlustění svalu (s maximem ve střední a zadní třetině svalu), zatímco úpon svalu na bulbus zůstává nepostižen. Tento znak je považován za základní při odlišení diagnózy EO a orbitální myositidy. Ve většině případů nacházíme bilaterální asymetrické postižení přímých okohybných svalů. Pro diagnózu EO svědčí rozdíl více jak 0,5 mm v maximální šířce svalu mezi stejnými svaly obou orbit. Dalším měřítkem je rozšíření okohybných svalů nad 95 percentil. Na druhé straně, normy pro šíři okohybných svalů se v publikované literatuře značně liší. Pro endokrinní orbitopatii je typická zejména měnlivost nálezu, a to i v krátkých časových intervalech. Vždy tedy doporučujeme ultrazvukové sledování pacienta v čase.

Ultrazvukové vyšetření orbity u pacientů s EO je vhodné vždy hodnotit v souvislosti s klinickým obrazem. V publikovaných studiích bylo prokázáno, že šíře okohybných svalů se zvětšuje současně se závažností onemocnění (Willinsky *et al.* 1984) a také koreluje s tíží exoftalmu (Imbrasienė *et al.* 2010). Také Yamamoto *et al.* (1979) potvrdil ve své studii pomocí ultrazvukového zobrazení B, že existuje silná asociace mezi stupněm exoftalmu a objemem okohybných svalů a orbitálního tuku.

Přínosem ultrazvukového vyšetření u pacientů s EO je i možnost hodnotit přítomnost edému ve svalech. Bylo prokázáno, že pacienti s nízkou reflektivitou okohybných svalů odpovídají na podanou terapii, což svědčí pro přítomnost edému ve svalech (Delint *et al.* 1993, Prummel *et al.* 1993).

Barevné Dopplerovské zobrazení je při EO také přínosem. Bylo prokázáno, že měření krevního toku v centrální retinální arterii, centrální retinální véně i oftalmické arterii koreluje s šíří okohybných svalů (Alp *et al.* 2000). Byla zjištěna i korelace mezi parametry krevního toku a CAS (Yanik *et al.* 2005), což by mohlo být přínosem pro odlišení aktivního a inaktivního stadia onemocnění. Redukce krevního toku horní oftalmickou vénou je možnou známkou těžké orbitopatie a může upozornit na nebezpečí neuropatie (Monteiro *et al.* 2011, Nakase *et al.* 1994). V běžné oftalmologické praxi se však barevné Dopplerovské zobrazení při této diagnóze využívá zřídka.

Ultrazvuková elastometrie je v oblasti oftalmologie zatím předmětem studií (Detorakis *et al.* 2010). Využití této metody v oblasti diagnostiky svalového systému již bylo publikováno (Drakonaki *et al.* 2012). Její klinický význam pro diagnostiku změn ve svalech při diagnostice endokrinní orbitopatie však zatím není jasný.

Výhody a nevýhody UZ vyšetření u pacientů s EO jsou v přehledu shrnuty v tabulce 7. Hlavní nevýhodou je zejména skutečnost, že neumožňuje dobrou vizualizaci apexu orbity a jednoznačné vyloučení jiné patologie v orbitě. Také měření šíře okohybných svalů může být zatíženo značnou individuální chybou vyšetřujícího a je závislé na jeho zkušenostech.

Tabulka 7. Výhody a nevýhody UZ vyšetření orbit u pacientů s EO

Výhody	Nevýhody
• finančně relativně nenáročné • relativně rychlé vyšetření • umožňuje zhodnotit změny v předních 2/3 orbity • B-scan dobře vizualizuje stav okohybných svalů • žádná radiační zátěž • možné opakované kontroly pacientů a sledování odpovědi na léčbu	• nezobrazuje stav v posteriorní části orbity • neumožňuje jednoznačné vyloučení jiné patologie v orbitě • možná nepřesnost měření • výsledky měření jsou závislé od vyšetřujícího a jeho zkušeností

3.4.2 Magnetická rezonance (MRI)

3.4.2.1 Princip vyšetření, používané metody

Zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) využívá fyzikálního fenoménu zvaného nukleární magnetická rezonance (NMR). Tento jev je v literatuře popisován již od roku 1940. Zobrazování pomocí nukleární magnetické rezonance se objevuje po roce 1970 a z důvodu lepšího přijetí laickou veřejností bylo z názvu vypuštěno slovo nukleární (či jaderná) a ujal se název MRI.

Při zobrazování magnetickou rezonancí zjišťujeme změny magnetických momentů jader prvků s lichým protonovým číslem uložených v silném statickém magnetickém poli po aplikaci radiofrekvenčních pulzů. V důsledku rotace atomových jader kolem své osy (spin) vzniká kolem jader s lichým protonovým číslem magnetické pole (magnetický moment). Atom vodíku ^1H obsahuje v jádru jediný proton, je hojně rozšířen, a proto se využívá v MR zobrazování. Vložíme-li zkoumanou tkáň do silného zevního magnetického pole, dojde k uspořádání spinů protonů do jednoho směru (ve skutečnosti jde o dva opačné směry, z nichž jeden převažuje, a výsledný magnetický moment z velkého množství protonů je tedy v jednom směru). V tomto stavu koná magnetický moment protonů dva druhy pohybu – jednak rotuje kolem své osy (spin), jednak po plášti pomyslného kužele, což se označuje jako precese. Jestliže je aplikován radiofrekvenční pulz (elektromagnetické vlnění v pásmu rozhlasových krátkých vln) o takové frekvenci, která je shodná s frekvencí precese protonu, dojde na principu rezonance k vychýlení magnetického momentu z původního směru o určitý úhel a také k synchronizaci precese všech protonů. Po skončení pulzu dochází postupně k návratu do původního stavu. Čas, za který k tomu dojde, je označován jako *relaxační čas*. Čas nutný k návratu vychýleného magnetického momentu je označován jako **relaxační čas T_1** , „rozsynchronizování“ precese jako **relaxační čas T_2** . Oba jsou závislé především na složení hmoty v okolí zkoumaných protonů. Tyto časy se při MR zobrazování neměří přímo, ale na jednotlivých sekvencích se porovnávají jejich rozdíly.

T_1 a T_2 vážené sekvence patří k základním typům zobrazení při MRI. Využívají se i při zobrazování orbit, často v kombinaci se sekvencemi se selektivním potlačením signálu tukové tkáně. K nim patří např. sekvence TIR (Turbo Inversion Recovery) nebo STIR

(Short Tau Inversion Recovery). Tyto sekvence se osvědčily nejen pro detekci možného edému ve svaích, ale také k vyloučení jiných orbitálních patologií (Kahaly 2001). Také s pomocí vyšetření s kontrastní látkou je možné na T1-váženém obraze, nejlépe v kombinaci s potlačením tuku, detekovat zvýšenou intenzitu signálu přímých okohybných svalů či svalů víčka v akutní zánětlivé fázi onemocnění (Cakirer *et al.* 2004).

Při zobrazování orbity pomocí MRI se většinou běžně používají vrstvy šíře 1 až 3 mm v transverzální a koronální rovině a podél optického nervu, v parasagitální rovině. Náš současný MRI protokol pro vyšetřování pacientů s EO je popsán dále v metodice studie.

3.4.2.2 Indikace, výhody a nevýhody MRI vyšetření u pacientů s endokrinní orbitopatií

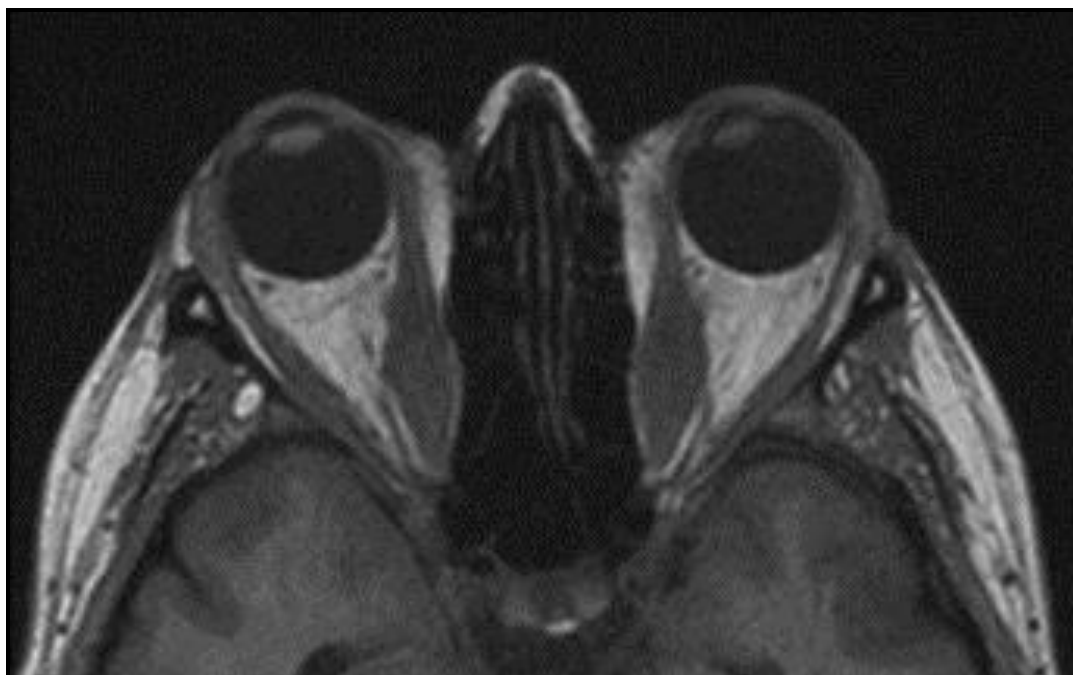
Hlavní výhodou MRI je bezsporu výborné rozlišení měkkotkáňových struktur a možnost výborného prostorového rozlišení (srovnatelného s HRCT – high resolution CT, CT s vysokým rozlišením). Indikací pro provedení MRI je tedy zobrazení měkkotkáňových struktur orbity. Hlavní indikace vyšetření u pacientů s EO jsou uvedeny v tabulce 8 (Kirsch *et al.* 2009).

Tabulka 8. Indikace k provedení MRI při endokrinní orbitopatii

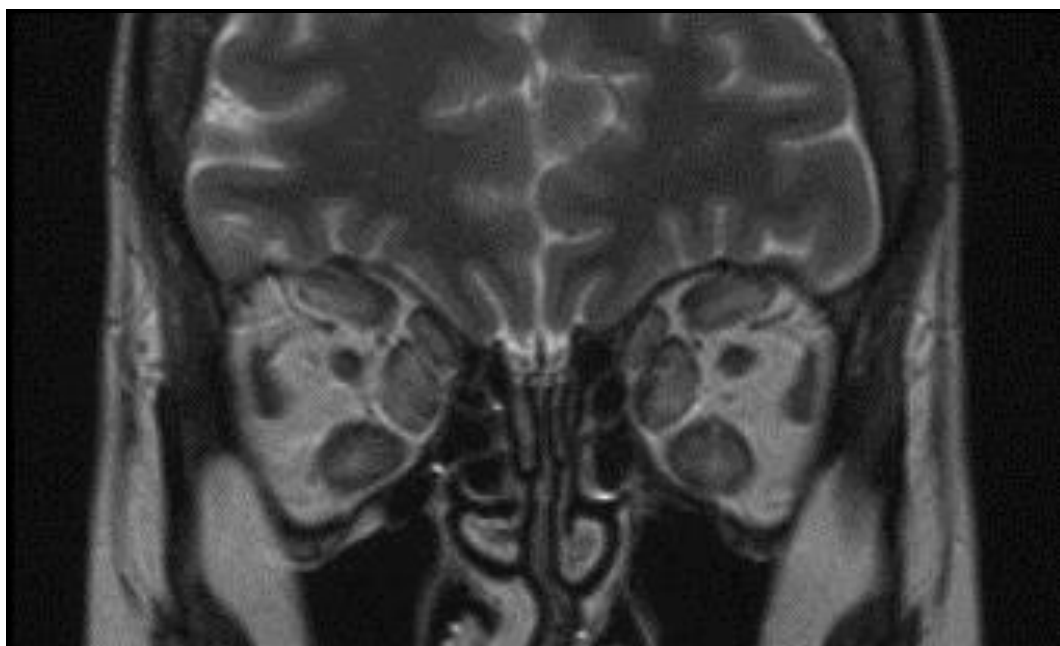
- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Nejistá diagnóza• Pokles visu při EO• Vyloučení jiné patologie v orbitě• Rozvaha dalšího léčebného postupu- rozlišení aktivní fáze onemocnění (možnost nasazení imunosuprese) od inaktivní fáze (možnost chirurgických zákroků)- verifikace neuropatie při EO- sledování stupně exoftalmu• Sledování progresu onemocnění a reakce na léčbu |
|---|

Pro hodnocení morfologických změn jsou přehledné zejména axiální a koronální T1-vážené sekvence. Typickými morfologickými změnami při EO na MRI je nález bilaterálního vřetenovitého rozšíření bříšek přímých očních svalů (obr. 23, 24), přičemž šlacha svalu zůstává relativně nepostížena. Tento znak je považován za základní při odlišení diagnózy EO a orbitální myositidy, nicméně postižení šlachy diagnózu EO nevyklučuje (Ben Simon *et al.* 2004). Patrný může být i nárůst intra- a extrakonálního objemu tuku. Na axiálním řezu lze verifikovat stupeň protruze bulbu před interzygomatickou linii. Interzygomatická linie (linie vedená mezi pravým a levým ventrálním okrajem os zygomaticum) je fyziologicky v úrovni nitrooční čočky při primárním postavení bulbu. Protruzi bulbu hodnotíme tak, že od vrcholu rohovky spustíme kolmici k interzygomatické linii. Velikost kolmice určuje stupeň exoftalmu. Přínosné je MRI také při diagnostice možného postižení optického nervu v rámci EO (Dodds *et al.* 2009). Typickými známkami jsou tzv. „apical crowding syndrome“ – výrazně zvýšený průměr okohybných svalů, „flattening“ (oploštění) zrakového nervu v oblasti apexu, proptóza, rozšíření horní oftalmické vény a dislokace slzné žlázy dopředu. Další možnou známkou neuropatie při EO je intrakraniální prolaps orbitálního tuku přes horní orbitální štěrbinu.

Obrázek 23. Typické vřetenovité rozšíření vnitřních přímých okohybných svalů u pacienta s EO na MRI na řezu v transverzální rovině, zevní okohybné svaly jsou nepostižené



Obrázek 24. Rozšíření přímých okohybných svalů (s výjimkou zevního přímého svalu) u pacienta s EO na MRI na řezu v koronární rovině



Obdobně jako UZ i MRI umožňuje hodnotit aktivitu onemocnění při EO. Pro přítomnost edému a zánětlivých změn ve svalecth svědčí prodloužení T2-relaxačního času (v důsledku zvýšeného obsahu protonů) nezávisle na stupni jejich rozšíření (Nagy *et al.* 2000). Bylo prokázáno, že prodloužení T2-relaxačního času koreluje s CAS (Majos *et al.* 2007, Kirsch *et al.* 2010) a je tedy i možným prediktorem pravděpodobného efektu podané imunosupresivní léčby (Mayer *et al.* 2005, Yokohama *et al.* 2002). Majos *et al.* (2007) ve své studii potvrdil, že prodloužený T2-relaxační i zvýšená intenzita signálu ve svalecth je indikátorem zánětlivé aktivity. Tohoto poznatku lze velmi dobře využít v praxi (obr. 25a, b). Hodnocení nálezu na MRI současně s hodnocením CAS skóre je přínosem pro léčbu (Tachibana *et al.* 2010).

Další možností, zatím však jen zřídka využívanou při zobrazování okohybných svalů, je MR relaxometrie. Tato metoda byla dosud užita v různých oblastech, např. při diagnostice patologických lézí mozku, myokardu, jater aj. (Jansen *et al.* 2007, Hosch *et al.* 2007). Práci, zabývající se očními svaly z pohledu MR relaxometrie, bylo však zatím publikováno minimum (Jiang *et al.* 2011). Tato metoda se jeví jako přínosná pro odlišení aktivní fáze EO od inaktivní (Jiang *et al.* 2012). Hlavní výhody a nevýhody MRI u pacientů s EO jsou v přehledu uvedeny v tabulce 9 (Kirsch *et al.* 2009).

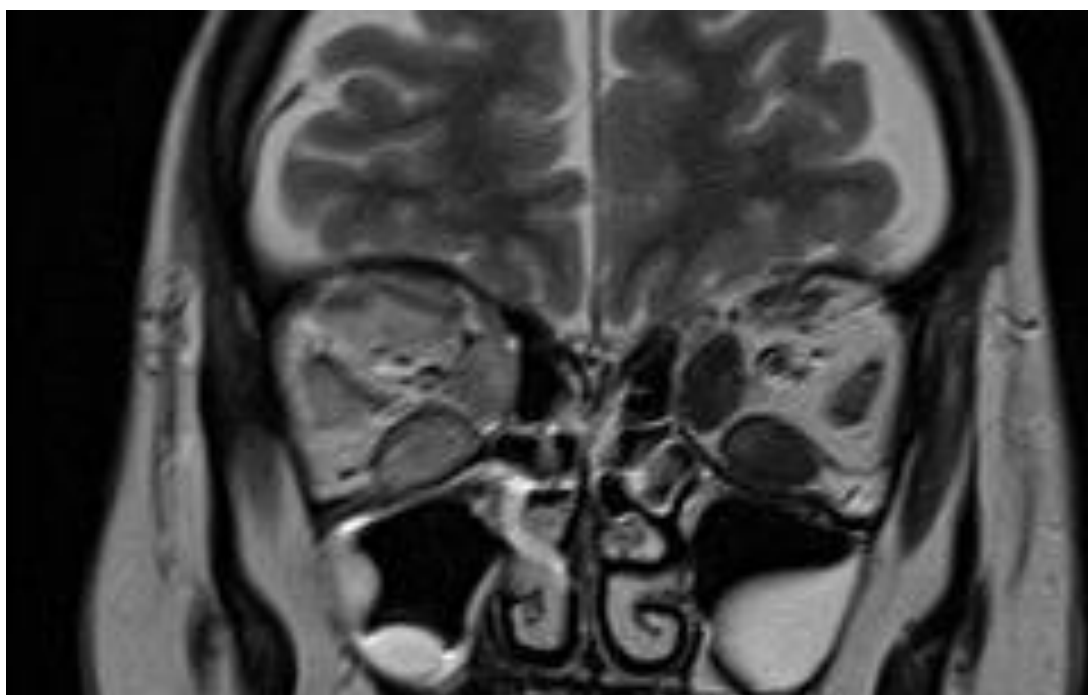
Tabulka 9. Výhody a nevýhody MRI vyšetření orbit u pacientů s EO

Výhody	Nevýhody
• výborné zobrazení měkkých tkání • multiplanární rekonstrukce • tenké řezy • zachycení edému ve svalecth (rozlišení aktivní a inaktivní fáze onemocnění) • žádná radiační zátěž	• horší zobrazení kostních struktur, kalcifikací • delší vyšetřovací čas • nutná spolupráce pacienta • při klaustrofobii lze pouze v celkové anestezii • běžně nelze při elektronických implantátech (kardiostimulátor..) • větší finanční náročnost

Obrázek 25 a. Pacientka s těžkou formou endokrinní orbitopatie a výraznými známkami aktivity onemocnění vpravo, vlevo bez klinických známek aktivity



Obrázek 25 b. Odpovídající nález na MRI u téže pacientky na řezu v koronární rovině - v T2-váženém obraze je patrna vpravo zvýšená intenzita signálu okohybných svalů, která koreluje s klinickým obrazem a svědčí pro přítomnost edému ve svalech, vlevo jsou svaly mírně hyposignální



3.4.3 Výpočetní tomografie (CT)

Výpočetní tomografie (CT, computed tomography) je diagnostická metoda, která umožňuje rozlišení mezi normálními a abnormálními strukturami v tkáních na základě rozdílné absorpce rentgenového záření. Orbitální tuk a voda absorbují méně rentgenových paprsků než optický nerv či kostěné struktury. Na CT skenu se tedy zobrazí voda a tuk jako hypodenzní (tmavší) než optický nerv či kosti. Ve srovnání má orbitální tuk nižší densitu než voda.

CT vyšetření je rychlé, široce dostupné a relativně levné. Umožňuje detailní zobrazení oblasti orbity a potvrzení diagnózy EO či vyloučení jiné patologie v orbitě. Dobrá simultánní vizualizace kostěných struktur i měkkých tkání je jedním z důvodů, proč je CT vyšetření preferováno před MRI před plánovanou dekompresí očníce. Na druhé straně je nutno pamatovat na radiační zátěž, kterou toto vyšetření pro pacienta znamená. Indikace k CT vyšetření jsou v souhrnu uvedeny v tabulce 10, hlavní výhody a nevýhody této metody v tabulce 11.

Tabulka 10. Indikace k provedení CT při endokrinní orbitopatii

• před plánovanou dekompresí očníce • nejistá diagnóza (nedostupnost MRI) • vyloučení jiné patologie v orbitě

Tabulka 11. Výhody a nevýhody CT vyšetření orbit u pacientů s EO

Výhody	Nevýhody
• dobře dostupné • krátký vyšetřovací čas • menší finanční náročnost než MRI • dobré zobrazení orbitálního apexu, kostních struktur	• nepomůže v hodnocení aktivity onemocnění • radiační zátěž pacienta

3.4.4 Scintigrafie

Vzhledem k tomu, že receptory pro somatostatin se vyskytují na fibroblastech, myoblastech a lymfocytech, které se výrazně podílejí na patofyziologii vzniku EO, lze k diagnostice EO provést také scintigrafii pomocí somatostatinových analog značených indiem-111 (octreoscan). V současné době se předpokládá, že akumulace radionuklidu je vyšší v aktivní fázi onemocnění ve srovnání s fází inaktivní (Gerding *et al.* 1999, Kahaly *et al.* 1995b, Postema *et al.* 1994).

Dalo by se tedy říci, že orbitální scintigrafie má podobný přínos pro hodnocení aktivity onemocnění TAO jako hodnocení T2-relaxačních časů na MRI. Korelaci mezi těmito dvěma metodami prokázal Kahaly *et al.* (1995a). Zvýšená akumulace radionuklidu v orbitě koreluje také s CAS a se závažností onemocnění (Burggasser *et al.* 2003, Kahaly *et al.* 1995b, Postema *et al.* 1994). Gerding *et al.* (1999) prokázal dobrou korelaci mezi akumulací octreotidu a léčebným efektem radioterapie orbit. Prummel *et al.* (2000) dokonce uvádí, že octreoscan má vyšší pozitivní prediktivní hodnotu v predikci pravděpodobné odpovědi na imunosupresivní léčbu ve srovnání s MRI.

Na druhé straně má tato metoda řadu limitací. Ukázalo se, že octreoscan je metoda spíše nespecifická. Pozitivní výsledky nacházíme i u zánětlivých stavů orbity, orbitálním lymfomu, dokonce i meningeomu (Durak *et al.* 1995). Nedává také žádné informace o anatomii orbity (jako CT či MRI) a o stavu onemocnění u pacientů v inaktivní fázi. Další velkou nevýhodou je finanční náročnost vyšetření, relativně vysoká radiační zátěž pacienta a vysoká interobservační variabilita. Vzhledem k těmto nevýhodám není tato metoda v diagnostice EO běžně doporučována (Kirsch *et al.* 2009).

3.5 Diagnostika endokrinní orbitopatie

Diagnózu endokrinní orbitopatie stanovujeme na základě nálezu klinického, laboratorního a nálezu na zobrazovacích metodách. Stanovení správné diagnózy EO však nemusí být vždy jednoduché a vyžaduje úzkou spolupráci oftalmologa, endokrinologa i radiologa. Zejména v případech, pokud je nález výrazně stranově asymetrický a dominuje postižení jen jednoho oka, je vždy nutno pomýšlet i na celou řadu jiných možných příčin. V těchto případech mají zobrazovací metody nezastupitelnou roli. Stejně tak, pokud v anamnéze chybí údaj o proběhlém či probíhajícím onemocnění štítné žlázy, je nutno na stanovení správné diagnózy úzce spolupracovat s endokrinologem.

Oftalmologické vyšetření

Vzhledem k velmi variabilním úvodním příznakům EO může být časné rozpoznání onemocnění někdy obtížné a vyžaduje značné zkušenosti. Oftalmolog provede vždy podrobné vyšetření očních adnex se zaměřením na retrakci či edém víček, dále vyšetření zrakové ostrosti, motility očí, předního a zadního segmentu na šterbinové lampě a změření nitroočního tlaku. Nedílnou součástí vyšetření je měření stupně exoftalmu pomocí Hertelova exoftalmometru (obr. 26). Mouritz *et al.* (2005) udávají horní hranici normy pro měření Hertelovým exoftalmometrem 16 mm u žen a 20 mm u mužů. Nicméně v praxi je velmi důležité zejména posouzení symetrie či asymetrie nálezu mezi pravým a levým okem a posuzování změn exoftalmu v čase. Jde každopádně o měření zatížené subjektivní chybou (Mouritz *et al.* 2005) a je nutno je provádět při stejném nastavení rozteče přístroje. V praxi je tedy vhodné, aby pacienta opakovaně vyšetřoval stejný lékař, nebo je nutné vždy při kontrole přiložit zprávu z minulého vyšetření. Při podezření na postižení zrakového nervu indikuje oftalmolog vyšetření na perimetru. Nápomocné pro diagnostiku neuropatie při EO je také vyšetření VEP (zrakových evokovaných potenciálů). Na základě provedených vyšetření (a s pomocí zobrazovacích metod) stanoví oftalmolog závažnost a aktivitu onemocnění. Dle nálezu pak indikuje nejvhodnější léčebný postup.

Obrázek 26. Vyšetření stupně exoftalmu pomocí Hertelova exoftalmometru



Endokrinologické vyšetření

Vzhledem k tomu, že EO může být někdy i první známkou probíhající tyreopatie, indikuje endokrinologické vyšetření v některých případech právě oftalmolog. Součástí endokrinologického vyšetření je sonografické vyšetření štítné žlázy a laboratorní vyšetření základních parametrů funkce štítné žlázy (TSH, fT3 nebo T3, fT4). Je však třeba mít na paměti, že EO může být spojena nejen s hyperfunkcí, ale také hypofunkcí či eufunkcí štítné žlázy. Velmi důležité je zejména stanovení protilátek proti receptorům pro TSH (anti-rTSH, TRAK), které je vhodné provádět v průběhu léčby EO opakovaně. Některé práce potvrdily korelaci mezi hladinou těchto protilátek a klinickou aktivitou onemocnění (Gerding *et al.* 2000). Vstupně je vhodné vyšetřit i autoprotilátky proti tyreoglobulinu (anti-hTg) a thyreoidální peroxidáze (anti-TPO).

Vyšetření pomocí zobrazovacích metod

V běžné klinické praxi je dnes již nedílnou součástí souboru vyšetřovacích metod při podezření na diagnózu EO sonografické vyšetření orbity a okohybných svalů. Jde o metodu relativně dostupnou, rychlou a pacienta jen minimálně zatěžující. Umožní nám zhodnotit šíři svalů, jejich vnitřní strukturu a reflektivitu. Velmi důležité je opět sledování sonografického nálezu v čase. Tato metoda je ovšem zatížena subjektivní chybou a vyžaduje praktické zkušenosti vyšetřujícího. V ideálním případě by měl pacienta v čase sonograficky sledovat jen jeden examinátor. Nesmíme také zapomínat na fakt, že ultrazvuk je ideální technikou pro zobrazení bulbu a předních 2/3 orbity. Nedovoluje tedy dobrou vizualizaci orbitálního apexu. Také zobrazení vertikálních okohybných svalů je v některých případech obtížné. CT či MRI by mělo být indikováno vždy při podezření na neuropatii při EO, v případech asymetrického postižení orbit a při jakémkoliv nestandardním průběhu onemocnění. Vyloučení možné jiné patologie v orbitě je vždy zcela zásadní.

Ideální by tedy bylo mít vstupně k dispozici CT či MRI orbit u všech pacientů se suspektní patologií v orbitě, tedy i s EO. Přičemž při EO jednoznačně preferujeme MRI vyšetření, které umožní také zhodnotit stupeň edému ve svalech, tedy aktivitu onemocnění. Dále již pacienta kontrolujeme pomocí UZ a jen v případě potřeby opakujeme MRI, či CT vyšetření (progrese onemocnění, netypický průběh..).

Diferenciální diagnostika

Vzhledem k tomu, že EO má velmi různorodé klinické projevy, je vždy nutno pomýšlet i na jiné možné nosologické jednotky. Kombinace typického klinického nálezu (retrakce víček, exoftalmus) a laboratorních výsledků, které potvrzují diagnózu thyreopatie, výrazně zvyšuje pravděpodobnost, že jde o manifestaci EO. Diagnózu podporuje typicky bilaterální symetrické postižení. Nicméně až u 15 % pacientů s EO může být postižení asymetrické, více akcentované jen na jednom oku. I v těchto případech klinicky jednostranného postižení nacházíme pomocí zobrazovacích metod až u 75 % pacientů určitý stupeň postižení i v oblasti druhé orbity (Mourits 2010). Nesmíme zapomínat, že může jít i o souběh s jinou chorobou (nejčastěji tumorem). Zobrazovací metody proto hrají při verifikaci diagnózy EO a vyloučení jiných příčin nezastupitelnou roli. Diferenciální diagnostika retrakce víček a edémů víček (nejčastějších prvních

klinických projevů EO) je uvedena v tabulce 1 a 2. V tabulce 6 je uvedena diferenciální diagnostika onemocnění, která se mohou projevit rozšířenými okohybnými svaly. V tabulce 12 je uvedena základní diferenciální diagnostika exoftalmu. Mezi nejčastější onemocnění, která napodobují svým průběhem EO, patří orbitální meningeomy, orbitální myositida a orbitální pseudotumor, kaortido-kavernózní píštěl a non-Hodginský lymfom (Mourits 2010).

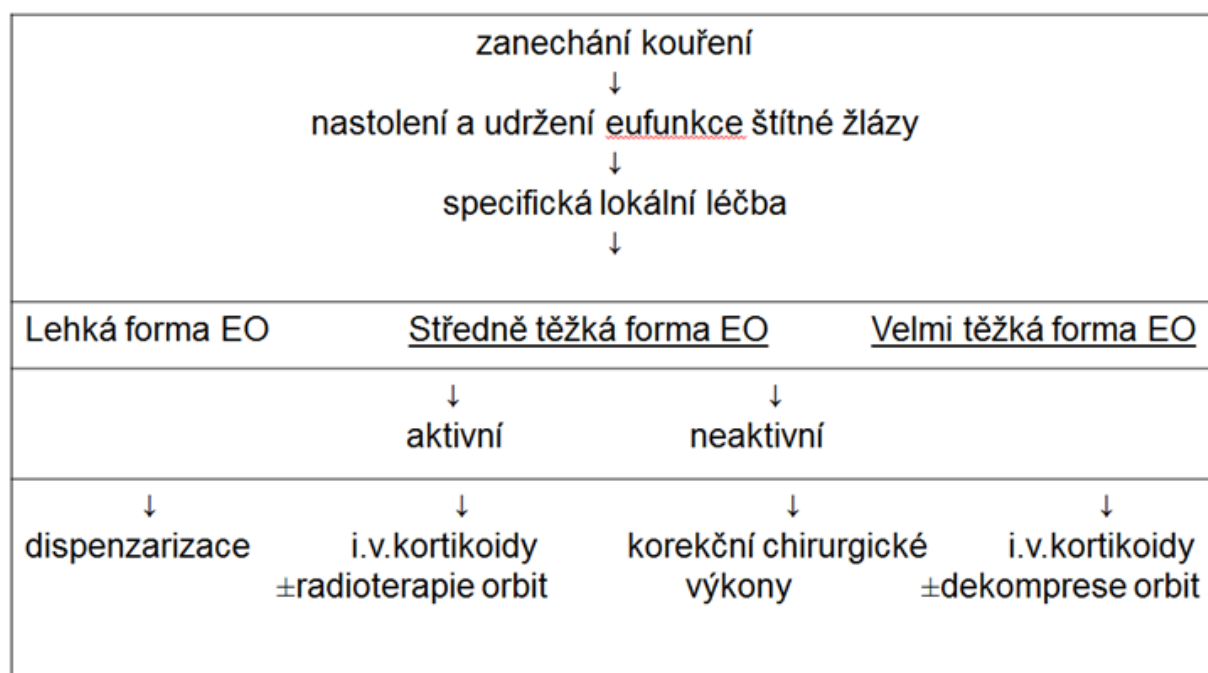
Tabulka 12. Základní diferenciální rozvaha exoftalmu

Endokrinní orbitopatie	
Primární tumory orbity	meningeom hemangiom lymfom gliom optického nervu rhabdomyosarkom neurofibrom tumor slzné žlázy
Metastázy	melanom, karcinom prsu, karcinom plic, karcinom ledvin, karcinom prostaty ..
Sekundární prorůstání tumoru paranazálních dutin	
Dermoidní cysta	
Orbitální pseudotumor	
Orbitální myositida	
Granulomatózní procesy	sarkoidóza Wegenerova granulomatóza
Orbitální celulitida	
Karotido-kavernózní píštěl	

3.6 Léčba endokrinní orbitopatie

Základem pro úspěšnou terapii je v první řadě včasné stanovení diagnózy a správné určení stupně závažnosti a aktivity onemocnění (Bartalena *et al.* 2008). Léčba EO je vždy komplexní a vyžaduje úzkou spolupráci oftalmologa a endokrinologa. Schematické znázornění postupu při léčbě EO v závislosti na tíži onemocnění je znázorněno na obrázku 27 (Karásek 2012).

Obrázek 27. Základní postupy při léčbě EO



Režimová opatření

Nejdůležitějším režimovým opatřením u všech nemocných s EO je okamžité zanechání kouření. Také doporučujeme vyhýbat se pobytu v zakouřených prostorech.

Lokální terapie

Lokální terapii řídí oftalmolog. Nejčastěji jsou doporučovaná lubrikancia ve formě kapek, gelů či mastí. Při elevaci nitroočního tlaku je v některých případech indikovaná antiglaukomatózní terapie.

Léčba tyreopatie

Zásadní terapeutickým cílem je přiměřeně rychlé dosažení a udržení eufunkce štítné žlázy. Je nutno pamatovat na fakt, že iatrogeně navozená hypothyreóza je rizikovým faktorem pro progresi EO. V léčbě GB tyreotoxikózy jsou lékem první volby tyreostatika. Většina nemocných pak bývá indikována k totální tyreoidektomii s následnou eliminací eventuálních zbytků štítné žlázy radiojódem (pod clonou kortikoidů) a substitucí nemocného tyreoidálními hormony. Při indikaci podání radiojodu je nutno pamatovat na riziko zhoršení EO při tomto postupu, zejména u kuřáků a při vysoké hladině protilátek proti receptoru pro TSH ($\text{anti-rTSH} > 7,5 \text{ UI/l}$). Proto je lépe aplikaci radiojodu zajistit podáním kortikoidů (Karásek 2012). U pacientů s autoimunitní tyreoiditidou provázenou hypothyreózou je indikovaná substituční terapie tyreoidálními hormony.

Imunosupresivní a imunomodulační léčba EO

Kortikosteroidy se v léčbě EO používají již více než 50 let a jsou lékem první volby. Mohou být podávány perorálně i intravenózně. Perorální podávání vyžaduje vysoké iniciační dávky ($0,5\text{--}1 \text{ mg/kg}$ prednisonu) a dlouhou dobu užívání. Intravenózní podání glukokortikoidů v pulzním režimu má rychlý intenzivní efekt a vysokou účinnost. Také výskyt nežádoucích účinků je nižší než u perorální léčby. Dávkování není jednotné a existují různá dávkovací schémata. Na našem pracovišti podáváme většinou 3 pulzy methylprednisolonu v měsíčních intervalech. Během prvního a druhého podáme $3 \times 1 \text{ mg}$ a

při třetím pulzu 3 x 0,5 mg methyprednisolonu pomalou nitrožilní infúzí. Kumulativní dávka tedy dosáhne maximálně 7,5 g. Období mezi pulzy překrýváme malou dávkou kortikosteroidů. Také po skončení série pulsů pokračujeme v malé dávce p.o. kortikosteroidů až do úplného vyhasnutí aktivity EO a stabilizace onemocnění.

Dalšími léky, které lze využít v léčbě EO, jsou somatostatinová analoga a cyclosporin. Jako účinné se ukázalo i intravenózní podávání imunoglobulinů ve vysokých dávkách. Tato léčba je však používána spíše výjimečně. Přínos cyklofosfamidu, azathioprinu, chlorambucilu, ciamexonu a kolchicinu je spíše sporný.

V posledních letech byl také publikován potenciální přínos biologické léčby pro terapii EO. Rituximab je chimérická monoklonální protilátka namířená proti CD 20, který je exprimován na povrchu B – lymfocytů. Po jeho intravenózním podání byl pozorován pokles aktivity i tíže EO (Khanna *et al.* 2010, Salvi *et al.* 2013). Savino *et al.* (2013) aplikoval rituximab u kortikoresistentních pacientů s TAO i intraorbitálně s dobrým efektem.

Příznivý účinek na průběh EO může mít i podání antioxidačních látek (vitamin E, vitamin C, betakaroten, měď, zinek, hořčík). Byl prokázán příznivý účinek allopurinolu a nikodamidu a také pentoxifyllinu.

Radioterapie orbit

Pro léčbu EO se tato metoda využívá už více jak 70 let. Příznivá terapeutická odpověď je přibližně stejná jako u perorálně podávaných kortikoidů. Tuto metodu je možno kombinovat se současným podáváním kortikoidů. Na našem pracovišti radioterapii orbit využíváme minimálně.

Dekomprese orbit

Jde o velmi účinný výkon, který vede v akutní fázi rychle ke snížení přetlaku v očnici, k žilní dekongesci, redukci subjektivních potíží i k redukci exoftalmu. Dalším efektem orbitální dekomprese je i snížení nitroočního tlaku (Onaran *et al.* 2014, Robert PY *et al.* 2006). Nejčastěji je tento výkon indikován v akutní fázi onemocnění při rozvíjející se neuropatii optiku, při nezvladatelné keratopatii, či extrémním exoftalmu, který může vést

k subluxacím bulbu. Pozdní dekomprese očnice bývá indikovaná u pacientů s EO s již vyhaslou aktivitou, ale při přetrvávající protruzi bulbů, zejména pokud je tato asymetrická a výrazně rušivá.

Byla popsána řada technik provedení výkonu (EUGOGO *et al.* 2009). Na našem pracovišti preferujeme endonazální endoskopickou dekompresi očnice, kterou provádí spřízněné ORL pracoviště.

Operační léčba – nápravná chirurgie

U řady pacientů s EO dochází přes adekvátní terapii k trvalým následkům, které snižují kvalitu života pacientů (Terwee *et al.* 2001). Možnosti chirurgického řešení těchto stavů zahrnují dekompresi očnice, operaci strabismu a kosmetickou korekci víček. Jako první by v případě potřeby měla být provedena dekomprese očnice. Pooperačně může dojít nejenom k redukci exoftalmu, ale i ke změně postavení víček a změně úchyly strabismu (Baldeschi *et al.* 2006). Následně je možné provést operaci restriktivního strabismu. I zde může výkon na vertikálních svalech ovlivnit postavení víček. Operovat tento typ strabismu se každopádně doporučuje, pokud je nález minimálně 6 měsíců stabilní (Nardi 2009). Na našem pracovišti doporučujeme čekat až 12 měsíců, pokud to pacientův psychický stav dovolí (Karhanová *et al.* 2012). Teprve jako poslední je možné provést vhodnou plastickou operaci očních víček. Byly publikovány i práce o možnosti současného provedení několika korekčních výkonů současně (Olivary *et al.* 2010). Na našem pracovišti preferujeme klasický přístup a korekční výkony provádíme postupně.

4. Cíle dizertační práce

1. Zjistit četnost postižení jednotlivých přímých okohybných svalů u pacientů s EO pomocí MRI.
2. Stanovit procento pacientů s EO, kteří mají postiženy jen vertikální okohybné svaly. V běžné oftalmologické praxi jsou ultrasonograficky často vyšetřovány jen horizontální okohybné svaly. Takto vyšetření pacienti pak mohou být v riziku, že výsledek jejich sonografického vyšetření bude falešně negativní.
3. Ověřit, zda stupeň protruze bulbu koreluje s tíží postižení přímých okohybných svalů.
4. Zjistit, zda korelují hodnoty maximální šíře horizontálních přímých okohybných svalů u pacientů s EO změřené na MRI skenech a ultrasonograficky.
5. Zjistit, zda je korelace mezi těmito dvěma metodami měření ovlivněna fází onemocnění, tíží exoftalmu či zkušenostmi vyšetřujícího.

5. Materiál a metodika

5.1 Soubor pacientů

Do studie byli zařazeni pacienti s jasnými klinickými příznaky EO a prokázanou tyreopatií, kteří byli odesláni k vyšetření a převzeti do péče na Oční kliniku LF UP a FN Olomouc v období od května 2007 do prosince 2012. Do studie bylo zařazeno 77 dospělých pacientů. Jednalo se o 53 žen a 24 mužů s EO ve věku od 18 do 81 let (medián věku 49 let). U 11 pacientů bylo MRI vyšetření orbit během doby trvání studie provedeno 2x (jednou v aktivní a jednou v inaktivní fázi onemocnění), u jedné pacientky 3x (dvakrát během aktivní a jednou v inaktivní fázi EO).

Graves-Basedowova tyreotoxikóza byla prokázaná u 62 pacientů. Jiný typ autoimunitní tyreoiditidy byl prokázán u 15 pacientů. Z toho v jednom případě bylo onemocnění ve stadiu hypofunkce, v devíti případech ve stadiu hyperfunkce a v pěti případech se jednalo o autoimunitní eufunkční tyreoiditidu. V době propuknutí onemocnění kouřilo 38 pacientů a 2 pacienti se pohybovali většinu dne v zakouřeném prostředí. Anamnesticky udávalo kouření 6 pacientů (přestali před 2 až 17 lety). Nekuřáků bylo v našem souboru 31.

5.2 Oftalmologické vyšetření

U všech pacientů bylo provedeno komplexní oftalmologické vyšetření. Byla stanovena centrální zraková ostrost na Snellenových optotypech, změřen nitrooční tlak, vyšetřena periokulární krajina, přední segment (na štěrbinové lampě) a zadní segment (biomikroskopicky). Exoftalmus byl měřen pomocí Hertelova exoftalmometru. Motilita byla vyšetřena monokulárně i binokulárně. Byla odebrána podrobná anamnéza s důrazem na subjektivní symptomy pacientů. Na základě výsledků vyšetření bylo stanoveno Clinical Activity Score (CAS). U všech pacientů bylo provedeno sonografické vyšetření horizontálních okohybných svalů a objednáno MRI orbit (nejpozději do 10 dní od oftalmologického vyšetření).

5.3 Endokrinologické vyšetření

Všichni pacienti zařazení do studie byli vyšetřeni na endokrinologické ambulanci III. interní kliniky k potvrzení diagnózy tyreopatie. Vyšetření zahrnovalo sonografické vyšetření štítné žlázy a kompletní laboratorní odběry se zaměřením na štítnou žlázu (TSH, fT4, fT3, thyreoglobulin, anti-hTgI, anti-TPO, anti-rTSH).

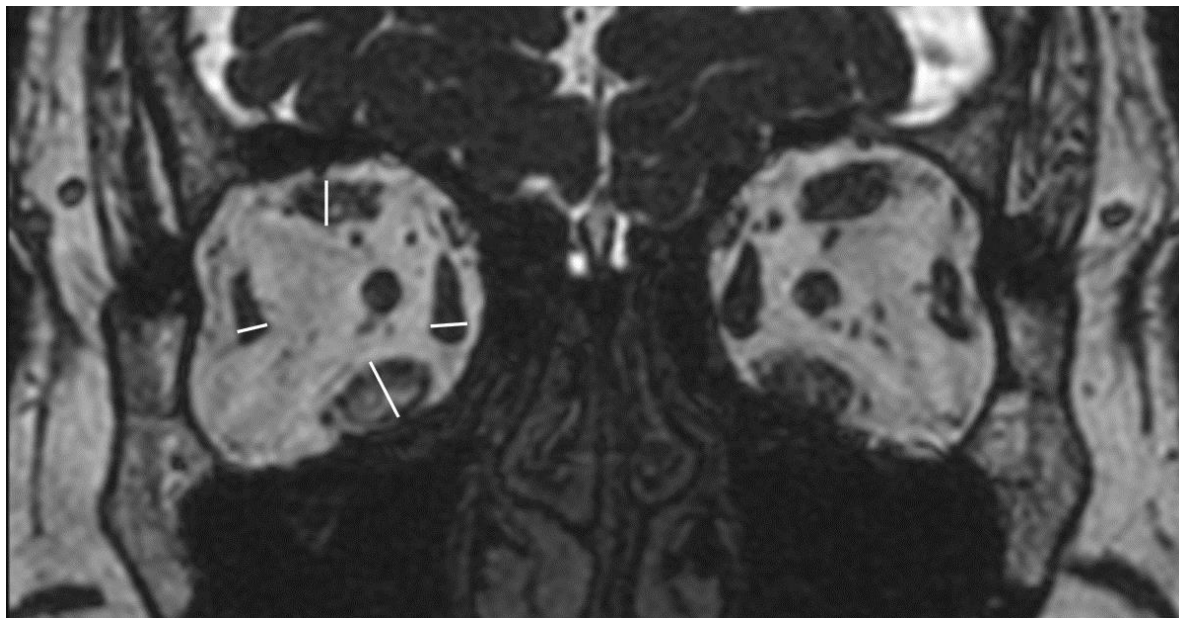
5.4 Sonografické vyšetření orbit a měření šíře horizontálních okohybných svalů

Sonografické vyšetření okohybných svalů bylo provedeno na přístroji Compuscan A/B (Storz, USA). Použili jsme B zobrazení 10 MHz sondou, nastavení 65-73 dB. Vyšetření jsme prováděli vleže přes zavřená víčka pacienta nejprve transbulbárně a poté parabolbárně v longitudinálních a transversálních řezech. Pacienta jsme požádali, aby se díval rovně před sebe, tedy aby byl bulbus v primárním postavení. Toto postavení bulbu jsme si před začátkem měření okohybných svalů ozřejmili topografickými axiálně kolmými řezy. Po vyšetření očníce jako celku jsme se zaměřili na vyšetření šíře horizontálních okohybných svalů. Na každém oku jsme vyšetřili nejprve mediální, pak laterální přímý sval. Nejširší průměr každého okohybného svalu jsme změřili postupem dle obecně doporučeného protokolu (Byrne *et al.* 1986). Sondu jsme umístili vždy kontralaterálně k vyšetřovanému svalu, tedy při vyšetření mediálního svalu temporálně a při vyšetření laterálního svalu nasálně k ekvátoru. Každý sval jsme vyšetřovali od jeho úponu směrem k anulus tendineus communis v longitudinálních řezech. Po identifikaci svalu (pruh s nižší akustickou reflektivitou než okolní tkáň) a uložení vhodné sekvence na obrazovku jsme identifikovali místo jeho největšího rozšíření a pomocí kurzorů změřili jeho šířku (kolmo k ose svalu). Všechna sonografická vyšetření byla provedena jedním vyšetřujícím. Získaná data byla uložena.

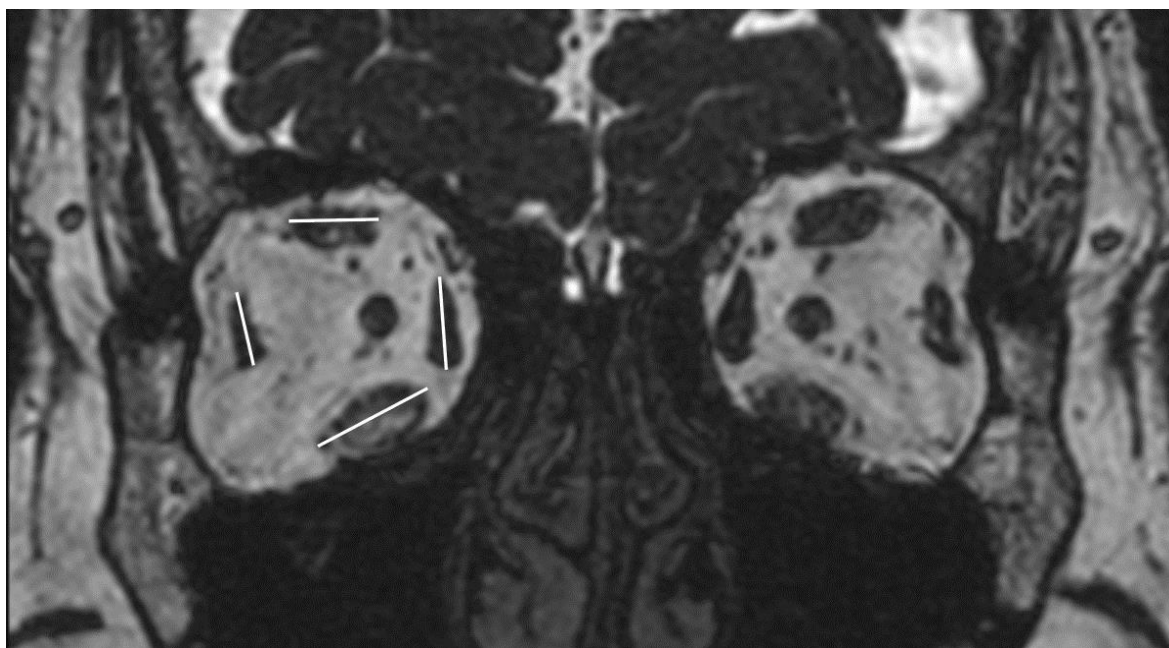
5.5 MRI vyšetření orbit a měření šíře přímých okohybných svalů

Všechna MRI vyšetření byla provedena v těsné návaznosti na oftalmologické vyšetření a sonografické vyšetření orbit (nejpozději do 10 dní). Vyšetření byla provedena nativně na přístroji Magnetom Avanto 1,5 T (Siemens, Erlangen, SRN) při použití přijíací cívky „CP head-array Tim“ za použití následujících sekvencí: T1-vážená inversion recovery sekvence v transverzální rovině (vrstvy šíře 0,9 mm), T2-vážená turbo spin echo sekvence koronálně (vrstvy šíře 3 mm), T2-vážená 3D sekvence koronálně (vrstvy šíře 0,7 mm) a T2-vážená spin echo sekvence s 16 echy v koronální rovině (šířka vrstev 3 mm). Všechny sekvence zachycovaly celou oblast obou orbit. Rozměry okohybných svalů jsme měřili na vyhodnocovací stanici PACS (IMPAX verze 6.4, Agfa Health Care, Mortsel, Belgie) pomocí multiplanárních rekonstrukcí zhotovených z T1-vážené inversion recovery sekvence. Krátký a dlouhý rozměr příčného průřezu jednotlivých přímých okohybných svalů jsme měřili v místě jejich největší šířky na rekonstrukci v rovině kolmé k průběhu dlouhé osy orbity (obr. 28 a 29). Vzhledem k tomu, že bylo obtížné odlišit od sebe horní přímý sval a zvedáč horního víčka (*musculus levator palpebrae superioris*), měřili jsme oba svaly ve všech případech dohromady jako „horní svalovou skupinu“. Tento postup je používán i v publikovaných studiích (Aydin *et al.* 2003, Özgen *et al.* 2000). Všechna měření provedl jeden radiolog během tří týdnů po ukončení náboru pacientů nezávisle na výsledcích předchozích sonografických vyšetření.

Obrázek 28. Znázornění měření krátkých průměrů okohybných svalů (pro přehlednost znázorněno na jednom MRI skenu). Každý sval byl v praxi měřen v místě své největší šířky na rekonstrukci v rovině kolmé k průběhu dlouhé osy orbity.



Obrázek 29. Znázornění měření dlouhých průměrů okohybných svalů (pro přehlednost znázorněno na jednom MRI skenu). Každý sval byl v praxi měřen v místě své největší šířky na rekonstrukci v rovině kolmé k průběhu dlouhé osy orbity.



5.6 Metodika

Všichni pacienti zařazení do studie byli vyšetřeni jedním oftalmologem a endokrinologem. Vylučujícími kritérii vstupu do studie byla předchozí operace na okohybných svalech, stav po dekompresi orbity či jiné operaci v oblasti orbity, jiné onemocnění v oblasti orbity, dubiózní diagnóza endokrinní orbitopatie, neverifikovaná thyreopatie, klaustrofobie či jiné kontraindikace k provedení MRI orbit. Dalším vylučovacím kritériem bylo provedení MRI orbit později než do 10 dnů od oftalmologického vyšetření a sonografického měření okohybných svalů. Měření šíře okohybných svalů na MRI skenech bylo u všech pacientů provedeno jedním radiologem během tří týdnů po ukončení náboru pacientů do studie.

Protokol studie byl schválen Etickou komisí FN a LF UP Olomouc. Studie byla provedena v souladu se Správnou klinickou praxí a Helsinskou deklarací.

5.7 Statistická analýza

Pro zjištění četnosti postižení jednotlivých přímých okohybných svalů pomocí MRI bylo vyhodnoceno celkem 154 orbit 77 pacientů. U pacientů, u kterých bylo MRI orbit provedeno opakovaně, jsme při vyhodnocování četnosti postižení přímých okohybných svalů vyhodnotili vždy první vyšetření. Jednotlivé rozměry okohybných svalů byly popsány pomocí průměrné hodnoty, směrodatné odchylky (SD) a mediánu. Získané hodnoty u každého pacienta byly porovnány s normami pro šíři okohybných svalů na MRI u zdravých jedinců (Özgen *et al.* 2000). Svaly byly hodnoceny jako rozšířené, pokud byl jejich krátký rozměr větší než uvedené fyziologické hodnoty. Horní hranice normy jsou uvedeny v tabulce 13. Pro každý sval byl spočítán index R (poměr krátkého a dlouhého rozměru) a porovnán s normou. Horní hranice normy pro index R dle Aydina *et al.* (2003) jsou uvedeny v tabulce 14. Závislost mezi rozměry okohybných svalů a stupněm protruze byla posouzena pomocí Spearmanovy korelační analýzy. Normalita dat byla ověřena pomocí testu Shapiro-Wilk. Testy byly dělány na hladině signifikance 0,05.

Tabulka 13. Horní hranice normy šíře okohybných svalů (krátkého rozměru) u zdravých jedinců v mm dle Özgena *et al.* (2000). Vypočítáno jako průměr + 2SD.

	všichni	muži	ženy
Vnitřní přímý sval	4,9	5,0	4,8
Zevní přímý sval	4,8	5,0	4,5
Dolní přímý sval	6,0	6,2	5,8
Horní svalová skupina	5,6	5,9	5,4

Tabulka 14. Horní hranice normy hodnoty *R* (poměr dlouhého a krátkého rozměru) pro jednotlivé okohybné svaly u zdravých jednců dle Aydina *et al.* (2003). Vypočítáno jako průměr + 2SD.

	všichni
Vnitřní přímý sval	0,45
Zevní přímý sval	0,40
Dolní přímý sval	0,48
Horní svalová skupina	0,48

Pro zhodnocení korelace mezi hodnotami maximální šíře horizontálních přímých okohybných svalů získanými pomocí MRI a ultrasonograficky jsme vyhodnotili celkem 180 orbit 77 pacientů (11 pacientů bylo během doby trvání studie vyšetřeno 2x pomocí MRI- jednou v aktivní a jednou v inaktivní fázi onemocnění, jedna pacientka byla vyšetřena 3x - dvakrát během aktivní a jednou v inaktivní fázi EO). Statistická analýza byla nejprve provedena pro celou skupinu. Po této základní analýze jsme data rozdělili do podskupin na základě zjištěné aktivity onemocnění (aktivní onemocnění - CAS ≥ 1 s nutností imunosupresivní terapie a inaktivní - CAS = 0 bez imunosupresivní terapie), hodnoty exoftalmu (Hertel < 18 mm; Hertel 18–22 mm; Hertel > 22 mm) a období, ve kterém proběhlo vlastní vyšetření (2007–2009; 2010–2012). Jednotlivé rozměry okohybných svalů získané pomocí MRI a UZ byly popsány pomocí průměrné hodnoty, směrodatné odchylky (SD) a mediánu. Pro zjištění korelace mezi UZ a MRI byl použit

Spearmanův korelační koeficient. Korelace mezi hodnotami získanými pomocí UZ a MRI byla stanovena pro každou podskupinu a korelační koeficienty byly porovnány. Rovnost korelačních koeficientů byla porovnána pomocí T-testu. Normalita dat byla ověřena pomocí testu Kolmogorov-Smirnov. Testy byly dělány na hladině signifikance 0,05.

Ke statistické analýze dat byl použit software SPSS verze 15 (SPSS Inc., Chicago, USA).

6. Výsledky

6.1 Vyhodnocení četnosti postižení přímých okohybných svalů

Pro zjištění četnosti postižení jednotlivých přímých okohybných svalů pomocí MRI jsme vyhodnotili celkem 154 orbit 77 pacientů. V celém souboru byla průměrná šíře kratšího rozměru vnitřního přímého svalu (musculus rectus medialis – RM) $5,49 \pm 1,72$ mm, zevního přímého svalu (musculus rectus lateralis – RL) $4,30 \pm 1,19$ mm, dolního přímého svalu (musculus rectus inferior – RI) $6,49 \pm 1,91$ mm a horní svalové skupiny (musculus rectus superior + musculus levator palpebrae superioris – RS) $6,32 \pm 2,24$ mm. Detaily jsou uvedeny v tabulce 15. Průměrná šíře delšího rozměru RM byla $10,75 \pm 1,76$ mm, RL $10,19 \pm 1,25$ mm, RI $10,94 \pm 2,23$ mm a RS $9,06 \pm 2,40$ mm. Detaily jsou uvedeny v tabulce 16. Hodnoty průměrného poměru krátkého a dlouhého rozměru (*R*) pro každý sval jsou uvedeny v tabulce 17.

Tabulka 15. Průměrné hodnoty krátkého rozměru šíře jednotlivých okohybných svalů v mm v celém souboru

	průměr $\pm$ SD	medián	min. – max.
Vnitřní přímý sval	$5,49 \pm 1,72$	4,97	3,08 – 11,20
Zevní přímý sval	$4,30 \pm 1,19$	4,01	2,22 – 8,70
Dolní přímý sval	$6,49 \pm 1,91$	6,31	3,36 – 11,80
Horní svalová skupina	$6,32 \pm 2,24$	5,85	2,71 – 17,80

Tabulka 16. Průměrné hodnoty dlouhého rozměru šíře jednotlivých okohybných svalů v mm v celém souboru

	průměr $\pm$ SD	medián	min. – max.
Vnitřní přímý sval	$10,75 \pm 1,76$	10,40	7,10 – 16,70
Zevní přímý sval	$10,19 \pm 1,25$	10,10	7,10 – 14,20
Dolní přímý sval	$10,94 \pm 2,23$	10,45	7,40 – 19,10
Horní svalová skupina	$9,06 \pm 2,40$	9,12	4,12 – 18,60

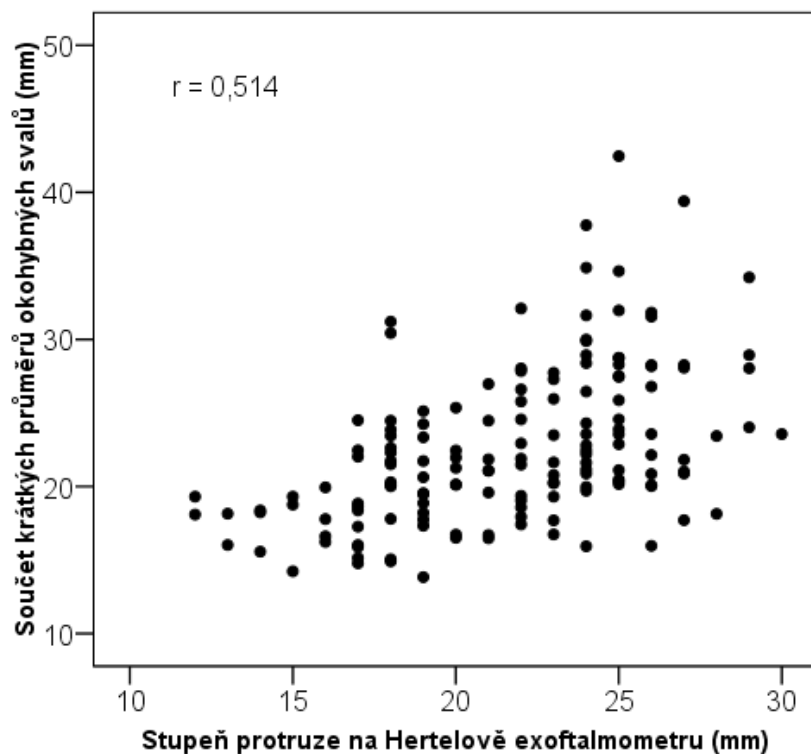
Tabulka 17. Průměrné hodnoty R (poměr dlouhého a krátkého rozměru) pro jednotlivé okohybné svaly v mm v celém souboru

	Průměr $\pm$ SD v našem souboru	Průměr $\pm$ SD pro fyziologické orbity
Vnitřní přímý sval	0,506 $\pm$ 0,134	0,38 $\pm$ 0,03
Zevní přímý sval	0,432 $\pm$ 0,122	0,35 $\pm$ 0,025
Dolní přímý sval	0,591 $\pm$ 0,104	0,44 $\pm$ 0,03
Horní svalová skupina	0,752 $\pm$ 0,441	0,41 $\pm$ 0,045

Hodnoty exoftalmu se v celém souboru pohybovaly od 12 do 30 mm (průměr 21,64 $\pm$ 3,97 mm). Prokázali jsme středně silnou pozitivní korelaci ($r = 0,514$) mezi stupněm exoftalmu a součtem krátkých průměrů všech čtyř okohybných svalů (graf 3). Při zjišťování korelace stupně exoftalmu s krátkými průměry jednotlivých okohybných svalů, byla nejsilnější korelace zjištěna pro krátký průměr RS ($r = 0,478$), dále RM ($r = 0,398$), RL ($r = 0,329$) a nejslabší mezi RI ($r = 0,281$).

Pokud jsme hodnotili postižení okohybných svalů pomocí indexu R (Aydin et al. 2003), byl nejčastěji postiženým okohybným svalem RI (86,4 %), dále RS (85,1 %), RM (63,0 %) a nejméně často RL (53,9 %). Při porovnání s normativními hodnotami pouze kratšího rozměru okohybných svalů (Özgen et al. 2000) bez zohlednění pohlaví byl RM rozšířen v 53,2 %, RL v 31,2 %, RI v 57,1 % a RS v 57,1%. Pokud jsme zohlednili rozdílné normy pro muže a ženy byl RM rozšířen v 55,2 %, RL v 33,8 %, RI v 57,1 % a RS v 59,1%. S těmito zohledněnými normami jsme pracovali dále. Pro přehlednost jsou výsledky shrnuty v tabulce 18 a názorně porovnány v grafu 4.

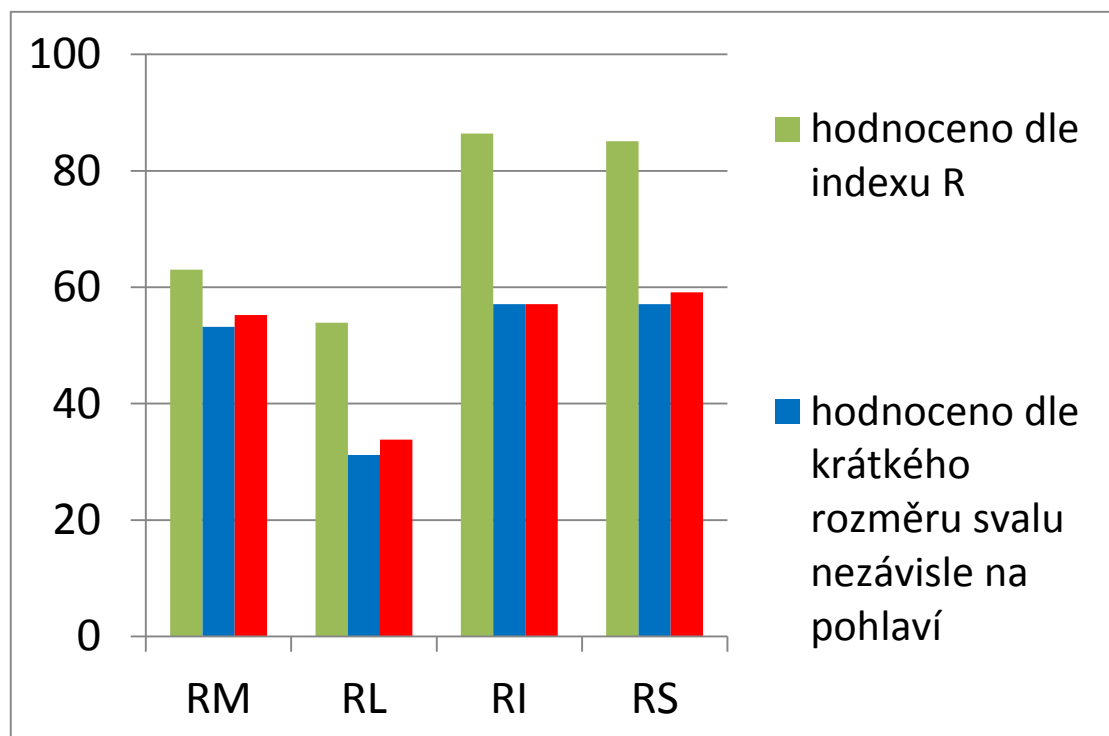
Graf 3. Spearmanova korelační analýza prokázala středně silnou pozitivní korelaci mezi součtem krátkých průměrů všech přímých okohybných svalů a stupněm exoftalmu ($r = 0,559$)



Tabulka 18. Rozšíření jednotlivých okohybných svalů v procentech ve srovnání s normativními hodnotami – při použití indexu R (Aydin *et al.* 2003) a s normami pro kratší rozměr svalů bez zohlednění pohlaví i při zohlednění pohlaví (Özgen *et al.* 2000)

		dle indexu R	Dle kratšího rozměru bez zohlednění pohlaví	Dle kratšího rozměru při zohlednění pohlaví
Vnitřní přímý sval	(RM)	63,0 %	53,2 %	55,2 %
Zevní přímý sval	(RL)	53,9 %	31,2 %	33,8 %
Dolní přímý sval	(RI)	86,4 %	57,1 %	57,1 %
Horní svalová skupina	(RS)	85,1 %	57,1 %	59,1 %

Graf 4. Srovnání procentuálního rozšíření jednotlivých okohybných svalů při použití rozdílných normativních hodnot – při použití indexu *R* (Aydin *et al.* 2003) a norem pro kratší rozměr svalů bez zohlednění pohlaví i při zohlednění pohlaví (Özgen *et al.* 2000)



RM – vnitřní přímý sval, RL – zevní přímý sval, RI – dolní přímý sval, RS – horní přímý sval

Při podrobnější analýze jsme zjistili, že v 14,9 % (23 orbit) nebyl postižen ani jeden sval, ve 26,6 % (41 orbit) byl postižen jen jeden sval, v 18,2 % (28 orbit) byly postiženy dva svaly, v 18,8 % (29 orbit) tři svaly a v 21,4 % (33 orbit) všechny čtyři svaly, detaily jsou uvedeny v tabulce 19.

Tabulka 19. Počet orbit s různým počtem rozšířených okohybných svalů (vyjádřeno i v procentech)

	Žádný sval	Jeden sval	Dva svaly	Tři svaly	Čtyři svaly
Pravá orbita (n = 77)	11 (14,3 %)	23 (29,9 %)	13 (16,9 %)	12 (15,6 %)	18 (23,4 %)
Levá orbita (n = 77)	12 (15,6 %)	18 (23,4 %)	15 (19,5%)	17 (22,1 %)	15 (19,5 %)
Obě orbity (n = 154)	23 (14,9 %)	41 (26,6 %)	28 (18,2 %)	29 (18,8 %)	33 (21,4%)

Pokud byl rozšířen jen jeden sval, nejčastěji se jednalo o RS (48,8 %), dále RI (31,7 %) nebo RM (19,5 %), RL nebyl izolovaně postižen ani v jednom případě. Při postižení dvou okohybných svalů byl RS rozšířen v 64,3 %, RI i RM v 60,7 % a RL v 14,3 %. Při postižení tří okohybných svalů byl nejčastěji rozšířen RM (93,1 %), pak RI (86,2 %), RS (69 %) a RL (51,7 %).

Izolované postižení vertikálních okohybných svalů (RI a RS) aspoň na jednom oku bez současného postižení horizontálních okohybných svalů (RM a RL) jsme zaznamenali u 17 pacientů (22,1 %). U 4 pacientů byl izolovaně postižen RI, u 7 pacientů RS a u 6 pacientů RI a RS současně.

6.2 Vyhodnocení korelace mezi výsledky měření získanými pomocí MRI a UZ

Pro zhodnocení korelace mezi hodnotami maximální šíře horizontálních přímých okohybných svalů (kratších rozměrů) získaných pomocí MRI a ultrasonograficky jsme vyhodnotili celkem 180 orbit. Hodnoty mediánu a prvního a třetího kvartilu rozměru RM a RL naměřeného pomocí UZ byly pro RM = 6,06 (5,30–6,90) mm a pro RL = 4,50 (4,10–5,10) mm. Hodnoty naměřené pomocí MRI byly pro RM = 5,50 (4,27–6,57) mm a pro RL = 4,01 (3,45–4,96) mm. Detaily jsou uvedeny v tabulce 20. Hodnoty mediánu šíře RM a RL v jednotlivých podskupinách jsou uvedeny v tabulce 21.

Tabulka 20. Hodnoty šíře horizontálních okohybných svalů měřené pomocí UZ a MRI (uvedeno v mm)

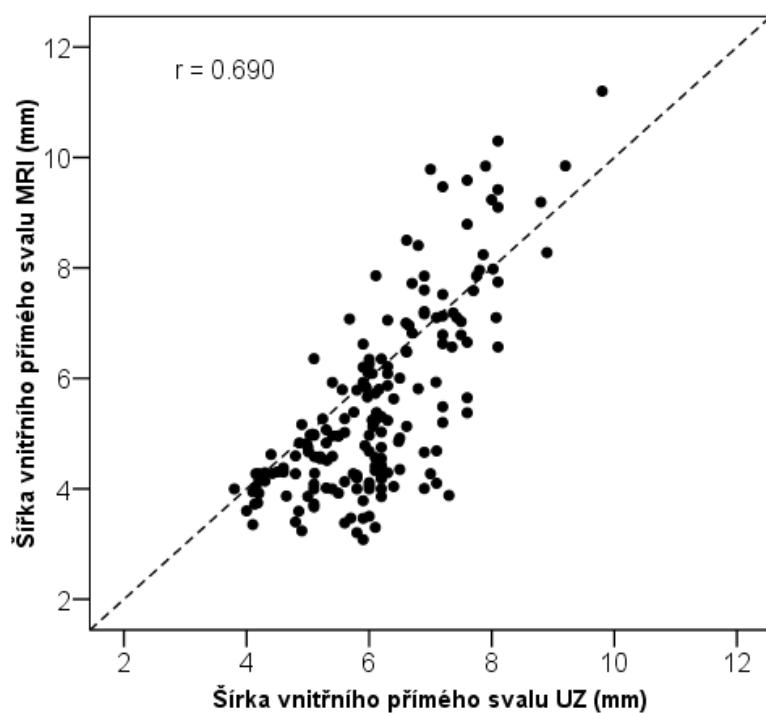
	průměr ± SD	medián	min. – max.
Vnitřní přímý sval (UZ)	6,12 ± 1,13	6,06	3,80 – 9,80
Zevní přímý sval (MRI)	5,52 ± 1,70	5,00	3,08 – 11,20
Dolní přímý sval (UZ)	4,60 ± 0,83	4,50	2,80 – 8,10
Horní svalová skupina (MRI)	4,28 ± 1,19	4,01	2,22 – 8,90

Tabulka 21. Hodnoty mediánu šíře horizontálních okohybných svalů měřené pomocí UZ a MRI v jednotlivých podskupinách (uvedeno v mm)

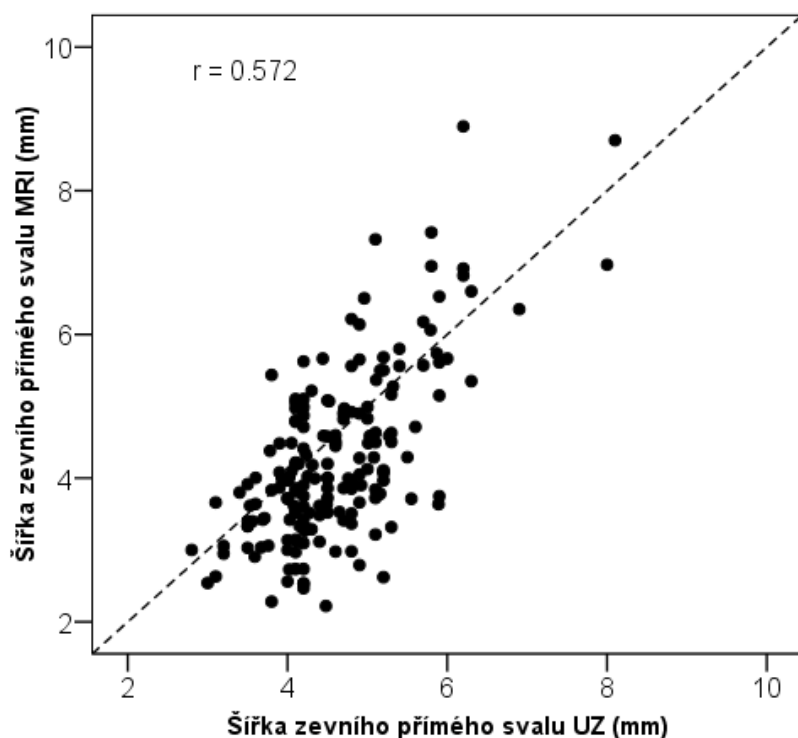
	Vnitřní přímý sval (UZ)	Vnitřní přímý sval (MRI)	Zevní přímý sval (UZ)	Zevní přímý sval (MRI)
Celý soubor	6,06	5,00	4,50	4,01
Aktivní fáze EO	6,06	5,24	4,50	4,15
Inaktivní fáze EO	6,05	4,67	4,47	3,89
Hertel < 18 mm	5,24	4,51	4,20	3,72
Hertel = 18–22 mm	5,68	4,85	4,20	3,92
Hertel > 22 mm	6,50	5,76	4,90	4,41

Při hodnocení celého souboru byla zjištěna středně silná pozitivní korelace mezi hodnotami šíře horizontálních okohybných svalů získanými na MRI a pomocí UZ. Spearmanův korelační koeficient pro vnitřní přímý sval byl $r = 0,690$ (graf 5), pro zevní přímý sval $r = 0,572$ (graf 6).

Graf 5. Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro vnitřní přímý sval v celém souboru ($n = 180$, $r = 0,690$, Spearmanova korelační analýza)

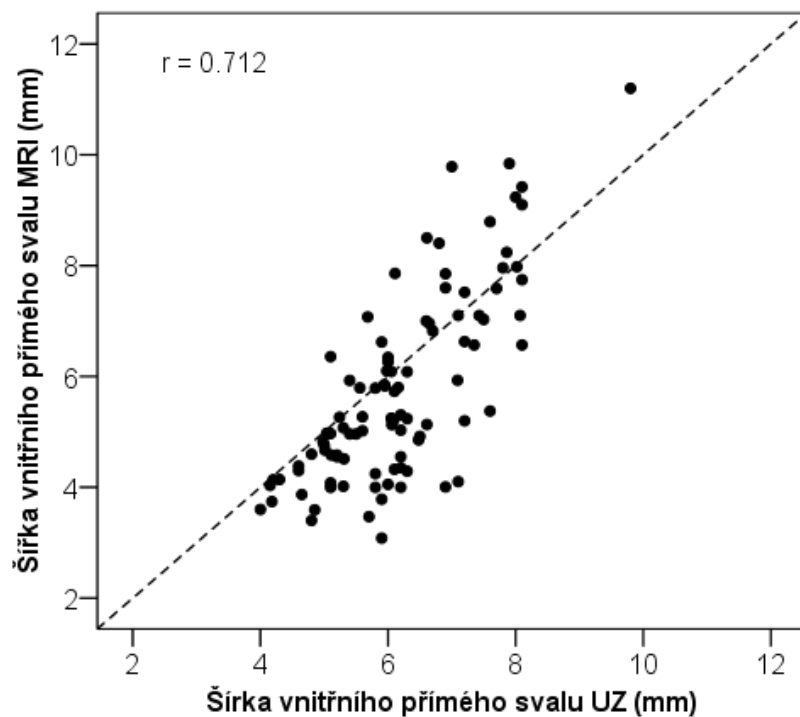


Graf 6. Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro zevní přímý sval v celém souboru ($n = 180$, $r = 0,572$, Spearmanova korelační analýza)

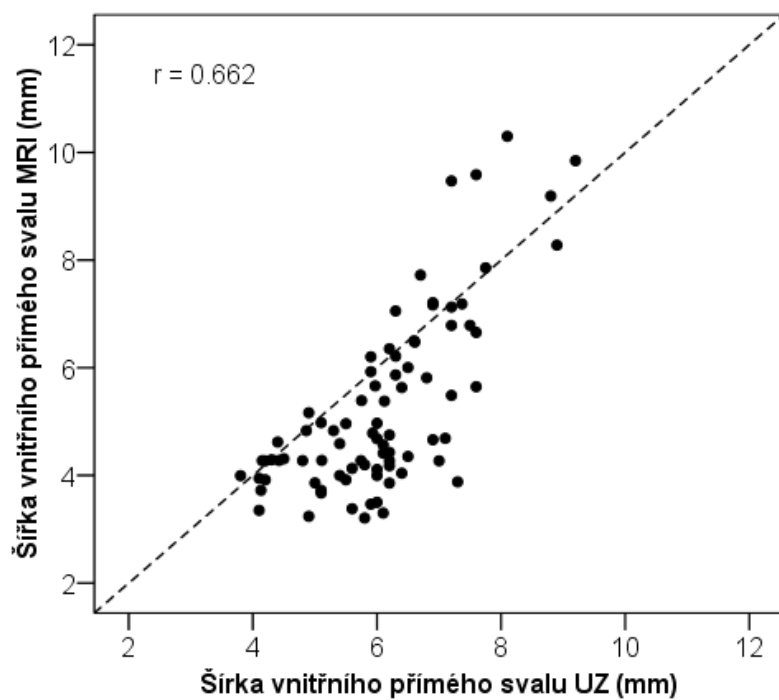


Při vyhodnocení podskupiny v aktivní fázi EO ($n = 98$) byl korelační koeficient pro vnitřní přímý sval $r = 0,712$ a pro zevní přímý sval $r = 0,678$, pro podskupinu v inaktivní fázi EO ($n = 82$) pro vnitřní přímý sval $r = 0,662$ a pro zevní přímý sval $r = 0,433$ (grafy 7-10). Přestože byly korelační koeficienty pro oba horizontální přímé okohybné svaly vyšší v aktivní fázi onemocnění ve srovnání s inaktivní, statisticky signifikantně vyšší závislost ($p = 0,019$) byla zjištěna jen pro zevní přímý sval.

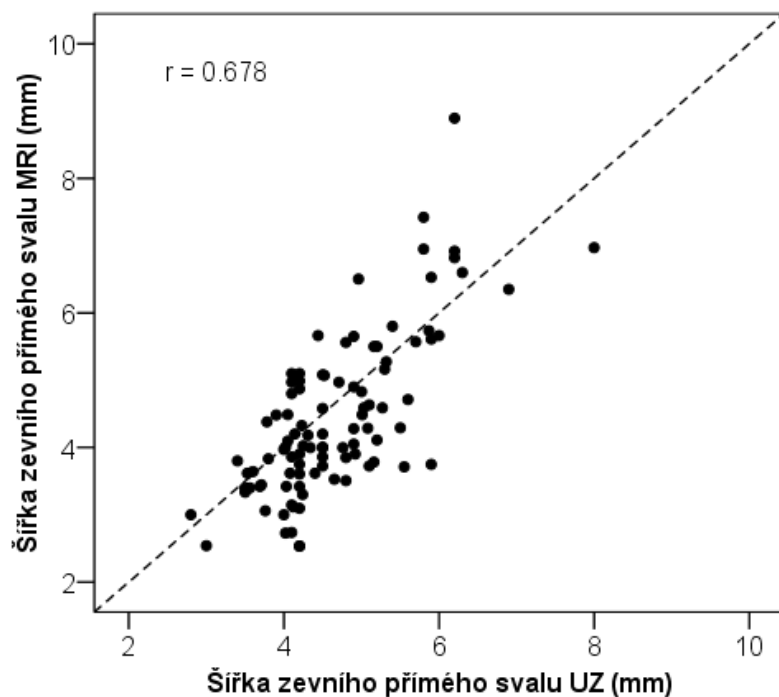
Graf 7. Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro vnitřní přímý sval v podskupině v aktivní fázi EO ($n = 98$, $r = 0,712$, Spearmanova korelační analýza)



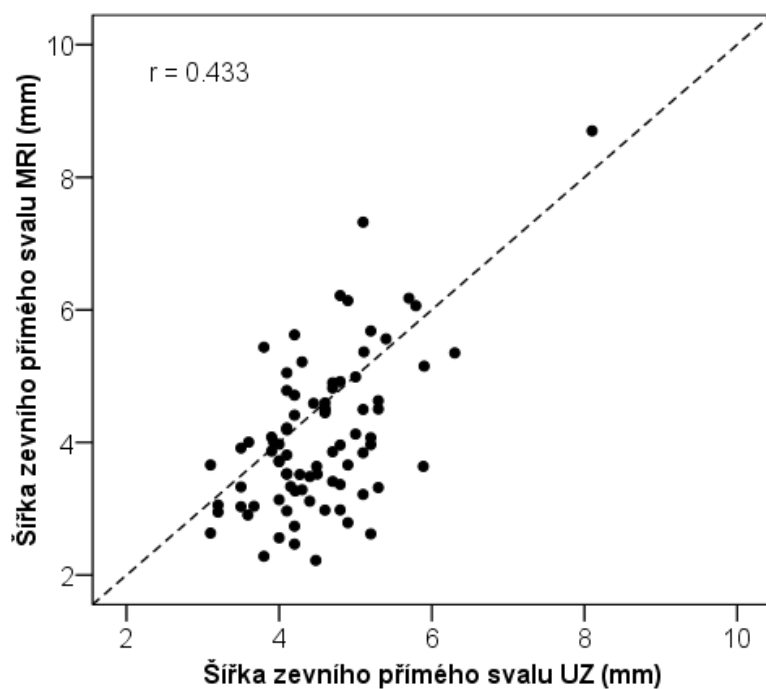
Graf 8. Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro vnitřní přímý sval v podskupině v inaktivní fázi EO ($n = 82$, $r = 0,662$, Spearmanova korelační analýza)



Graf 9. Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro zevní přímý sval v podskupině v aktivní fázi EO ($n = 98$, $r = 0,678$, Spearmanova korelační analýza)

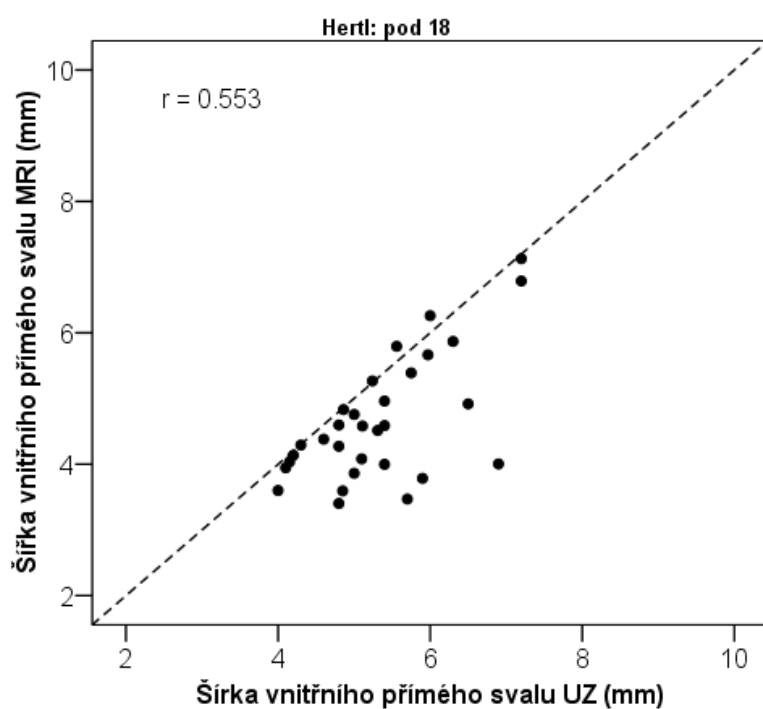


Graf 10. Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro zevní přímý sval v podskupině v inaktivní fázi EO ($n = 82$, $r = 0,433$, Spearmanova korelační analýza)

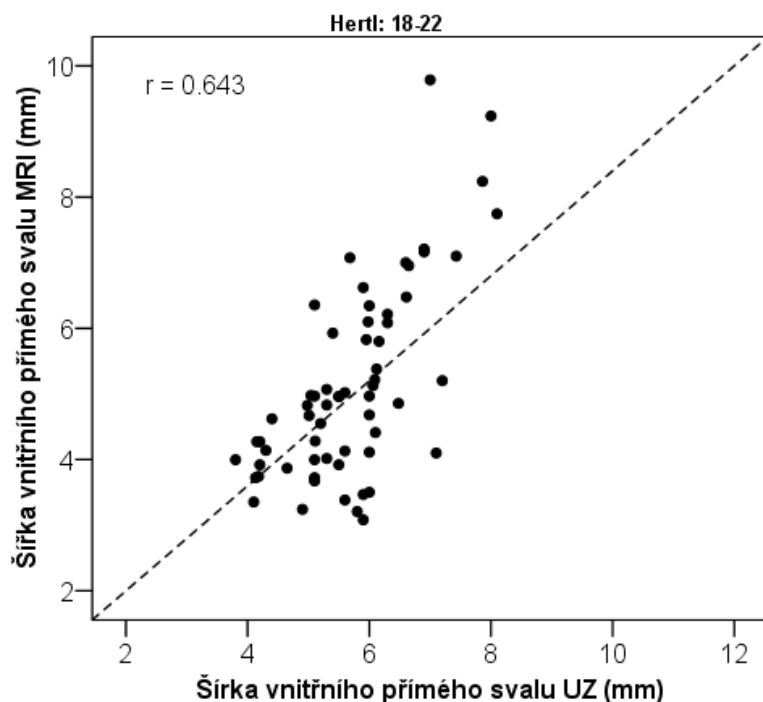


Dále jsme hodnotili míru korelace mezi hodnotami získanými pomocí UZ a MRI v závislosti na stupni exoftalmu. Pro vnitřní přímý sval se korelace zvyšovala s rostoucí hodnotou exoftalmu ($r = 0,553; 0,643; 0,687$), podrobnosti jsou uvedeny v grafech 11, 12 a 13. Tento trend jsme však nezaznamenali pro zevní přímý sval ($r = 0,552; 0,442; 0,561$), podrobnosti jsou uvedeny v grafech 14, 15 a 16.

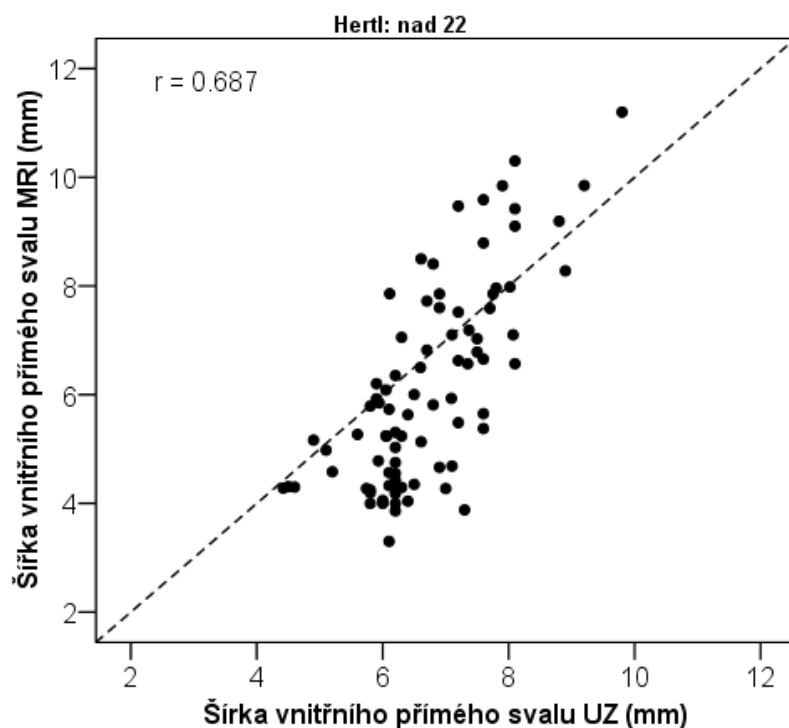
Graf 11. Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro vnitřní přímý sval v podskupině s hodnotami exoftalmu < 18 mm ($n = 31$, $r = 0,553$, Spearmanova korelační analýza)



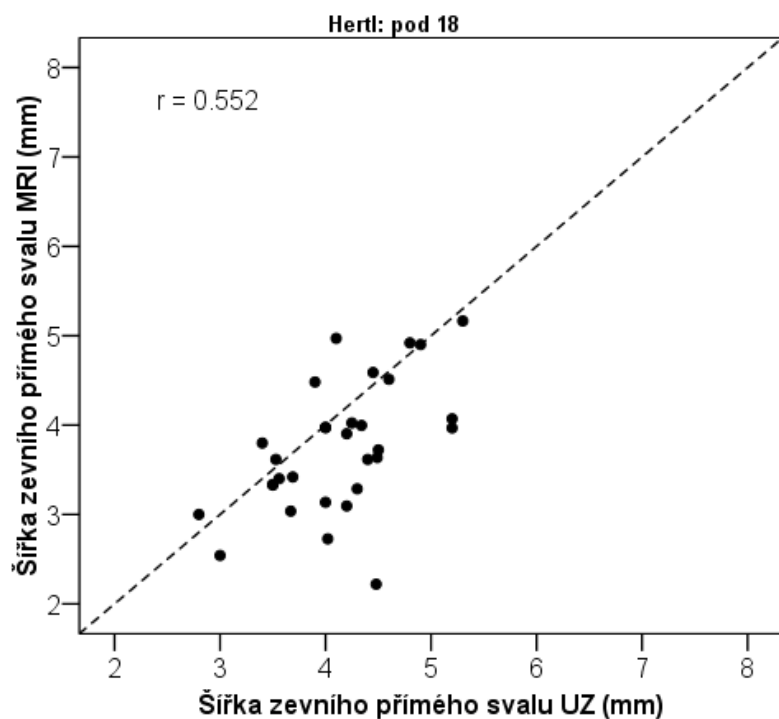
Graf 12. Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro vnitřní přímý sval v podskupině s hodnotami exoftalmu 18 – 21 mm ($n = 63$, $r = 0,643$, Spearmanova korelační analýza)



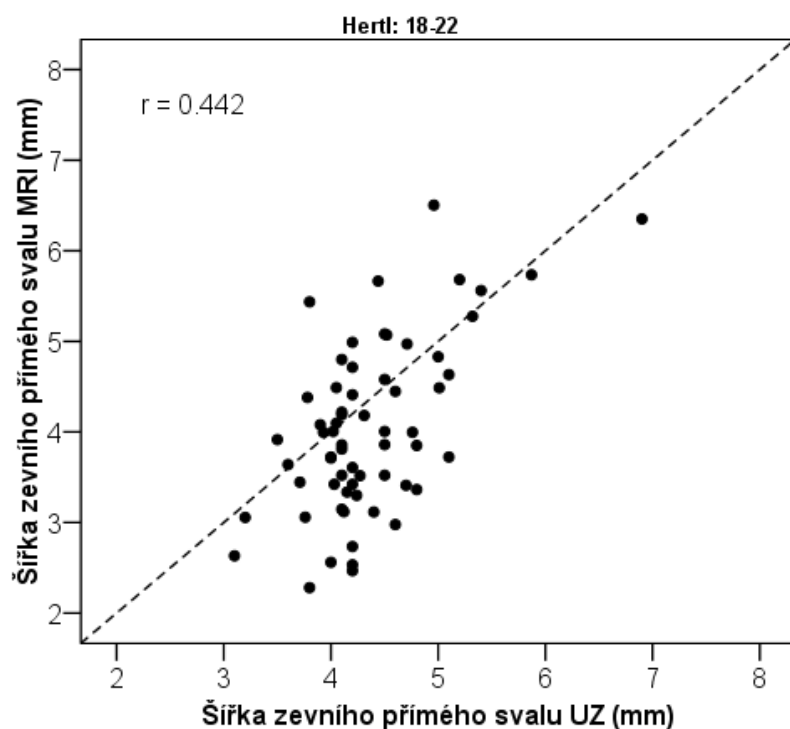
Graf 13. Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro vnitřní přímý sval v podskupině s hodnotami exoftalmu > 22 mm ($n = 86$, $r = 0,687$, Spearmanova korelační analýza)



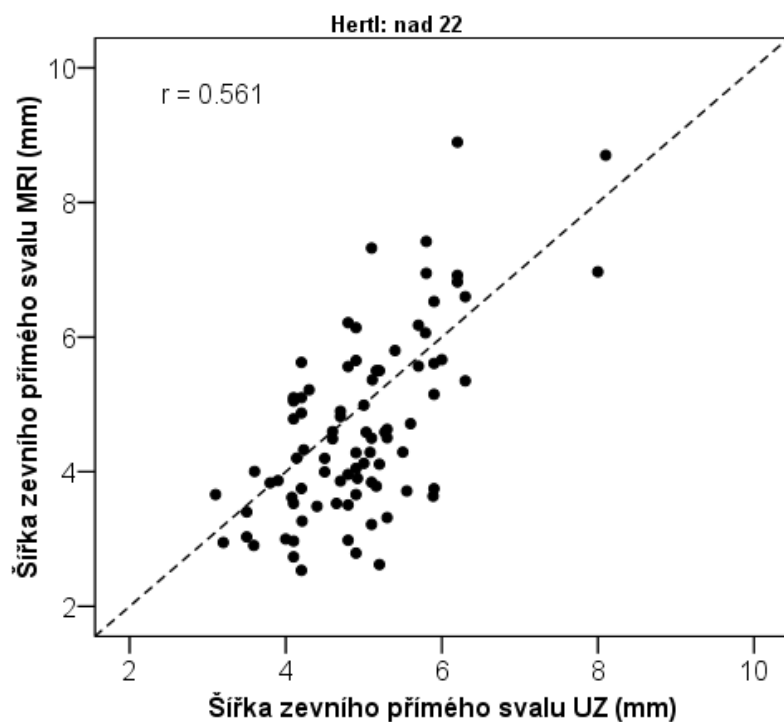
Graf 14. Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro zevní přímý sval v podskupině s hodnotami exoftalmu < 18 mm (n = 31, r = 0,552, Spearmanova korelační analýza)



Graf 15. Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro zevní přímý sval v podskupině s hodnotami exoftalmu 18 – 21 mm (n = 63, r = 0,442, Spearmanova korelační analýza)

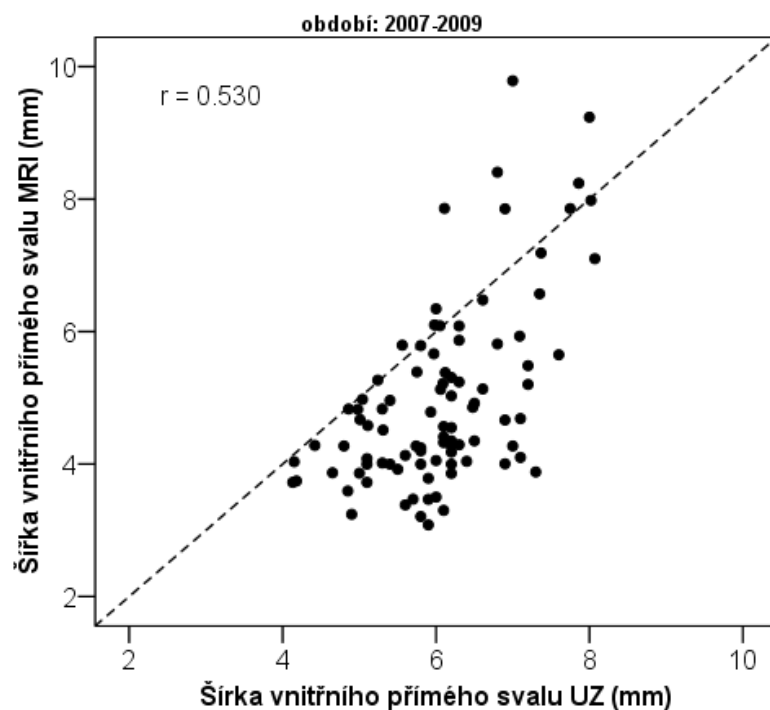


Graf 16. Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro zevní přímý sval v podskupině s hodnotami exoftalmu > 22 mm (n = 86, r = 0,561, Spearmanova korelační analýza)

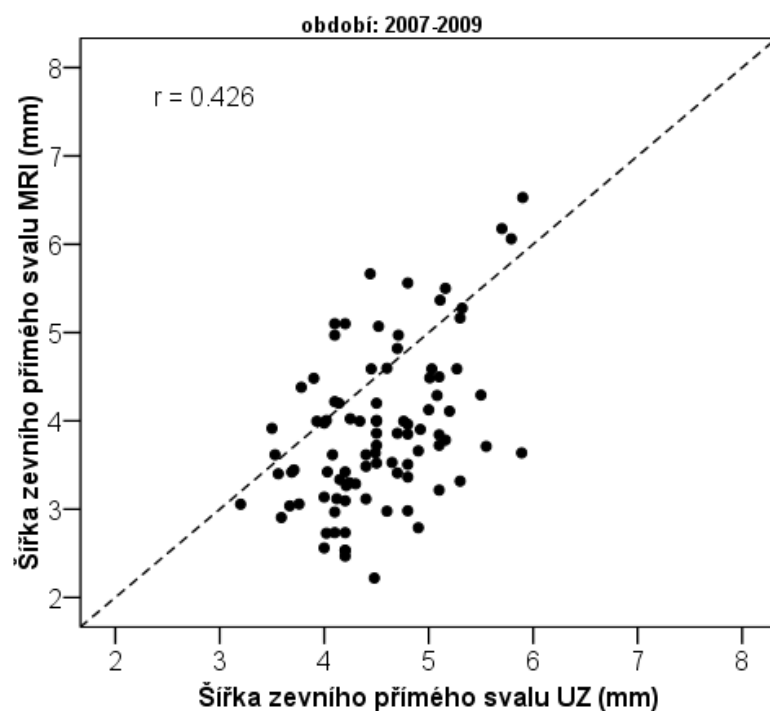


Dále jsme rozdělili časové období, během kterého probíhala studie, na dva časové úseky (2007–2009 a 2010–2012) a porovnali vzájemně korelační koeficienty. Pro vnitřní i zevní přímý sval jsme zjistili signifikantně vyšší korelaci pro období 2010–2012 ($p < 0,0001$; $p = 0,0008$). Korelační koeficienty pro období 2007–2010 byly pro vnitřní přímý sval $r = 0,530$ (graf 17) a pro zevní přímý sval $r = 0,426$ (graf 18). Pro časové období 2010–2012 byly korelační koeficienty pro vnitřní přímý sval $r = 0,878$ (graf 19) a pro zevní přímý sval $r = 0,751$ (graf 20).

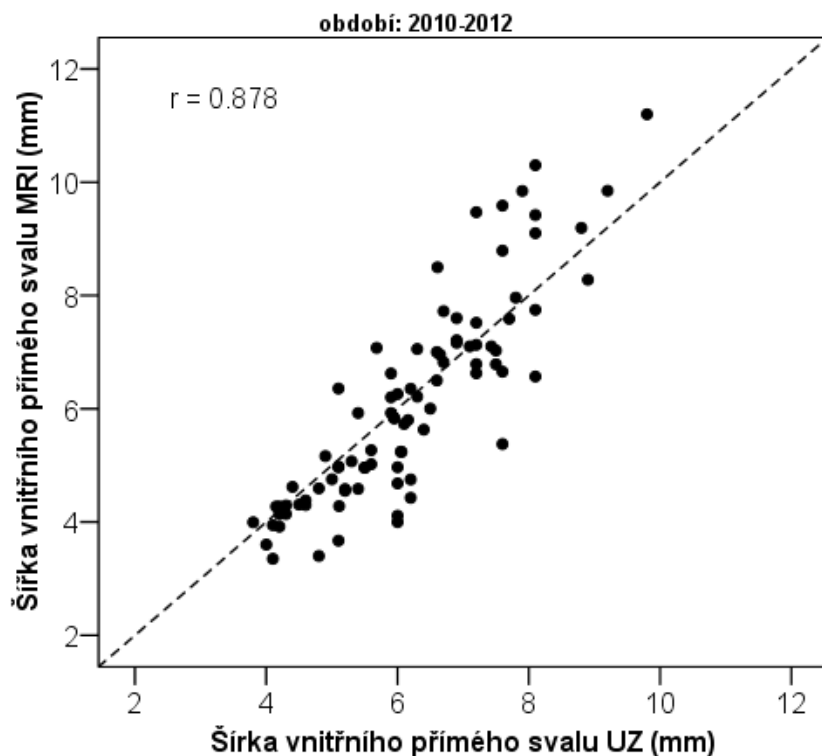
Graf 17. Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro vnitřní přímý sval pro časové období 2007-2009 ($n = 92$, $r = 0,530$, Spearmanova korelační analýza)



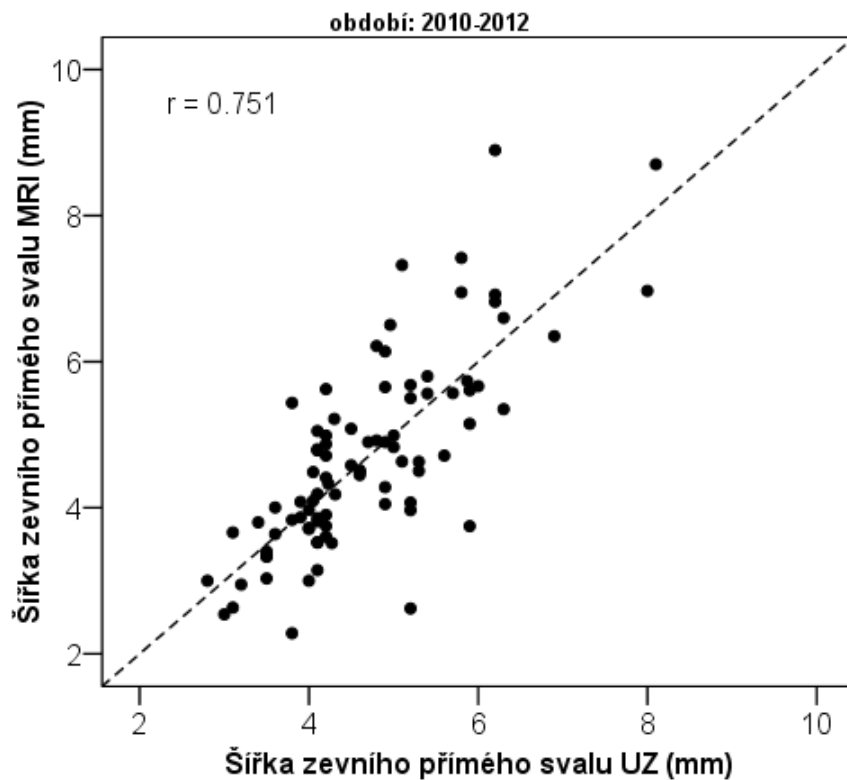
Graf 18. Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro zevní přímý sval pro časové období 2007-2009 ($n = 92$, $r = 0,426$, Spearmanova korelační analýza)



Graf 19. Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro vnitřní přímý sval pro časové období 2010-2012 (n = 88, $r = 0,878$, Spearmanova korelační analýza)



Graf 20. Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro zevní přímý sval pro časové období 2010-2012 (n = 88, $r = 0,751$, Spearmanova korelační analýza)



Korelační koeficienty mezi hodnotami získanými pomocí UZ a MRI pro celý soubor a pro jednotlivé podskupiny jsou pro přehlednost shrnuty v tabulce 22.

Tabulka 22. Spearmanovy korelační koeficienty mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro vnitřní a zevní přímý sval v celém souboru a v jednotlivých podskupinách

	Počet vyšetřených orbit	Korelační koeficient pro vnitřní přímý sval	Korelační koeficient pro zevní přímý sval
Celý soubor	180	0,690	0,572
Aktivní fáze EO	98	0,712	0,687
Inaktivní fáze EO	82	0,662	0,433
Exoftalmus < 18 mm	31	0,553	0,552
Exoftalmus 18–22 mm	63	0,643	0,442
Exoftalmus > 22 mm	86	0,687	0,561
Časové období 2007–2009	92	0,530	0,426
Časové období 2010–2012	88	0,878	0,751

7. Diskuze

Rozšíření okohybných svalů u pacientů s EO je jednou z důležitých známek tohoto závažného onemocnění. Průběh EO i vlastní postižení okohybných svalů je charakterizováno několika fázemi, jak již bylo zmíněno dříve. V akutní fázi onemocnění dochází k zánětlivé infiltraci a otoku měkkých orbitálních tkání, včetně okohybných svalů. V důsledku zánětlivého edému ve svalu pak dochází k omezení jeho funkce a k poruše jeho relaxační schopnosti. V této fázi onemocnění je při dostatečně agresivní terapii možno stav zvrátit. V další fázi EO dochází postupně k fibróze ve svalech. V terminálním stadiu EO pak mohou být svaly změněny až v tuhé fibrózní pruhy se ztrátou aktivní i pasivní hybnosti. Postupné jizvení svalů vede až k deviaci oka. S odstupem je nutné v těchto případech stav často řešit operací restriktivního strabismu. Sledování klinického obrazu a současně hodnocení nálezu na okohybných svalech pomocí zobrazovacích metod je tedy základním postupem ke stanovení správné diagnózy, pomáhá rozhodnout o indikaci podání celkové terapie a sledování jejího efektu a umožňuje rozhodnout o správném načasování operace restriktivního strabismu.

Okohybné svaly u zdravých jedinců jsou na příčném řezu charakteristické svým elipsoidním tvarem. Lze tedy měřit jak jejich kratší, tak delší průměr. U pacientů s EO dochází v důsledku lymfocytární infiltrace a ukládání mukopolysacharidů k jejich „zakulacení“ – tedy zvětšení jejich kratšího průměru. Při hodnocení šíře okohybných svalů a jejich možného postižení při EO je tedy hodnocen jejich kratší průměr. Normy pro šíři okohybných svalů u zdravých jedinců dostupné v literatuře se mírně liší dle použité zobrazovací metody a autora (Byrne *et al.* 1991, Lee *et al.* 2001, Özgen *et al.* 1998 a 2000). Lee *et al.* (2001) se domnívá, že rozdíly v průměru okohybných svalů v různých studiích mohou být způsobeny i rozdíly etnickými, socioekonomickými a nutričními. Normativní hodnoty šíře okohybných svalů pro různé zobrazovací metody jsou uvedeny v tabulce 23.

Tabulka 23. Fyziologické hodnoty pro šíři přímých okohybných svalů v mm (dle různých autorů a použitých zobrazovacích metod)

Autor	Zobrazovací metoda	RM	RL	RI	RS
Byrne <i>et al.</i> (1991)	UZ	2,3 – 4,7	2,2 – 3,8	1,6 – 3,6	3,9 – 6,8
Özgen <i>et al.</i> (1998)	CT	3,3 – 5,5	1,7 – 4,8	3,2 – 6,5	3,2 – 6,1
Özgen <i>et al.</i> (2000)	MRI	3,2 – 4,9	2,6 – 4,8	3,1 – 5,6	3,7 – 6,0

RM – vnitřní přímý sval, RL – zevní přímý sval, RI – dolní přímý sval, RS – horní svalový komplex

Řada studií také upozornila na možný vliv pohlaví a věku na výsledné normativní hodnoty (Aydin *et al.* 2003, Lee *et al.* 2001, Özgen *et al.* 1998). Z tohoto důvodu zavedl Aydin *et al.* (2003) index *R* (poměr krátkého a dlouhého průměru svalu na příčném řezu) pro hodnocení postižení okohybných svalů při EO. Ve své studii prokázal, že tento index není závislý na věku ani na pohlaví. Dále potvrdil, že při EO dochází k většímu rozšíření okohybných svalů ve směru jejich kratšího průměru, tedy ke zvýšení hodnoty indexu *R*. Tento index se však zatím v běžné praxi při hodnocení postižení okohybných svalů při EO používá sporadicky.

Pro účely naší studie jsme použili normativní hodnoty pro šíři okohybných svalů pro MRI dle Ozgena *et al.* (2000) a zohlednili jsme i pohlaví pacientů. V našem souboru byl nejméně často postižený RL, což je v souladu se světovou literaturou. Překvapivě jsme však zaznamenali, že nejčastěji rozšířeným svalem byl RS, v těsném závěsu pak RI a RM. Také při použití indexu *R* jako normativní hodnoty pro postižení okohybných svalů (Aydin *et al.* 2003) byl téměř stejně často postižen RI a RS, následně pak RM a nejméně často opět RL. Procentuálně bylo při použití tohoto indexu postižení všech okohybných svalů četnější. Také Aydin *et al.* (2003) ve své studii zaznamenal u 7,5 % z 80 orbit pacientů s EO zvýšený index *R*, přestože byl krátký průměr svalu v mezích normy. V naší studii jsme s tímto indexem dále nepracovali. Dle našeho názoru je jeho přínos pro praxi nutno ještě v dalších studiích ověřit.

Dle literatury patří mezi nejčastěji postižené svaly RI a RM (Otradovec 1986, Murakami 2001). První klinickou známkou postižení těchto okohybných svalů je porucha elevace (nejprve jen v abdukci), v terminálním stadiu pak až hypotropie bulbu (při postižení RI) či stočení oka do konvergence (postižení RM). Méně často pak bývá postižen RS a RL. Byl popsán i případ izolovaného postižení zevního přímého svalu (Erdumus *et al.* 2011) a několik případů postižení horního šikmého svalu (Thacker *et al.* 2005). V naší klinické praxi jsme pacienty s rozšířeným horním šikmým svalem také zaznamenali. V naší studii jsme však horní šikmý sval ani dolní šikmý sval na MRI skenech nehodnotili. Izolované postižení přímého zevního svalu jsme v našem souboru nezjistili.

Hodnocení frekvence postižení svalů při EO vychází často z klinických pozorování. V tomto případě je udáván jako nejčastěji postižený sval RI a RM. Při vyhodnocování nálezů na zobrazovacích metodách u pacientů s EO však byly publikovány i odlišné výsledky. Byrne *et al.* (2002) udává, že sonograficky jsou u pacientů s EO nejčastěji prokazatelné změny v oblasti horní svalové skupiny. V našem souboru jsme pomocí MRI zaznamenali obdobné výsledky. Nelze jednoznačně vyloučit, že časté postižení RS v našem souboru mohlo být způsobeno chybou měření, protože právě tato horní skupina se nejhůře ohraničuje. Na druhé straně, také Szucs-Farkas *et al.* (2002) ve své studii pomocí MRI zjistili, že ve skupině pacientů s EO byly nejširšími svaly RI a RS, teprve pak RM. Je tedy možné, že vývoj a používání přesnějších zobrazovacích metod umožnilo i lepší rozlišení horní svalové skupiny a přesnější verifikaci jejího postižení. Dle pozorování z klinické praxe může být dle našeho názoru postižení horní svalové skupiny často přehlédnuto také z toho důvodu, že i relativně výrazné rozšíření RS nemusí vést k omezení motility (deprese) bulbu. Naopak i relativně mírné rozšíření RI již může vést k omezení elevace. Toto naše klinické pozorování je v souladu se studií Lennerstranda *et al.* (2007) a Adamse *et al.* (2009), kteří zjistili, že funkce svalu či subjektivně vnímaná diplopie nekoreluje se sonografickým nálezem na okohybných svalech ani s objemy svalů naměřených pomocí MRI.

Naše podrobnější analýza pak potvrdila pozorování Murakamiho *et al.* (2001), který hodnotil frekvenci rozšíření okohybných svalů při EO na CT u velkého souboru pacientů s tyreopatií. V této studii poukázal mimo jiné na zajímavou skutečnost, že u pacientů s pouze jedním rozšířeným svalem šlo nejčastěji o RI či RS, zatímco RM byl izolovaně rozšířen jen v malém procentu případů. U pacientů s více rozšířenými svaly byl

pak nejčastěji rozšířen právě RM, teprve pak RI. Přesně stejné výsledky jsme zaznamenali i v naší studii. Tento zajímavý jev zatím nebyl dle našich vědomostí nijak objasněn.

V několika publikovaných studiích se potvrdilo, že šíře okohybných svalů u pacientů s EO narůstá současně se závažností onemocnění (Wilinsky *et al.* 1984) a zvyšující se hodnotou exoftalmu (Fledelius *et al.* 2003, Imbrasienne *et al.* 2010). Také v naší studii jsme zaznamenali podobné výsledky. Potvrdili jsme, že součet krátkých průměrů okohybných svalů (při hodnocení na MRI skenech) koreluje s hodnotami exoftalmu. Z jednotlivých přímých okohybných svalů se stupněm exoftalmu v naší studii překvapivě nejsilněji korelovala šíře RS. Tento výsledek by potvrzoval výsledky studie Hudsona *et al.* (1991), který zjistil, že u pacientů s jen mírně rozšířenými okohybnými svaly koreloval se stupněm exoftalmu jen objem horního přímého svalu. Předpokládal, že právě rozšíření horního přímého svalu může způsobit zhoršení venózního odtoku z orbity, kongesci a zvětšení objemu orbitálního tuku a tím způsobit exoftalmus.

Navzdory těmto výsledkům, které potvrdily, že tíže postižení okohybných svalů koreluje s tíží exoftalmu, nesmíme zapomínat na fakt známý z klinické praxe (Fledelius *et al.* 2003), že vzácně se mohou vyskytnout i těžké formy EO, kde jsou hodnoty exoftalmu a/nebo hodnoty šíře okohybných svalů v mezích normy.

Měření šíře okohybných svalů je jedním ze základních parametrů při stanovování dignózy EO a následné sledování pacientů. Přesnost měření při využití rozdílných zobrazovacích metod byla předmětem řady studií. Demmer *et al.* (1994) srovnávali získané hodnoty maximální šíře okohybných svalů změřené pomocí standardizované echografie a MRI u zdravých jedinců (39 orbit). Zjistili, že průměrné hodnoty pro každý přímý sval byly obdobné při použití UZ i MRI. Nicméně větší variabilita byla prokázána ve výsledcích získaných pomocí UZ. Možných vysvětlení pro tento fakt je hned několik. Sonografické měření maximální šíře okohybného svalu je závislé na poloze sondy. Ne vždy lze dosáhnout toho, aby ultrazvukové vlny dopadaly zcela kolmo na vyšetřovaný sval v místě jeho nejširšího průměru. Okohybný sval má tvar spíše oválný než kulatý, je tedy třeba dávat pozor na postavení značky sondy. Při vyšetřování okohybných svalů u pacientů s EO je situace ještě obtížnější. Vlavinich *et al.* (2011) porovnával výsledky šíře okohybných svalů zjištěnou pomocí UZ a MRI u 19 pacientů s EO a zjistil jen slabou korelaci. Pozitivní korelaci zjistil jen pro vnitřní přímý sval levého oka. Lennerstrand *et al.* (2007) porovnával objem svalů měřený na MRI a šíři svalů měřenou pomocí UZ u 32

pacientů v různých stadiích EO a zjistil pouze slabou korelaci. Nagy *et al.* (2000) vyšetřil 43 pacientů s EO a diplopií pomocí UZ i MRI a nepotvrdil korelaci v šíři okohybných svalů zjištěné pomocí těchto dvou metod. Všechny tyto studie porovnávaly hodnoty pro všechny čtyři přímé okohybné svaly.

V naší studii jsme zjistili středně silnou pozitivní korelaci mezi hodnotami šíře horizontálních okohybných svalů zjištěnými pomocí UZ a MRI. Mimo jiné jsme však také zaznamenali tendenci nadhodnocovat šíři okohybných svalů při použití UZ ve srovnání s MRI. Důvodem může být skutečnost, že postavení sondy zřejmě nebylo vždy zcela ideální a sval byl měřen na svém šikmém průřezu, nikoliv kolmo na svůj průběh. Na druhé straně, pokud byly svaly výrazně rozšířené, hodnoty získané pomocí UZ byly nižší než hodnoty naměřené na MRI (graf 5 a 6). Domníváme se, že hlavním důvodem je fakt, že k maximálnímu rozšíření okohybných svalů dochází v pokročilých případech onemocnění zejména v zadních 2/3 svalu, tedy v posteriorní části orbity. Tato oblast je dobře přehledná na MRI skenech. Naopak zobrazení pomocí UZ zde má své limity.

V naší studii jsme hodnotili a vyšetřovali pomocí UZ pouze horizontální okohybné svaly. Vyšetření vertikálních okohybných svalů jsme do studie nezahrnuli z několika důvodů. Odlišení horního přímého svalu a zvedače horního víčka je sonograficky obtížné. Z tohoto důvodu jsou ve většině publikovaných studií tyto dva svaly měřeny dohromady jako horní svalová skupina. Variabilita ve výsledcích měření je v těchto případech vysoká při použití UZ i MRI (Bijlsma *et al.* 2006). Vyšetření dolního přímého svalu pomocí UZ je zase často obtížné v důsledku anatomické konfigurace orbity (výrazně vystupující nadočnicový oblouk). Vzhledem k těmto skutečnostem jsou v současné době v běžné klinické praxi u pacientů s EO rutinně vyšetřovány pouze horizontální okohybné svaly za použití zobrazení B (Fledelius *et al.* 2003). Dle výsledků naší studie by však tímto postupem u 17 pacientů (22,1 %) bylo postižení okohybných svalů přehlédnuto. U těchto pacientů byly postiženy jen vertikální okohybné svaly. Tohoto faktu si musíme být vědomi zejména při prvním vyšetření pacienta s podezřením na EO. Pouze vyšetření horizontálních okohybných svalů diagnózu EO nemůže vyloučit. Na izolované postižení vertikálních okohybných svalů musíme myslet zejména při klinickém nálezů omezení elevace a pacientem udávané intermitentní diplopii. V těchto případech je dle našeho názoru vždy na místě zvážit další zobrazovací metodu (CT, MRI).

Postavení sondy při vyšetření okohybných svalů je nesmírně důležité. Examinátor se snaží docílit toho, aby ultrazvukové vlny dopadaly kolmo na povrch vyšetřovaného svalu. Anatomická konfigurace orbity může být někdy překážkou (velký nos, výrazný nadočnicový oblouk, hluboké orbity) a snížit přesnost vyšetření. Zdálo by se tedy, že čím větší exoftalmus, tím jsou okohybné svaly lépe přístupné vyšetření. V naší studii jsme však nezaznamenali signifikantní rozdíl v korelačních koeficientech v závislosti na tíži exoftalmu.

Pro léčbu EO je nesmírně důležité odlišení aktivní a inaktivní fáze onemocnění. MRI i UZ zde mají svůj význam. Řada studií se zabývala přínosem MRI pro diagnostiku edému ve svalech, tedy k verifikaci aktivní fáze onemocnění (Jiang *et al.* 2012, Kirsch *et al.* 2010, Mayer *et al.* 2005, Tachibana *et al.* 2010). Sonograficky svaly v průběhu onemocnění zvyšují svou reflektivitu a získávají heterogenní strukturu. Ve fibrózní fázi onemocnění se pak stávají obtížně zobrazitelné vůči orbitální tkáni a měření jejich šířky se stává obtížné. Výsledky naší studie tuto praktickou zkušenost potvrdily. Při srovnání korelačních koeficientů v aktivní a inaktivní fázi onemocnění, byla vyšší korelace potvrzena pro aktivní fázi EO (statisticky signifikantní nárůst byl však potvrzen jen pro zevní přímý sval). Potvrdili jsme tedy předpoklad, že v inaktivní fázi onemocnění (při fibróze svalů) je UZ měření šířky okohybných svalů obtížnější.

Je známým faktem, že ultrazvukové vyšetření je zatíženo značnou subjektivní chybou a reprodukovatelnost výsledků mezi více examinátory je značně variabilní (Prummel *et al.* 1993). Z tohoto důvodu provedl všechna UZ měření jediný examinátor. Všechna MRI vyšetření byla sice provedena v těsné návaznosti na UZ vyšetření, nicméně vyhodnocení pro účely naší studie provedl jeden examinátor během tří týdnů po ukončení náboru pacientů do studie. Tento design studie nám umožnil zajistit homogenitu stran techniky a reprodukovatelnosti měření na MRI. Na druhé straně jsme mohli sledovat přesnost UZ měření v čase. V naší studii jsme zaznamenali signifikantně vyšší korelaci pro oba horizontální svaly pro časový úsek 2010–2012 ve srovnání s časovým úsekem 2007–2009. Tyto výsledky jednoznačně potvrdily, že přesnost měření je přímo závislá na zkušenostech vyšetřujícího.

Domníváme se, že hlavní důvod pro námi zjištěnou pozitivní korelaci mezi UZ a MRI je zejména design studie, větší soubor pacientů (než v dosud publikovaných studiích), jen jeden UZ examinátor a jeden examinátor hodnotící nálezy na MRI.

Slabinou naší studie je bezesporu fakt, že jsme si vzhledem k finanční náročnosti vyšetření nemohli vytvořit kontrolní soubor a vytvořit vlastní normy pro fyziologické orbity. Na druhé straně jsme přesně dodrželi doporučený protokol pro postup měření průměrů okohybných svalů.

8. Závěr

V rámci dizertační práce jsme dospěli k následujícím výsledkům:

- Prokázali jsme středně silnou pozitivní korelaci mezi stupněm exoftalmu u pacientů s EO a součtem krátkých průměrů všech čtyř okohybných svalů měřených pomocí MRI. Nejsilnější korelace byla prokázána pro horní svalovou skupinu.
- Nejčastěji postiženým svalem při EO při hodnocení na MRI je horní svalová skupina, pak dolní přímý sval, vnitřní přímý sval a zevní přímý sval.
- Při izolovaném postižení jen jednoho okohybného svalu u pacientů s EO půjde s největší pravděpodobností o sval vertikální.
- Pokud by byly pomocí UZ vyšetřeny pouze horizontální okohybné svaly, bylo by postižení vertikálních svalů u 22,1 % pacientů přehlédnuto, tedy stanovena falešně negativní diagnóza. Pouze vyšetření horizontálních okohybných svalů nemůže tedy diagnózu EO vyloučit.
- Při postižení více okohybných svalů při EO je největší pravděpodobnost postižení vnitřního přímého svalu. Při postižení více okohybných svalů je tedy sonografické sledování nálezu na horizontálních okohybných svalech v čase zcela na místě.
- Ultrazvukové měření maximální šíře horizontálních okohybných svalů koreluje středně silně s hodnotami naměřenými na MRI.
- Zjistili jsme signifikantně vyšší korelaci mezi hodnotami maximální šíře horizontálních okohybných svalů získanými na MRI a pomocí UZ pro časové období 2010–2012 ve srovnání s obdobím 2007–2009. Přesnost ultrazvukového měření se tedy zvyšuje zejména se zkušenostmi vyšetřujícího.
- Zjistili jsme vyšší korelaci mezi hodnotami maximální šíře horizontálních okohybných svalů získanými na MRI a pomocí UZ v aktivní fázi onemocnění ve srovnání s inaktivní fází. Statisticky signifikantně vyšší korelace však byla zjištěna jen pro zevní přímý sval. Tento výsledek odpovídá zkušenostem z praxe.

- Nezjistili jsme statisticky signifikantní změnu korelace mezi hodnotami maximální šíře horizontálních okohybných svalů získanými na MRI a pomocí UZ v závislosti na hodnotách exoftalmu.

Diagnózu endokrinní orbitopatie vždy stanovujeme na základě nálezu klinického, laboratorního a nálezu na zobrazovacích metodách. Naše vlastní zkušenost nás směřuje stále více k využívání morfometrických parametrů při hodnocení průběhu a tíže EO a hledání správné strategie léčby. V běžné klinické praxi dnes provádíme při podezření na diagnózu EO sonografické vyšetření orbity a okohybných svalů u všech pacientů. Oproti imunologickým parametrům nám umožňuje tento přístup reálně v čase posoudit stupeň organických změn v oblasti očnice, zejména pak na okohybných svalech, a podle toho nastavit dostatečně intenzivní, efektivní léčbu. Sonografické vyšetření orbity je metoda relativně dostupná, rychlá a pacienta jen minimálně zatěžující. Umožní nám zhodnotit šíři svalů, jejich vnitřní strukturu a reflektivitu. Je ovšem zatížena subjektivní chybou a vyžaduje praktické zkušenosti vyšetřujícího. V ideálním případě by měl pacienta v čase sonograficky sledovat jen jeden examinator. Nesmíme také zapomínat na fakt, že ultrazvuk je ideální technikou pro zobrazení bulbu a předních 2/3 orbity. Nedovoluje tedy dobrou vizualizaci orbitálního apexu. Také zobrazení vertikálních okohybných svalů je často obtížné. Zejména při izolovaném postižení vertikálních okohybných svalů se tak může stanovení správné diagnózy značně opozdit. CT či MRI by mělo být indikováno vždy při podezření na neuropatii při EO, v případech asymetrického postižení orbit a při jakémkoliv nestandardním průběhu onemocnění. Vyloučení možné jiné patologie v orbitě je vždy zcela zásadní.

Vzhledem k výsledkům naší studie se domníváme, že zcela ideální by bylo mít vstupně k dispozici CT či MRI orbit u všech pacientů se suspektní patologií v orbitě, tedy i s EO. V případě, že se jedná o podezření na EO při klinicky patrné poruše motility s diplopií a negativním sonografickým nálezem na horizontálních okohybných svalech, vyšetření MRI či CT jednoznačně doporučujeme. Přičemž při EO preferujeme MRI vyšetření, které umožní také zhodnotit stupeň edému ve svalech, tedy aktivitu onemocnění. Dále již pacienta kontrolujeme pomocí UZ a jen v případě potřeby opakujeme MRI, či CT vyšetření (při progresi onemocnění, netypickém průběhu onemocnění).

9. Literatura

Adams WE, Haggerty H, Coulthard A et al. (2009): Graves ophthalmopathy – predictors of diplopia. Association for Research in Vision and Ophthalmology Meeting, 2009 no.1981/D756 www.arvo.abstraktsonline.com

Alp MA, Ozgen A, Can I et al. (2000): Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Graves' disease with computed tomographic correlation. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(9): 1027–1030.

Aydin K, Güven K., Cikim A et al. (2003): A new MRI method for the quantitative evaluation of extraocular muscle size in thyroid oftalmopathy. *Neuroradiology* 2003; 45: 184–187.

Baldeschi L, Wakelkamp IMMJ, Lindeboom R et al. (2006): Early versus late orbital decompression in Graves' orbitopathy: a retrospective study in 125 patients. *Ophthalmology* 2006; 113: 874-878.

Baráková D (2001): Echografie v oftalmologii. Kamil Mařík – Professional Publishing 2001, 152 s.

Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C (2000): Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000; 21: 168- 1999.

Bartalena L, Baldesci L, Dickinson AJ et al. (2008): Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008; 18: 333-346.

Bartalena L (2011): The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3): 592–599.

Bartley GB, Gorman CA (1995): Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 1995, 119, 792-795.

Bartley GB, Fatourech V, Kadrmas EF et al. (1996): Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 284-290.

Ben Simon GJ, Syed HM, Douglas R et al. (2004): Extraocular muscle enlargement with tendon involvement in thyroid-associated orbitopathy. *Am J Ophthalmol* 2004; 137 (6): 1145-1147.

Bijlsma R, Mourits M. (2006): Radiologic Measurement of Extraocular Muscle Volumes in Patients with Graves' Orbitopathy: A Review and Guideline. *Orbit* 2006; 25: 83-91.

Burggaser G, Hurlt I, Hauff W et al. (2003): Orbital scintigraphy with the somatostatin receptor tracer ^{99m}Tc-P829 in patients with Graves' disease. *J Nucl Med* 2003; 44(10): 1547-55.

Byrne SF (1986): Standardized echography of the eye and orbit. *Neuroradiology* 1986; 28: 618-40.

Byrne SF, Gendron EK, Glaser JS et al. (1991): Diameter of normal extraocular recti muscles with echography. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 706.

Byrne SF, Green RL (2002): *Ultrasound of the eye and the orbit*. St. Louis, Missouri, Mosby 2002, 505 s.

Cakirer S, Cakirer D, Basak M et al. (2004): Evaluation of extraocular muscles in the edematous phase of Graves ophthalmopathy on contrast-enhanced fat-suppressed magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28(1): 80-6.

Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C et al. (2007): Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. *J Clin endocrinol Metab* 2007; 92(1): 59-64.

Delint PJ, Mourits MP, Kerlen CH et al. (1993): B-scan ultrasonography in Graves' orbitopathy. *Doc Ophthalmol* 1993; 85(1): 1–4.

Demer JL, Kerman BM (1994): Comparison of standardized echography with magnetic resonance imaging to measure extraocular muscle size. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 351-61.

Detorakis ET, Drakonaki EE, Tsilimbaris MK et al. (2010): Real-time ultrasound elastographic imaging of ocular and periocular tissues: a feasibility study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010; 41(1): 135-41.

Dickinson J, Perros P (2001): Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinology* 2001; 55: 283-303.

Dodds NI, Atcha AW, Birchall Det al. (2009): Use of high-resolution MRI of the optic nerve in Graves' ophthalmopathy. *Br J Radiol* 2009; 82(979): 541–544.

Douglas RS, Afifiyan NF, Hwang CJ et al. (2010): Increased generation of fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(1): 430–438.

Drakonaki EE, Allen GM, Wilson DJ (2012): Ultrasound elastography for musculoskeletal applications. *Br J Radiol* 2012; 85: 1435–1445.

Durak I, Durak H, Ergin M et al. (1995): Somatostatin receptors in the orbit. Clin Nucl Med 1995; 20: 237-242.

Eckstein AK, Johnson KT, Thanos M et al. (2009): Current insights into pathogenesis of Graves' orbitopathy. Horm Metab Res 2009; 41: 456-464.

Erdurmus M, Celebi S, Ozmen S et al. (2011): Isolated lateral rectus muscle involvement as a presenting sign of euthyroid Graves disease. J AAPOS 2011; 15(4): 395-7.

Estcourt S, Quinn AG, Vaidya B (2011): Quality of life in thyroid eye disease: impact of quality of care. Eur J Endocrinol 2011; 164(5): 649–655

EUGOGO (European group on Graves' orbitopathy), Mouritz MP, Bijl H et al. (2009): Outcome of orbital decompression for disfiguring proptosis in patients with Graves' orbitopathy using various surgical procedures. Br J Ophthalmol. 2009; 93(11): 1518-23.

Fledelius C, Zimmermann-Bielsing T, Feldt-Rasmussen U (2003): Ultrasonically measured horizontal eye muscle thickness in thyroid associated orbitopathy: cross-sectional and longitudinal aspects in a Danish series. Acta Oftalmol Scand 2003; 81: 143-150.

Garrity JA, Bahn RS (2006): Pathogenesis of Graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. Am J Ophthalmol 2006; 142(1): 147–153.

Gerding MN, van der Zant FM, van Royen EA et al. (1999): Octreotide-scintigraphy is a disease-activity parameter in Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxf). 1999; 50(3): 373-9.

Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M et al. (2000): Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxf). 2000; 52(3): 267-71.

Ghanemm AA, Amr MA, Araafa LF (2010): Graves ophthalmopathy and psychoendocrinopathies. Middle East Afr J Ophthalmol 2010; 17(2): 169–174.

Gopinath B, Wescombe L, Nguyen B et al. (2009): Can autoimmunity against calsequestrin explain the eye and eyelid muscle inflammation of thyroid eye disease? Orbit 2009; 28(4): 256–261.

Hosch W, Bock M, Libicher M et al. (2007): MR-relaxometry of myocardial tissue: significant elevation of T1 and T2 relaxation times in cardiac amyloidosis. Invest Radiol 2007; 42(9): 636-42.

Hrdá P, Novák Z, Šterzl I (2009): Endokrinní orbitopatie. Praha, Maxdorf 2009, 109 s.

Hudson HL, Levin L, Feldon SE (1991): Graves exophthalmos unrelated to extraocular muscle enlargement. Superior rectus muscle inflammation may induce venous obstruction. *Ophthalmology* 1991; 98(10): 1495-9.

Imbrasienė D, Jankauskienė J, Stanislovaitienė D (2010): Ultrasonic measurement of ocular rectus muscle thickness in patients with Graves' ophthalmopathy. *Medicina (Kaunas)*, 2010; 46(7): 472-6.

Jansen JF, Kooi ME, Kessels AG et al. (2007): Reproducibility of quantitative cerebral T2 relaxometry, diffusion tensor imaging, and 1H magnetic resonance spectroscopy at 3.0 Tesla. *Invest Radiol* 2007; 42(6): 327-37.

Jiang H, Wang ZC, Xian JF et al. (2011): Age-related changes of normal adult inferior rectus muscle: analysis with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011; 91(27): 1899-903.

Jiang H, Wang Z, Xian J et al. (2012): Evaluation of rectus extraocular muscles using dynamic contrast-enhanced MR imaging in patients with Graves' ophthalmopathy for assessment of disease activity. *Acta Radiol* 2012; 53(1): 87-94.

Kahaly GJ, Diaz M, Just M et al. (1995a): Role of Octreoscan and Correlation with MR Imaging in Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid* 1995; 5(2): 107-11.

Kahaly GJ, Diaz M, Hahn K et al. (1995b): Indium-111-pentetreotide scintigraphy in Graves' ophthalmopathy. *J Nucl Med* 1995; 36: 550-554.

Kahaly GJ (2001): Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 107-18.

Kahaly GJ, Shimony O, Gellman YN et al. (2011): Regulatory T-cells in Graves' orbitopathy: baseline findings and immunomodulation by anti-T lymphocyte globulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(2): 422-429.

Karásek (2012): Léčba endokrinní oftalmopatie. In: *Trendy soudobé oftalmologie* 8. Praha, Galen, s. 35-49.

Karhanová M, Vlácil O, Šín M et al. (2012): Srovnání metody nastavitelných versus fixních stehů při operaci strabismu u pacientů s endokrinní orbitopatií. *Čes. a slov. Oftal.* 2012; 68(5): 207-213.

Karhanová M, Kalitová J, Vlácil O et al. (2013): Konzervativní možnosti řešení diplopie u pacientů s endokrinní orbitopatií. *Čes. a slov. Oftal.* 2013; 69(5): 207-213.

Karhanová M, Kovar R, Frysak Z et al. (2014): Correlation between magnetic resonance imaging and ultrasound measurements of eye muscle thickness in thyroid-associated orbitopathy. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech republic, 2014 (Article in press), online doi: 10.5507/bp.2014.001.

Khalilzadeh O, Anvari M, Esteghamati A et al. (2009): Graves' ophthalmopathy and gene polymorphism in interleukin-1alpha, interleukin-1beta, interleukin-1 receptor and interleukin-1 receptor antagonist. Clin Experiment Ophthalmol 2009; 37: 614-619.

Khanna D, Chong KK, Afifiyan NF et al. (2010): Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. Ophthalmology 2010; 117: 133-139.

Kirsch E, von Arx G, Hammer B (2009): Imaging in Graves' orbitopathy. Orbit 2009; 28(4): 219-225.

Kirsch EC, Kaim AH, De Oliveira MG et al. (2010): Correlation of signal intensity ratio on orbital MRI-TIRM and clinical activity score as a possible predictor of therapy response in Graves' orbitopathy--a pilot study at 1.5 T. Neuroradiology. 2010; 52(2): 91-7.

Kook KH, Choi YH, Kim YR et al. (2011): Altered ganglioside expression modulates the pathogenic mechanism of thyroid-associated ophthalmopathy by increase in hyaluronic acid. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52(1): 264–273.

Kvetny J, Puhakka KB, Rohl L (2006): Magnetic resonance imaging determination of extraocular eye muscle volume in patients with thyroid-associated ophthalmopathy and proptosis. Acta Ophthalmol Scand 2006; 84: 419-423.

Lahooti H, Parmar KR, Wall JR (2010): Pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy: does autoimmunity against calsequestrin and collagen XIII play a role? Clin Ophthalmol 2010; 4: 417–425.

Lennerstrand G, Tiam S, Isberg B et al. (2007): Magnetic resonance imaging and ultrasound measurements of extraocular muscles in thyroid-associated ophthalmopathy at different stages of the disease. Acta Ophthalmol Scand, 2007; 85: 192-201.

Lee JS, Lim DW, Lee SH et al. (2001): Normative measurements of Korean orbital structures revealed by computerized tomography. Acta Ophthalmol Scand, 2001; 79: 197-200.

Majos A, Pajak M, Grzelak P et al. (2007): Magnetic Resonance evaluation of disease activity in Graves' ophthalmopathy: T2-time and signal intensity of extraocular muscles. Med Sci Monit 2007; 13 Suppl 1: 44-8.

Mayer EJ, Fox DL, Herdman G et al. (2005): Signal intensity, clinical activity and cross-sectional areas on MRI scans in thyroid eye disease. *Eur J Radiol* 2005; 56(1): 20-4.

McKeag D, Lane CM, Lazarus JH et al. (2007): Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 455-458.

Monteiro ML, Moritz RB, Angotti Neto H et al. (2011): Color Doppler imaging of the superior ophthalmic vein in patients with Graves' orbitopathy before and after treatment of congestive disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66(8): 1329–1334.

Mourits MP, Lombardo SH, van der Sluijs FA et al. (2004): Reliability of exophthalmos measurement and the exophthalmometry value distribution in a healthy Dutch population and in Graves' patients. An exploratory study. *Orbit*. 2004; 23(3): 161-8.

Mourits MP (2010): Diagnosis and differential diagnosis of Graves' orbitopathy . In: Wiersinga WM, Kahaly GJ editors: Graves' orbitopathy: A multidisciplinary approach - Questions and answers. Karger 2010, 2nd revised edition, pp 66-77.

Murakami Y, Kanamoto T, Toshikazu T et al. (2001): Evaluation of extraocular muscle enlargement in dysthyroid orbitopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2001; 45(6): 622-7.

Nagy EV, Toth J, Kaldi I et al. (2000): Graves' ophthalmopathy: eye muscle involvement in patients with diplopia. *Eur J Endocrinol*. 2000; 142(6): 591–597.

Naik VM, Naik MN, Goldberg RA et al. (2010): Immunopathogenesis of thyroid eye disease: emerging paradigms. *Surv Ophthalmol* 2010; 55(3): 215–226.

Nakase Y, Osanai T, Yoshikawa K et al. (1994): Color Doppler imaging of orbital venous flow in dysthyroid optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol* 1994; 38(1): 80–86.

Nardi M (2009): Squint surgery in TED – hints and fints, or why Graves' patients are difficult patiens. *Orbit* 2009; 28(4): 245-250.

Olivari N (2010): Endocrine ophthalmopathy: Surgical treatment. *HNO* 2010; 58: 8-10, 12-14.

Onaran Z, Konuk O, Oktar SO et al. (2014): Intraocular pressure lowering effect of orbital decompression is related to increased venous outflow in Graves orbitopathy. *Curr Eye Res* 2014; online doi:10.3109/02713683.2013.867355.

Orgiazzi J, Ludgate M (2010): Pathogenesis. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ editors: Graves' orbitopathy: A multidisciplinary approach - Questions and answers. Karger 2010, 2nd revised edition, pp 40-56.

Otradovec J (1986): Choroby očníce, Praha, Avicenum 1986, 312s.

Özgen A, Ariyurek M (1998): Normative measurements of orbital structures using CT. *Am J Roentgenol*, 1998; 170(4): 1093-6.

Özgen A, Aydingöz U (2000): Normative measurements of orbital structures using MRI. *J Comput Assist Tomogr*, 2000; 24(3): 493-6.

Postema PT, Krenning EP, Wijngaarde R et al.(1994): 111In-DTPA-D-Phe1 octreotide scintigraphy in thyroidal and orbital Graves' disease: a parameter for disease activity? *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(6): 1845-51.

Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ (2003): Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003; 24: 802–35.

Prummel MF, Suschulten MSA, Wersinga WM et al. (1993): A new ultrasonographic method to detect disease activity and predict response to immunosuppressive treatment in Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1993; 199: 556-61.

Prummel MF (2000): Graves' orbitopathy: diagnosis and management. *Eur J Nucl Med* 2000; 28: 373-376.

Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM et al. (2003): Multi-Center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 491-495.

Rabinowitz MP, Carrasco JR (2012): Update on advanced imaging options for thyroid-associated orbitopathy. *Saudi J Ophthalmol*, 2012; 26: 385-92.

Rajendram R, Bunce C, Adams G et al. (2011): Smoking and strabismus surgery in patients with thyroid eye disease. *Ophthalmology* 2011; 118: 2493-2497.

Robert PY, Rivas M, Camezind P et al. (2006): Decrease of intraocular pressure after fat-removal orbital decompression in Graves disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006; 22: 92-95.

Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P (2013): Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(11): 4291-9.

Savino G, Balia L, Colucci D et al. (2013): Intraorbital injection of rituximab: a new approach for active thyroid-associated orbitopathy, a prospective case series. *Minerva Endocrinol* 2013; 38(2): 173-9.

Skov CM, Mazow ML (1984): Managing strabismus in endocrine eye disease. *Can J Ophthalmol*, 1984; 19: 269-274.

Stan MN, Bahn RS (2010): Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2010; 20: 777-83.

Szucs-Farkas Z, Toth J, Balazs E et al. (2002): Using morphologic parameters of extraocular muscles for diagnosis and follow-up of Graves' ophthalmopathy: diameters, areas, or volumes? *Am J Roentgen* 2002; 179(4): 1005-10.

Szucs-Farkas Z, Toth J, Kollar J et al. (2005): Volume changes in intra- and extraorbital compartments in patients with Graves' ophthalmopathy: effect of smoking. *Thyroid* 2005; 15: 146-151.

Tachibana S, Murakami T, Noguchi H (2010): Orbital magnetic resonance imaging combined with clinical activity score can improve the sensitivity of detection of disease activity and prediction of response to immunosuppressive therapy for Graves' ophthalmopathy. *Endocr J* 2010; 57(10): 853-61.

Terwee CB, Dekker FW, Prummel MF et al. (2001): Graves' Ophthalmopathy through the eyes of the patient: a state of the art on health-related quality of life assessment. *Orbit* 2001; 20: 281-290.

Thacker NM, Velez FG, Demer JL et al. (2005): Superior oblique muscle involvement in thyroid ophthalmopathy, *J AAPOS*, 2005; 9(2): 174-8.

Thornton J, Kelly SP, Harrison RA et al. (2006): Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye* 2006; 15: 1-11.

Vlainich AR, Romaldini JH, Pedro AB et al. (2011): Ultrasonography compared to magnetic resonance imaging in thyroid-associated Graves' ophthalmopathy. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55(3): 184-8.

Wall JR, Lahooti H (2010): Pathogenesis of thyroid eye disease-does autoimmunity against the TSH receptor explain all cases? *Endokrynol Pol* 2010; 61(2): 222-227.

Werner SC (1977): Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 725-727.

Wiersinga WM, Prummel MF (1995): Therapeutic controversies. Retrobulbar radiation in Graves' ophthalmopathy *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(2): 345-347.

Wiersinga WM, Bartalena L (2002): Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12: 855-860.

Wiersinga WM, Kahaly GJ (2010): Graves' orbitopathy A multidisciplinary approach - Questions and answers. Karger 2010, 2nd revised edition, 285 p.

Wilinsky RA, Arenson AAM, Hurwitz JJ et al. (1984): Ultrasonic B-scan measurement of the extraocular muscles in Graves' orbitopathy. *J Can Assoc Radiol* 1984; 35(2): 171-3.

Yanik B, Conkbayir I, Acaroglu G et al. (2005): Graves' ophthalmopathy: comparison of the Doppler sonography parameters with the clinical activity score. J Clin Ultrasound 2005; 33(8): 375–380.

Yamamoto K, Itoh K, Yoshida S et al. (1979): A quantitative analysis of orbital soft tissue in Graves' disease based on B-mode ultrasonography. Endocrinol Jpn 1979; 26(2): 255–261.

Yokoyama N, Nagataki S, Uetani M et al. (2002): Role of magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in thyroid-associated ophthalmopathy. Thyroid. 2002; 12(3): 223-7.

10. Seznam publikací a přednášek

Práce související s disertační prací

Původní vědecká práce publikovaná v recenzovaném časopise

Karhanova M, Kovar R, Frysak Z, Sin M, Zapletalova J, Rehak J, Herman M. Correlation between magnetic resonance imaging and ultrasound measurements of eye muscle thickness in thyroid-associated orbitopathy. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Republic 2014; 158 (Article in press).

DOI: 10.5507/bp.2014.001

ISSN 1213-8118

IF - 0,990

Karhanová M, Vlácil O, Šín M, Marešová K. Srovnání metody nastavitelných versus fixních stehů při operaci strabismu u pacientů s endokrinní orbitopatií. Česká a slovenská oftalmologie 2012; 68(5): 207-213.

ISSN 1211-9059

Karhanová M, Kalitová J, Vlácil O, Maliňáková L, Drongová L. Konzervativní možnosti řešení diplopie u pacientů s endokrinní orbitopatií. Česká a slovenská oftalmologie 2013 ;69(5): 220-224.

ISSN 1211-9059

Karhanová M, Kovář R, Fryšák Z, Zapletalová J, Marešová K, Šín M, Heřman M. Postižení okohybných svalů u pacientů s endokrinní orbitopatií. Česká a slovenská oftalmologie 2014; 70 – v tisku (prošel recenzním řízením, byl přijat k publikaci v č. 2).

ISSN 1211-9059

Přehledná, souborná práce publikovaná v recenzovaném časopise, kapitoly v monografiích

Vidlářová M, Fryšák Z, Heřman M. Endokrinní orbitopatie jako první příznak u eufunkční autoimunitní tyreoiditidy - Kazuistika 39. In: Kazuistiky z oftalmologie II, Svazek 1, 1. vydání, Nukleus HK 2008; 219-222.

ISBN 978-80-87009-44-4

Karhanová M. Diagnostika endokrinní orbitopatie v praxi. In: Trendy soudobé oftalmologie, svazek 8, editor Rozsival P., 1. vydání, Galen 2012; 15-32.

ISBN 978-80-7262-818-6

Karhanová M. Onemocnění přídatných orgánů oka. In: Základy oftalmologie pro speciální pedagogy, 1. Vydání, 2012; 65-72. ISBN 987-80-244-3059-1

Karhanová M., Kalitová J. Endokrinní orbitopatie z pohledu oftalmologa. Medicína pro praxi 2013; 10(2): 68-71. ISSN 1214-8687

Publikovaná abstrakta v recenzovaných časopisech

Poláchová J, **Vidlářová M.** Echography In Graves Orbitopathy. XXXV. studentská vědecká konference v Olomouci, 29. - 30. 5. 2001. Biomed. Papers 2001; 145(2): 107. ISSN 1213-8118

Karhanová M, Fryšák Z, Karásek D, Jackuliaková D, Škodová I. Endokrinní orbitopatie z pohledu oftalmologa. XXXIV. Endokrinologické dny, Brno, 20. - 22. 10. 2011. Abstrakta: Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa 2011; 14 (Suppl 2): 19. ISSN 1211-9326.

Jackuliaková D, Fryšák Z, Karásek D, Metelka R, Vymětal J, Ščudla V, **Karhanová M,** Škodová I. Výsledky pulzní léčby glukokortikoidy u endokrinní orbitopatie. XXXIV. Endokrinologické dny, Brno, 20. - 22. 10. 2011. Abstrakta: Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa 2011; 14 (Suppl 2): 19-20. ISSN 1211-9326

Škodová I, **Karhanová M.** Endonazální endoskopická dekomprese očnice – naše výsledky. XXXIV. Endokrinologické dny, Brno, 20. - 22. 10. 2011. Abstrakta: Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa 2011;14 (Suppl 2):30. ISSN 1211-9326

Karhanová M. Endokrinní orbitopatie. IX. Symposium praktické neurologie, Brno, 31.5-1. 6. 2012. Abstrakta: Neurologie pro praxi 2012;13:B17-B18. ISSN 1803-5884

Fryšák Z, **Karhanová M,** Karásek D, Halenka M, Škodová I. Optická neuropatie (DON – dysthyroid optic neuropathy), mezioborový pohled. XXXVI. Endokrinologické dny, Plzeň, 10. - 12. 10. 2013. Abstrakta: Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa 2013; 16 (Příloha): 13. ISSN 1211-9326

Publikovaná abstrakta ve sbornících

Vidlářová M, Fryšák Z, Marešová K. Endokrinní orbitopatie – úskalí diagnostiky z pohledu oftalmologa. XXX. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Špindlerův Mlýn, 4. - 6. 10. 2007. Sborník abstrakt: 53-54. ISBN 978-80-86225-32-1

Vidlářová M, Marešová K, Vlčková I, Fryšák Z, Mlčák P. Změny nitroočního tlaku při endokrinní orbitopatii. Kongres české glaukomové společnosti, Luhačovice, 11 - 12. 4. 2008. Sborník abstrakt: 36. ISBN 978-80-254-1568-9

Vidlářová M, Fryšák Z, Marešová K. Endokrinní orbitopatie jako první příznak u eufunkční autoimunitní tyreoiditidy. XVI. Výroční sjezd České oftalmologické společnosti, Špindlerův Mlýn, 25 – 27. 9. 2008. Sborník abstrakt: 59. ISBN 978-80-87009-53-6

Karhanová M, Fryšák Z, Vlčková I. Možnosti léčby endokrinní orbitopatie. IX. Jihočeské Timrovy dny, České Budějovice, 9 - 10. 4. 2009. Program /abstrakta: 10.

Karhanová M, Fryšák Z. Hodnocení klinické aktivity a závažnosti endokrinní orbitopatie. 5. bilaterální Česko-slovenské oftalmologické sympozium, Olomouc, 19. - 20. 6. 2009. Sborník abstrakt: 69. ISBN 978-80-244-2313-5

Fryšák Z, Karásek D, Halenka M, **Karhanová M**. Endokrinní orbitopatie, doporučené postupy a léčba. 5. bilaterální Česko-slovenské oftalmologické sympozium, Olomouc, 19. - 20. 6. 2009. Sborník abstrakt: 67. ISBN 978-80-244-2313-5

Karhanova M, Maresova K, Frysak Z, Herman M, Rehak J. Elevated Intraocular Pressure in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. World Glaucoma Congress, Boston, USA, 8 - 11. 7. 2009. Abstracts book: Hippocrates Glaucoma Foundation 2009, GS15: 340.

Karhanova M, Skodova I, Frysak Z, Maresova K, Rehak J. Endonasal endoscopic orbital decompression in patients with thyroid-associated Ophthalmopathy (TAO). 1st World Congress on Controversies in Ophthalmology, Prague, 4. - 7. 3. 2010. Program&Abstracts: P-8-9, Poster No.30.

Karhanová M, Marešová K, Mlčák P, Fryšák Z, Škodová I. Změny nitroočního tlaku po endonazální endoskopické dekompresi očníce u pacientů s endokrinní orbitopatií. Kongres České glaukomové společnosti, Praha, 8. - 10. 4. 2010. Sborník abstrakt: 30.

ISBN 978-80-254-6894-4

Karhanová M, Škodová I, Fryšák Z, Marešová K. Endonazální endoskopická dekomprese očníce u pacientů s endokrinní orbitopatií. X. Jihočeské Timrovy dny, České Budějovice, 22 - 23. 4. 2010. Program/abstrakta: 9.

Karhanova M, Skodova I, Frysak Z, Maresova K, Mlcak P, Frysak Z, Rehak J. Intraocular pressure changes after endonasal endoscopic orbital decompression in patients with thyroid-associated ophthalmopathy (TAO). 9th EGS Congress, Madrid, Spain, 12 -17. 9. 2010. CD: Poster No. P4.16.

Karhanová M, Škodová I, Fryšák Z, Marešová K. Optická neuropatie při endokrinní orbitopatii. XVIII. výroční sjezd České oftalmologické společnosti, Teplice, 23. - 25. 9. 2010. Sborník abstrakt: 70.

ISBN 978-80-904410-4-0

Karhanová M, Fryšák Z, Bábková B, Jirková B. Intravenózní léčba glukokortikoidy v pulzním režimu u endokrinní orbitopatie. XIX. výroční sjezd České oftalmologické společnosti, Ostrava, 22. - 24. 9. 2011. Sborník abstrakt: 25-26, abstrakt č. 51.

ISBN 978-80-87009-85-07

Karhanova M, Frysak Z, Babkova B, Maresova K, Rehak J. Treatment of Thyroid-Associated Ophthalmopathy (TAO) with Hight-Dose Itravenous Methylprednisolone. World Ophthalmology Congress, Abu Dhabi, United Arab Emirates, 16. - 20. 2. 2012. Poster No. PO-OCP-56.

Karhanová M, Bábková B, Marešová K, Mlčák P, Fryšák Z. Změny nitroočního tlaku u pacientů s endokrinní orbitopatií po pulzní léčbě glukokortikoidy. Kongres České glaukomové společnosti, Olomouc, 19. - 21. 4. 2012. Sborník abstrakt: 30.

ISBN 978-80-260-1958-9

Karhanová M. Možnosti řešení diplopie při endokrinní orbitopatii. XX. výroční sjezd České oftalmologické společnosti, Plzeň, 20. - 22. 9. 2012. Sborník abstrakt: 63.

ISBN 978-80-87562-05-5

Karhanová M. Diagnostika a léčba zvýšeného nitroočního tlaku při endokrinní orbitopatii. VII. Bilaterální česko-slovenské oftalmologické sympozium, Luhačovice, 17. - 18. 5. 2013. Sborník abstrakt: 96. ISBN 978-80-87735-04-6

Karhanová M. Diagnostika a léčba optické neuropatie při endokrinní orbitopatii. XIII. Jihočeské Timrovy dny, České Budějovice, 6. - 7. 6. 2013. Abstrakta:7.

Seznam přednášek/posterů (1. autor)

Vidlářová M, Marešová K, Kalitová J. Ultrazvuk a glaukom. XIV. vedecké pracovné dni Slovenskej oftalmologickej spoločnosti: glaukom a varia, Žilina, 20. 4. 2006.

Vidlářová M. Ultrazvukové nálezy u endokrinní orbitopatie. V. celostátní kongres zájemců o zobrazovací techniky, Český Krumlov, 15. 9. 2007.

Vidlářová M, Fryšák Z, Marešová K. Endokrinní orbitopatie – úskalí diagnostiky z pohledu oftalmologa. XXX. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Špindlerův Mlýn, 4. - 6. 10. 2007.

Vidlářová M, Marešová K, Vlčková I, Fryšák Z, Mlčák P. Změny nitroočního tlaku při endokrinní orbitopatii. Kongres české glaukomové společnosti, Luhačovice 11. - 12. 4. 2008.

Vidlářová M. Endokrinní orbitopatie - poznáme ji včas? VI. celostátní kongres zájemců o zobrazovací techniky, Český Krumlov, 5 - 6. 9. 2008.

Karhanová M, Fryšák Z, Marešová K. Endokrinní orbitopatie jako první příznak u eufunkční autoimunitní tyreoiditidy. XVI. Výroční sjezd České oftalmologické společnosti, Špindlerův Mlýn, 25. - 27. 9. 2008.

Karhanová M. Endokrinologie a glaukom. Nové trendy v ambulanci očního lékaře. Podbánské, Slovenská republika, 20. - 22. 3. 2009.

Karhanová M, Fryšák Z, Vlčková I. Možnosti léčby endokrinní orbitopatie. IX. Jihočeské Timrovy dny, České Budějovice, 9. - 10. 4. 2009.

Karhanová M, Fryšák Z. Mezioborová spolupráce při diagnostice a léčbě endokrinní orbitopatie. Olomoucký oftalmologický seminář, Olomouc, 26. 5. 2009.

Karhanová M, Fryšák Z. Hodnocení klinické aktivity a závažnosti endokrinní orbitopatie. 5. bilaterální Česko-slovenské oftalmologické sympozium, Olomouc, 19.-20. 6. 2009.

Karhanova M, Maresova K, Frysak Z, Herman M, Rehak J. Elevated Intraocular Pressure in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. World Glaucoma Congress, Boston, USA, 8. - 11. 7. 2009.

Karhanová M. Úskalí diagnostiky a léčby endokrinní orbitopatie. Beskydský regionální oftalmologický seminář, Frýdek Místek, 15. 10. 2009.

Karhanova M, Skodova I, Frysak Z, Maresova K, Rehak J. Endonasal endoscopic orbital decompression in patients with thyroid-associated Ophthalmopathy (TAO). 1st World Congress on Controversies in Ophthalmology, Prague, 4. – 7. 3. 2010.

Karhanová M, Marešová K, Mlčák P, Fryšák Z, Škodová I. Změny nitroočního tlaku po endonazální endoskopické dekompresi očnice u pacientů s endokrinní orbitopatií. Kongres České glaukomové společnosti, Praha, 8. - 10. 4. 2010.

Karhanová M, Škodová I, Fryšák Z, Marešová K. Endonazální endoskopická dekomprese očnice u pacientů s endokrinní orbitopatií. X. Jihočeské Timrovy dny, České Budějovice, 22. -23. 4. 2010.

Karhanova M, Skodova I, Frysak Z, Maresova K, Mlcak P, Frysak Z, Rehak J. Intraocular pressure changes after endonasal endoscopic orbital decompression in patients with thyroid-associated ophthalmopathy (TAO). 9th EGS Congress, Madrid, Spain, 12. -17. 9. 2010.

Karhanová M, Škodová I, Fryšák Z, Marešová K. Optická neuropatie při endokrinní orbitopatii. XVIII. výroční sjezd České oftalmologické společnosti, Teplice, 23. - 25. 9. 2010.

Karhanová M. Akutní stavy při endokrinní orbitopatii. Olomoucký oftalmologický seminář, Olomouc, 12. 10. 2010.

Karhanová M. Indikace k dekompresi očnice u pacientů s endokrinní orbitopatií. 43. Vojenské ORL dny, Olomouc, 14. -16. 10. 2010.

Karhanová, M, Škodová I. Endonasální endoskopická dekomprese očnice – naše výsledky. 43. Vojenské ORL dny, Olomouc, 14. -16. 10. 2010.

Karhanová M, Diblík P. Diagnostika a léčba endokrinní orbitopatie v praxi (kurz). XVIII. výroční sjezd České oftalmologické společnosti, Teplice, 23. - 25. 9. 2010.

Karhanová M, Fryšák Z, Bábková B, Jirková B. Intravenózní léčba glukokortikoidy v pulzním režimu u endokrinní orbitopatie. XIX. výroční sjezd České oftalmologické společnosti, Ostrava, 22. - 24. 9. 2011.

Karhanová M, Fryšák Z, Karásek D, Jackuliaková D, Škodová I. Endokrinní orbitopatie z pohledu oftalmologa. XXXIV. Endokrinologické dny, Brno, 20. - 22. 10. 2011.

Karhanova M, Frysak Z, Babkova B, Maresova K, Rehak J. Treatment of Thyroid-Associated Ophthalmopathy (TAO) with High-Dose Intravenous Methylprednisolone. World Ophthalmology Congress, Abu Dhabi, United Arab Emirates, 16. - 20. 2. 2012.

Karhanová M, Bábková B, Marešová K, Mlčák P, Fryšák Z. Změny nitroočního tlaku u pacientů s endokrinní orbitopatií po pulzní léčbě glukokortikoidy. Kongres České glaukomové společnosti, Olomouc, 19. - 21. 4. 2012.

Karhanová M. Endokrinní orbitopatie. IX. Symposium praktické neurologie, Brno, 31. 5. - 1. 6. 2012.

Karhanová M. Možnosti řešení diplopie při endokrinní orbitopatii. XX. výroční sjezd České oftalmologické společnosti, Plzeň, 20. - 22. 9. 2012.

Karhanová M. Výsledky operací strabismu u pacientů s endokrinní orbitopatií. Olomoucký oftalmologický seminář, Olomouc, 4. 12. 2012.

Karhanová M. Diagnostika a léčba zvýšeného nitroočního tlaku při endokrinní orbitopatii. VII. Bilaterální česko-slovenské oftalmologické sympozium, Luhačovice, 17. - 18. 5. 2013.

Práce nesouvisející s tématem disertační práce

Původní vědecká práce publikovaná v recenzovaném časopise

Sin M, Chrapek O, **Karhanova M**, Pracharova Z, Langova K, Rehak J. Progression of macular atrophy after PDT combined with the COX-2 inhibitor Nabumetone in the treatment of neovascular ARMD. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Republic 2012; (Article in press). ISSN 1213-8118 **IF - 0,702**

DOI: 10.5507/bp.2012.066

Šín M., Šínová I, Chrapek O, Prachařová Z, **Karhanová M**, Langová K, Řehák J. The effect of pars plana vitrectomy on oxygen saturation in retinal vessels – a pilot study. Acta Ophthalmologica 2013; (Article in press). online ISSN 1755-3768 **IF 2,345**

DOI: 10.1111/aos.12238

Karhanová M, Mlčák P, Fryšák Z, Marešová K. Účinnost a snášenlivost tafluprostu 0,0015% bez konzervačních látek v léčbě glaukomu a oční hypertenze. Česká a slovenská oftalmologie 2012; 68(4): 150-155. ISSN 1211-9059

Karhanová M, Bienová M, Hobzová M. Syndrom ochablého víčka vedoucí k diagnóze těžké spánkové apnoe. Česko-slovenská dermatologie 2012; 87(6), 229-232.

ISSN 0009-0514

Karhanova M. Preservative-free preparation may improve adherence. Ophthalmology Times Europe 2013; 9(3): 35-36. ISSN 1753-3066

Lanzl I, Hamacher T, Rosbach K, Ramez MO, Rothe R, Růžicková E, **Karhanová M**, Kimmich F. Preservative-free tafluprost in the treatment of naive patients with glaucoma and ocular hypertension. Clinical Ophthalmology 2013; 7: 901-910.

DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/OPTH.S41640>

ISSN 1177-5483

Karhanová M, Marešová K, Pluháček F, Mlčák P, Vlácil O, Šín M. Význam úhlu kappa pro centraci multifokálních nitroočních čoček. Česká a slovenská oftalmologie 2013; 69(2): 64-68. ISSN 1211-9059

Přehledná, souborná práce publikovaná v recenzovaném časopise, kapitoly v monografiích

Marešová K, **Vidlářová M**. Poruchy zraku v ordinaci praktického lékaře. Medicína pro praxi 2006; 2: 83-86. ISSN 1214-8687

Mlčák P, **Karhanová M**, Marešová K. Konzervativní léčba glaukomu. Praktické lékařství 2009; 5(1): 22-25. ISSN 1801-2434

Mlčák P, **Karhanová M**, Marešová K. Chirurgická léčba glaukomu. Praktické lékařství 2009; 3(1): 118-123. ISSN 1801-2434

Vláčil O, **Karhanová M**. Léčba amblyopie - Kazuistika 36. In: Kazuistiky z oftalmologie III, Svazek 1, 1.vydání, Nukleus HK 2010; 209-210.

ISBN 978-80-87009-64-2

Karhanová M, Hobzová M, Marešová K. Floppy eyelid syndrom a syndrom obstrukční spánkové apnoe. Česká a slovenská oftalmologie 2012; 68(1): 22-28.

ISSN 1211-9059

Vláčil O, **Karhanová M**, Šimičák J. Možnosti korekce refrakčních vad u dětí. Pediatrie pro praxi 2012; 13(4): 227-229. ISSN 1213-0494

Publikovaná abstrakta v časopisech

Maresova K, **Vidlarova M**, Mohlerova S. Glaucoma in Nanophthalmic Eye. Clinical and Experimental Ophthalmology 2008; 36 (Suppl 1). **IF - 1,977** ISSN 1442-6404

Karhanova M, Hobzova M, Molitor M, Marešova K, Rehak J. The floppy eyelid syndrome as a factor resulting in the diagnosis of severe obstructive sleep apnoea: a case report. Joint Congress of SOE (European Society of Ophthalmology), Geneva, 4. – 7. 6. 2011. Abstract Book - Supplement to the European Journal of Ophthalmology 2011; 21 (Suppl 1): 92. **IF - 0,97** ISSN 1120-6721

Vidlářová M, Neklanová M, Šišková D, Fric E. Kongenitální myastenický syndrom a okulární infantilní myastenia gravis. VIII. Sympozium dětské oftalmologie, Bratislava 25. - 26. 5. 2007. Abstrakta: Folia strabologica et neuroophthalmologica 2007; VIII (Suppl 1): 64.

Karhanová M, Marešová K, Bábková B. Kongenitální ptóza - kdy operovat? IX. Sympozium dětské oftalmologie, Litomyšl 15. - 16. 5. 2009. Abstrakta: Folia strabologica et neuroophthalmologica 2009; X (Suppl 1): 84-86. ISSN 1213-1032

Vidlář A, **Karhanová M**, Burešová E, Študent V, Marešová K. Léčba BPH alfablokátory – možné oční komplikace. 57. Výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP, Praha, 12. - 14. 10. 2011. Abstrakta: Ces Urol 2011; 15 (Suppl.2): 67. ISSN 1211-8729

Publikovaná abstrakta ve sbornících

Marešová K, Řehák J, Chrapek O, **Vidlářová M**. Výsledky operací katarakty s jednokusou nitrooční čočkou Acrysof Natural. XII. výroční sjezd České oftalmologické Společnosti, Ostrava, 17. - 19. 6. 2005. Sborník abstrakt: 77. ISBN 80-244-0860-0

Vidlářová M, Hobzová M, Marešová K. Floppy eyelid a obstrukční spánková apnoe. 3. bilaterální česko-slovenské symposium s mezinárodní účastí, Poděbrady, 22. - 24. 9. 2005. Sborník abstrakt: 77-78. ISBN 80-86225-73-9

Marešová K, Kalitová J, Bábková B, **Vidlářová M**, Řehák J. Ultrazvukové nálezy u endoftalmitid. 3. bilaterální česko-slovenské symposium s mezinárodní účastí, Poděbrady, 22. - 24. 9. 2005. Sborník abstrakt: 49. ISBN 80-86225-73-9

Marešová K, Mohlerová Š, **Vidlářová M**. Je Xalacom účinnější při večerním podání? Kongres ČGS, Karlovy Vary, 7. - 8. 4. 2006. Sborník abstrakt.

Vidlářová M, Marešová K, Bábková B, Urbánková M. Periokulární bazocelulární karcinom. XV. Výroční sjezd ČOS s mezinárodní účastí, Brno, 21. - 23. 6. 2007. Sborník abstrakt: 142. ISBN 978-80-87086-01-

Vidlářová M, Marešová K Bábková B, Urbánková M. Periokulární spinocelulární karcinom. XV. Výroční sjezd ČOS s mezinárodní účastí, Brno, 21. - 23. 6. 2007. Sborník abstrakt:141. ISBN 978-80-87086-01-8

Marešová K, **Vidlářová M**. Combigan v léčbě primárního glaukomu s otevřeným úhlem. XV. Výroční sjezd ČOS s mezinárodní účastí, Brno 21. - 23. 6. 2007. Sborník abstrakt:127. ISBN 978-80-87086-01-8

Marešová K, **Vidlářová M**. Použití porózního polyethylenového implantátu při enukleaci oka. XV. Výročním sjezd ČOS s mezinárodní účastí, Brno, 21. - 23. 6. 2007. Sborník abstrakt: 145. ISBN 978-80-87086-01-8

Vidlářová M, Marešová K. Periokulární keratoakantom - benigní či maligní kožní léze? 4. bilaterárne slovensko-české oftalmologické sympóziu s medzinárodnou účasťou, Banská Bystrica, 27. - 29. 9. 2007. Sborník abstrakt.

Mlčák P, Marešová K, Mohlerová Š, **Vidlářová M**. Trabekulektomie u komplikovaných očí. XVI. Výroční sjezd České oftalmologické společnosti, Špindlerův Mlýn, 25. - 27. 9. 2008. Sborník abstrakt: 42. ISBN 978-80-87009-53-6

Mlčák P, Marešová K, **Vidlářová M**. Využití Travatanu v terapii glaukomu a oční hypertenze. XVI. Výroční sjezd České oftalmologické společnosti, Špindlerův Mlýn, 25. - 27. 9. 2008. Sborník abstrakt: 87. ISBN 978-80-87009-53-6

Mlčák P, Marešová K, **Karhanová M**, Fryšák Z. Naše zkušenosti s využitím Travatanu v terapii glaukomu a oční hypertenze. 5. bilaterální Česko-slovenské oftalmologické sympozium, Olomouc, 19. - 20. 6. 2009. Sborník abstrakt: 44. ISBN 978-80-244-2313-5

Mlcak P, Maresova K, **Karhanova M**, Pracharova Z, Babkova B, Jirkova B, Novotna J, Simicak J, Vlacil O, Vomacka J, Benysek V, Rehak J. Lens Particle Glaucoma as a Consequence of Spontaneous Rupture of Anterior Capsule in Hypermature Cataract: Two Case Reports. World Glaucoma Congress, Boston, USA, 8. - 11. 7. 2009. Abstracts book: Hippokrates Glaucoma Foundation, 2009, GS18: 342.

Karhanová M, Marešová K, Bábková B, Vlácil O. Využití volného kožního transplantátu v periokulární oblasti. XVII. výroční sjezd České oftalmologické společnosti, Praha, 1. 10. - 3. 10. 2009. Sborník abstrakt: 54. ISBN 978-80-87009-53-6

Marešová K, Mlčák P, **Karhanová M**, Fryšák Z. Výsledky kombinované operace katarakty a glaukomu. Kongres České glaukomové společnosti, Praha, 8. - 10. 4. 2010. Sborník abstrakt: 40. ISBN 978-80-254-6894-4

Fryšák Z, Marešová K, Mlčák P, **Karhanová M**. Problematická YAG laser iridotomie. Kongres České glaukomové společnosti, Praha, 8. - 10. 4. 2010. Sborník abstrakt: 23. ISBN 978-80-254-6894-4

Mlčák P, Marešová K, **Karhanová M**, Prachařová Z, Bábková B, Jirková B, Novotná J, Šimičák J, Vlácil O, Vomáčka J, Benýšek V, Řehák J. Lens Particle Glaucoma jako následek spontánní ruptury přední kapsuly u hypermaturní katarakty. Kongres České glaukomové společnosti, Praha, 8. - 10. 4. 2010. Sborník abstrakt: 40. ISBN 978-80-254-6894-4

Maresova K, Mlcak P, **Karhanova M**, Frysak Z. The results of phacotrabeculectomy. 9th EGS Congress, Madrid, Spain, 12. - 17. 9. 2010. Poster No. P3.119.

Mlcak P, Maresova K, **Karhanova M**, Frysak Z. Successive bilateral phacotrabeculectomy in uncontrolled pseudoexfoliation glaucoma: a case report. 9th EGS Congress, Madrid, Spain, 12. - 17. 9. 2010, Poster No. P3.121.

Frysak Z, Maresova K, Mlcak P, **Karhanova M**. Complicated YAG laser iridotomy. 9th EGS Congress, Madrid, Spain, 12. - 17. 9. 2010, Poster No. P3.96.

Fryšák Z, Marešová K, Mlčák P, **Karhanová M**, Ošťanský J. Okluze arteria centralis retinae jako primární manifestace vrozené srdečné vady. XVIII. výroční sjezd České oftalmologické společnosti, Teplice, 23. - 25. 9. 2010. Sborník abstrakt: 34. ISBN 978-80-904410-4-0

Karhanova M, Hobzova M, Molitor M, Bienova M, Kucerova R. Floppy eyelid syndrome. 8th EADV (European Academy of Dermatology and Venerology) Spring Symposium, Carlsbad, 14. - 17. 4. 2011. Poster No. P130.

Karhanová M, Bábková B, Marešová K. Operační postup dle Fasanelly-Servata: Indikace, úspěšnost, komplikace. XI. Jihočeské Timrovy dny, České Budějovice, 21. - 22. 4. 2011. Abstrakt č. 6.

Karhanová M, Marešová K, Mlčák P, Vlácil O. Úhel kappa a multifokální nitrooční čočky. IX. Mezinárodní kongres ČSRKCH, Ostrava, 20. - 21. 5. 2011. Sborník abstrakt: 118. ISBN 978-80-254-9716-6

Karhanová M, Bábková B, Marešová K. Operační postup dle Fasanelly-Servata při korekci ptózy mírného a středního stupně. VI. Bilaterálne slovensko-české oftalmologické sympóziu, Nitra, SR, 17. - 18. 6. 2011. Program a zborník prednášok: 52.

Bábková B, Jirková B, **Karhanová M**. Ultrazvukové nálezy u pacientů s diabetem. Diabetes mellitus - oční komplikace, 12. Sympozium, Olomouc 8. 10. 2011. Sborník abstrakt:18.

Karhanova M, Marešova K, Mlcak P, Vlacil O, Rehak J. Angle kappa and multifocal intraocular menses. 16th ESCRS Winter Meeting. Prague, 3. - 5. 2. 2012. Poster No. POS-2103.

Karhanová M. Léčba glaukomu v těhotenství. Kongres České glaukomové společnosti, Olomouc, 19. - 21. 4. 2012. Sborník abstrakt: 27. ISBN 978-80-260-1958-9

Mlčák P, Marešová K, **Karhanová M**, Fryšák Z. Adherence k monoterapii analogy prostaglandinů jako léčby první volby primárního glaukomu s otevřeným úhlem a oční hypertenze. Kongres České glaukomové společnosti, Olomouc, 19. - 21. 4. 2012. Sborník abstrakt: 40. ISBN 978-80-260-1958-9

Marešová K, **Karhanová M**, Mlčák P, Fryšák Z. Trabekulektomie s HEALAflo w praxi. Kongres České glaukomové společnosti, Olomouc, 19. - 21. 4. 2012. Sborník abstrakt: 41. ISBN 978-80-260-1958-9

Karhanová M. Léčba glaukomu v těhotenství a laktaci. XII. Jihočeské Timrovy dny, Třeboň, 10. - 11. 5. 2012. Program/sborník abstrakt: 8.

Karhanová M. Diagnostika a léčba zvýšeného nitroočního tlaku při endokrinní orbitopatii. VII. Bilaterální česko-slovenské oftalmologické sympozium, Luhačovice, 17. - 18. 5. 2013. Sborník abstrakt: 96. ISBN 978-80-87735-04-6

Karhanová M. Diagnostika a léčba optické neuropatie při endokrinní orbitopatii. XIII. Jihočeské Timrovy dny, České Budějovice, 6. - 7. 6. 2013. Abstrakta: 7

Seznam přednášek/posterů (1. autor)

Vidlářová M. Periokulární keratoakantom. Oftalmologický seminář v Olomouci, 2004.

Vidlářová M, Hobzová M, Marešová K. Floppy eyelid a obstrukční spánková apnoe. 3. bilaterální česko-slovenské sympozium s mezinárodní účastí, Poděbrady, 22. - 24. 9. 2005.

Vidlářová M, Hobzová M, Marešová K. Syndrom laxního víčka a obstrukční spánková apnoe. Oftalmologický olomoucký seminář, 2006.

Vidlářová M, Hobzová M, Marešová K. Floppy Eyelid syndrom. VI. Timrovy dny plastické oční chirurgie v oftalmologii, České Budějovice, 20. - 21. 4. 2006.

Vidlářová M, Marešová K, Kalitová J. Ultrazvuk a glaukom. XIV. vědecké pracovní dny Slovenskej oftalmologickej spoločnosti: glaukom a varia, Žilina, 20. 4. 2006.

Vidlářová M: Glaukom. Seminář Oční kliniky pro sestry, Olomouc, 2006.

Vidlářová M. Wegenerova granulomatoza - oční projevy. Olomoucký oftalmologický seminář, 16. 5. 2006.

Vidlářová M, Marešová K. Přední oční segment. Optometrie 2006, Olomouc, 7. 10. 2006.

Vidlářová M, Marešová K, Urbánková M. Periokulární bazocelulární karcinom. Olomoucký oftalmologický seminář, 16. 10. 2006.

Vidlářová M. IGS 2007 Atheny – zpráva ze sjezdu. Olomoucký oftalmologický seminář, 15. 5. 2007.

Vidlářová M, Marešová K Bábková B, Urbánková M. Periokulární bazocelulární karcinom. XV. Výroční sjezd ČOS s mezinárodní účastí, Brno, 21. - 23. 6. 2007.

Vidlářová M, Marešová K Bábková B, Urbánková M. Periokulární spinocelulární karcinom. XV. Výroční sjezd ČOS s mezinárodní účastí, Brno, 21. - 23. 6. 2007.

Vidlářová M. Ptóza a možnosti jejího řešení. Kongres praktických lékařů – medicína pro praxi, Olomouc, 24. - 25. 5. 2007.

Vidlářová M, Neklanová M, Šišková D, Fric E. Kongenitální myastenický syndrom a okulární infantilní myastenia gravis. VIII. Sympozium dětskej oftalmologie, Bratislava 25. - 26. 5. 2007.

Vidlářová M, Marešová K. Periokulární keratoakantom - benigní či maligní kožní léze? 4. bilaterárne slovensko-české oftalmologické sympóziu s medzinárodnou účasťou, Banská Bystrica, 27. - 29. 9. 2007.

Vidlářová M, Hobzová M. Floppy efelid syndrom a syndrom obstrukční spánková apnoe. Zajímavé kazuistiky, 1. LF UK a ÚVN Praha, 6. 11. 2007.

Vidlářová M. Současné trendy v konzervativní a chirurgické léčbě ptózy. Seminář oční kliniky pro sestry, Olomouc, 30. 11. 2007.

Vidlářová M. Nové možnosti při stanovování rizika vzniku glaukomu. Futurum oftalmologicum 2008, Karlova Studánka, 1. - 2. 2. 2008.

Vidlářová M. Kombinovaná antiglaukomatózní terapie – kazuistiky. Seminář „Early diagnosis programme“ Olomouc, 11. 2. 2008, Ostrava, 27. 2. 2008, Karviná, 3. 3. 2008, Brno, 10. 3. 2008, Zlín, 17. 3. 2008.

Vidlářová M. Infantilní myastenia gravis a další poruchy neuromuskulárního přenosu u dětí. Olomoucký oftalmologický seminář, 19. 2. 2008.

Karhanová M. Guidelines EGS 2008. Olomoucký oftalmologický seminář, Olomouc, 2. 12. 2008.

Karhanová M, Marešová K, Bábková B, Vlácil O. Ptóza víček a možnosti jejího řešení. Olomoucký oftalmologický seminář, Olomouc, 3. 3. 2009.

Karhanová M, Neklanová M. Kongenitální myastenický syndrom. Zlínský oční festival, Zlín, 6. 3. 2009.

Karhanová M, Neklanová M. Akutně vzniklá ptóza u 10-měsíčního kojence. Zlínský oční festival, Zlín, 6. 3. 2009.

Karhanová M, Marešová K, Bábková B. Kongenitální ptóza - kdy operovat? IX. Sympozium dětské oftalmologie, Litomyšl 15. - 16. 5. 2009.

Karhanová M, Marešová K, Bábková B, Vlácil O. Využití volného kožního transplantátu v periokulární oblasti. XVII. výroční sjezd České oftalmologické společnosti, Praha, 1. 10. - 3. 10. 2009.

Karhanová M. Progrese. Edukační kurz “ Rate of Progression“, Olomouc, 24. 11. 2009.

Karhanová M. Léčba progredujících pacientů. Edukační kurz “ Rate of Progression“, Olomouc, 24. 11. 2009.

Karhanová M, Marešová K, Bábková B, Vlácil O. Volný kožní transplantát a jeho využití v periokulární oblasti. Olomoucký oftalmologický seminář, Olomouc, 9. 2. 2010.

Karhanová M. EBO Diploma Examination aneb květen v Paříži. 10. Setkání mladých oftalmologů, Pec pod Sněžkou, 18. - 19. 6. 2010.

Karhanová M. Floppy eyelid a syndrom a spánková apnoe. VIII. setkání zájemců o zobrazovací techniky a Co vy na to, kolegové XIV. Český Krumlov, 3. - 4. 9. 2010.

Karhanová M. GREAT roadshow. Olomouc, 6. 9. 2010, Ostrava, 8. 9. 2010.

Karhanová M. Záněty a poruchy postavení víček. Optometrie 2010, Olomouc, 18. - 19. 9. 2010.

Karhanová M. Terapie glaukomu - nesplněná přání. Regionální seminář pro oftalmology, Ostrava, 4. 11. 2010.

Karhanová M. Cílový nitrooční tlak u nitrooční hypertenze. 1. Zimův olomoucký diskuzní den, Olomouc, 13. 11. 2010.

Karhanová M. Studie léčby přípravkem Ganfort u pacientůs glaukomem s otevřeným úhlem (GOÚ), kteří mají nedostatečnou léčebnou odpověď na monoterapii. Olomoucký oftalmologický seminář, Olomouc, 22. 2. 2011.

Karhanová M. Bábková B, Marešová K. Operační postup dle Fasanelly-Servata: Indikace, úspěšnost, komplikace. XI. Jihočeské Timrovy dny, České Budějovice, 21. -22. 4. 2011.

Karhanová M. Marešová K, Mičák P, Vlácil O. Úhel kappa a multifokální nitrooční čočky. IX. Mezinárodní kongres ČSRKCH, Ostrava, 20. - 21. 5. 2011.

Karhanova M, Hobzova M, Molitor M, Marešova K, Rehak J. The floppy eyelid syndrome as a factor resulting in the diagnosis of severe obstructive sleep apnoea: a case report. Joint Congress of SOE (European Society of Ophthalmology), Geneva, 4. - 7. 6. 2011.

Karhanová M. EBO-co je nového? 11. Setkání mladých oftalmologů, Hustopeče, 10. - 12. 6. 2011.

Karhanová M. Léčba glaukomu a konzervační látky. Olomoucký oftalmologický seminář, Olomouc, 14. 6. 2011.

Karhanová M, Bábková B, Marešová K. Operační postup dle Fasanelly-Servata při korekci ptózy mírného a středního stupně. VI. Bilaterálne slovensko-české oftalmologické sympóziu, Nitra, SR, 17. - 18. 6. 2011.

Karhanová M. Periokulární keratoakantomy. (v rámci bloku Co vy na to, kolegové?) XIX. výroční sjezd České oftalmologické společnosti, Ostrava, 22. - 24. 9. 2011.

Karhanová M, Marešová K, Mičák P, Vlácil O. Význam úhlu kappa pro centraci multifokálních nitroočních čoček. Olomoucký oftalmologický seminář, Olomouc, 18. 10. 2011.

Karhanová M. Dvojkombinace v léčbě glaukomu. Olomoucký oftalmologický seminář, Olomouc, 18. 10. 2011.

Karhanová M. Tafluprost v léčbě glaukomu a nitrooční hypertenze. Odborný oční seminář, Opava, 22. 3. 2012.

Karhanová M. Antiglaukomatika bez konzervačních látek. Odborný oční seminář, Znojmo, 3. 4. 2012.

Karhanová M. Léčba glaukomu účinně a bezpečně. Odborný seminář, Šumperk, 11. 4. 2012.

Karhanová M. Léčba glaukomu v těhotenství. Kongres České glaukomové společnosti, Olomouc, 19. - 21. 4. 2012.

Karhanová M. Léčba glaukomu v těhotenství a laktaci. XII. Jihočeské Timrovy dny, Třeboň, 10. - 11. 5. 2012.

Karhanová M. Konzervační látky a léčba glaukomu. Odborný oční seminář, Uherské Hradiště, 16. 5. 2012.

Karhanová M., Skorkovská K. SSY- Save Sight Years. Ostrava, 29. 5. 2012, Brno, 30. 5. 2012, Hradec Králové, 5. 6. 2012.

Karhanová M. Tafluprost 0,0015% bez konzervačních látek v léčbě glaukomu a oční hypertenze – výsledky multicentrické observační studie. Odborný oční seminář, Vsetín, 6. 6. 2012.

Karhanová M. Tafluprost – účinnost a bezpečnost v léčbě glaukomu. Olomoucký oftalmologický seminář, Olomouc, 12. 6. 2012.

Karhanová M. Úhel kappa a jeho význam pro praxi. (v rámci bloku Co vy na to, kolegové?) XX. výroční sjezd České oftalmologické společnosti, Plzeň, 20. - 22. 9. 2012.

Karhanová M. Sledování progrese glaukomu. XX. výroční sjezd České oftalmologické společnosti, Plzeň, 20. - 22. 9. 2012.

Karhanová M. Vliv progrese glaukomu na kvalitu života pacientů. Olomoucký oftalmologický seminář, Olomouc, 12. 2. 2013.

Karhanová M. Léčba glaukomu v těhotenství. Olomoucký oftalmologický seminář, Olomouc, 18. 6. 2013.

11. Seznam použitých zkratk

anti-rTSH	protilátky proti receptorům pro tyreostimulační hormon
anti-hTG	protilátky proti tyreoglobulinu
anti-TPO	protilátky proti peroxidáze
CAS	Clinical Activity Score
CT	výpočetní tomografie (computed tomography)
EO	endokrinní orbitopatie
EUGOGO	European Group on Graves' Orbitopathy (Evropská skupina pro Gravesovu orbitopatii)
GB tyreotoxikóza	Graves-Basedovova tyreotoxikóza
MRI	magnetická rezonance
RI	dolní přímý sval (musculus rectus inferior)
RL	zevní přímý sval (musculus rectus lateralis)
RM	vnitřní přímý sval (musculus rectus medialis)
RS	horní svalový komplex (musculus rectus superior + levator palpebrae superioris)
SD	směrodatná odchylka
T	tkáňová citlivost
TRAK	protilátky proti receptorům pro tyreostimulační hormon
UBM	ultrazvuková biomikroskopie
UZ	ultrazvuk
VEP	zrakové evokované potenciály

12. Seznam tabulek

Tabulka 1.	Víčkové příznaky endokrinní orbitopatie.....	15
Tabulka 2.	Diferenciální rozvaha retrakce víček.....	16
Tabulka 3.	Diferenciální rozvaha edémů víček.....	16
Tabulka 4.	Clinical Activity Score (CAS).....	28
Tabulka 5.	Hodnocení závažnosti endokrinní orbitopatie podle Evropské skupiny pro Gravesovu orbitopatii (EUGOGO).....	29
Tabulka 6.	Nejčastější sonografické nálezy typické pro onemocnění, která způsobují rozšíření okohybných svalů (Byrne <i>et al.</i> 2002).....	41
Tabulka 7.	Výhody a nevýhody UZ vyšetření orbit u pacientů s EO.....	43
Tabulka 8.	Indikace k provedení MRI při endokrinní orbitopatii.....	45
Tabulka 9.	Výhody a nevýhody MRI vyšetření orbit u pacientů s EO.....	48
Tabulka 10.	Indikace k provedení CT při endokrinní orbitopatii.....	50
Tabulka 11.	Výhody a nevýhody CT vyšetření orbit u pacientů s EO.....	50
Tabulka 12.	Základní diferenciální rozvaha exoftalmu.....	55
Tabulka 13.	Horní hranice normy šíře okohybných svalů (krátkého rozměru) u zdravých jedinců v mm dle Özgen <i>et al.</i> (2000). Vypočítáno jako průměr + 2SD.....	66
Tabulka 14.	Horní hranice normy hodnoty <i>R</i> (poměr dlouhého a krátkého rozměru) Pro jednotlivé okohybné svaly u zdravých jedinců dle Aydin <i>et al.</i> (2003). Vypočítáno jako průměr + 2SD.....	66
Tabulka 15.	Průměrné hodnoty krátkého rozměru šíře jednotlivých okohybných svalů v mm v celém souboru.....	68
Tabulka 16.	Průměrné hodnoty dlouhého rozměru šíře jednotlivých okohybných svalů v mm v celém souboru.....	68
Tabulka 17.	Průměrné hodnoty <i>R</i> (poměr dlouhého a krátkého rozměru) pro jednotlivé okohybné svaly v mm v celém souboru.....	69
Tabulka 18.	Rozšíření jednotlivých okohybných svalů v procentech ve srovnání s normativními hodnotami – při použití indexu <i>R</i> (Aydin <i>et al.</i> 2003) a s normami pro kratší rozměr svalů bez zohlednění pohlaví i při zohlednění pohlaví (Özgen <i>et al.</i> 2000).....	70
Tabulka 19.	Počet orbit s různým počtem rozšířených okohybných svalů (vyjádřeno i v procentech).....	72
Tabulka 20.	Hodnoty šíře horizontálních okohybných svalů měřené pomocí UZ a MRI (uvedeno v mm).....	73
Tabulka 21.	Hodnoty mediánu šíře horizontálních okohybných svalů měřené pomocí UZ a MRI v jednotlivých podskupinách (uvedeno v mm).....	73
Tabulka 22.	Spearmanovy korelační koeficienty mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro vnitřní a zevní přímý sval v celém souboru a v jednotlivých podskupinách.....	84
Tabulka 23.	Fyziologické hodnoty pro šíři přímých okohybných svalů v mm (dle různých autorů a použitých zobrazovacích metod).....	86

13. Seznam grafů

Graf 1.	Tzv. Rundleho křivka znázorňuje vztah mezi aktivitou a závažností onemocnění během přirozeného vývoje EO (Wiersinga 1995)	26
Graf 2 a, b.	Znázornění kauzálního vztahu mezi zahájením imunosupresivní terapie EO a rizikem vzniku trvalých následků - čím dříve po objevení se prvních příznaků aktivity zahájíme terapii, tím menší je riziko vzniku trvalých následků (Wiersinga 1995)	27
Graf 3.	Spearmanova korelační analýza prokázala středně silnou pozitivní korelaci mezi součtem krátkých průměrů všech přímých okohybných svalů a stupněm exoftalmu ($r = 0,559$).....	70
Graf 4.	Srovnání procentuálního rozšíření jednotlivých okohybných svalů při použití rozdílných normativních hodnot – při použití indexu <i>R</i> (Aydin <i>et al.</i> 2003) a norem pro kratší rozměr svalů bez zohlednění pohlaví i při zohlednění pohlaví (Özgen <i>et al.</i> 2000).....	71
Graf 5.	Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro vnitřní přímý sval v celém souboru ($n = 180$, $r = 0,690$, Spearmanova korelační analýza).....	74
Graf 6.	Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro zevní přímý sval v celém souboru ($n = 180$, $r = 0,572$, Spearmanova korelační analýza).....	75
Graf 7.	Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro vnitřní přímý sval v podskupině v aktivní fázi EO ($n = 98$, $r = 0,712$, Spearmanova korelační analýza).....	76
Graf 8.	Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro vnitřní přímý sval v podskupině v inaktivní fázi EO ($n = 82$, $r = 0,662$, Spearmanova korelační analýza).....	76
Graf 9.	Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro zevní přímý sval v podskupině v aktivní fázi EO ($n = 98$, $r = 0,678$, Spearmanova korelační analýza).....	77
Graf 10.	Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro zevní přímý sval v podskupině v inaktivní fázi EO ($n = 82$, $r = 0,433$, Spearmanova korelační analýza).....	77
Graf 11.	Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro vnitřní přímý sval v podskupině s hodnotami exoftalmu < 18 mm ($n = 31$, $r = 0,553$, Spearmanova korelační analýza).....	78
Graf 12.	Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro vnitřní přímý sval v podskupině s hodnotami exoftalmu $18 - 21$ mm ($n = 63$, $r = 0,643$, Spearmanova korelační analýza).....	79
Graf 13.	Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro vnitřní přímý sval v podskupině s hodnotami exoftalmu > 22 mm ($n = 86$, $r = 0,687$, Spearmanova korelační analýza).....	79
Graf 14.	Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro zevní přímý sval v podskupině s hodnotami exoftalmu < 18 mm ($n = 31$, $r = 0,552$, Spearmanova korelační analýza).....	80
Graf 15.	Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro zevní přímý sval v podskupině s hodnotami exoftalmu $18 - 21$ mm ($n = 63$, $r = 0,442$, Spearmanova korelační analýza).....	80

Graf 16.	Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro zevní přímý sval v podskupině s hodnotami exoftalmu > 22 mm (n = 86, r = 0,561, Spearmanova korelační analýza).....	81
Graf 17.	Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro vnitřní přímý sval pro časové období 2007-2009 (n = 92, r = 0,530, Spearmanova korelační analýza).....	82
Graf 18.	Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro zevní přímý sval pro časové období 2007-2009 (n = 92, r = 0,426, Spearmanova korelační analýza).....	82
Graf 19.	Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro vnitřní přímý sval pro časové období 2010-2012 (n = 88, r = 0,878, Spearmanova korelační analýza).....	83
Graf 20.	Závislost mezi hodnotami naměřenými na MRI a pomocí UZ pro zevní přímý sval pro časové období 2010-2012 (n = 88, r = 0,751, Spearmanova korelační analýza).....	83

14. Seznam obrázků

Obrázek 1.	Dalrymplův příznak - retrakce horních víček patrná při pohledu vpřed.....	14
Obrázek 2.	Graefeho příznak - při pohledu dolů chybí souhyb horního víčka s bulbem.....	15
Obrázek 3.	Enrothovo znamení – preseptální edém horních víček.....	17
Obrázek 4.	Injekce spojivek s maximem při úponu okohybných svalů.....	18
Obrázek 5.	Chemóza spojivky a překrvení karunkuly vlevo u pacienta se závažnou vysoce aktivní EO.....	18
Obrázek 6.	Lagofthalmus (nedovírání) levého oka.....	19
Obrázek 7.	Deviace pravého bulbu dolů v důsledku restrikce dolního přímého svalu u pacientky s EO	20
Obrázek 8.	Deviace pravého bulbu nazálně v důsledku restrikce vnitřního přímého svalu u pacientky s EO.....	20
Obrázek 9.	Výrazný exoftalmus v důsledku EO s nebezpečím subluxace bulbu při pohledu zepředu.....	21
Obrázek 10.	Výrazný exoftalmus v důsledku EO s nebezpečím subluxace bulbu při pohledu z profilu.....	22
Obrázek 11.	Pacient s optickou neuropatií při EO - s relativně malým stupněm exoftalmu, poruchou motility bulbů v důsledku výrazně rozšířených okohybných svalů a výraznými známkami aktivity onemocnění.....	23
Obrázek 12.	Schematické znázornění transokulárního způsobu vyšetření očnice (Byrne <i>et al.</i> 2002).....	33
Obrázek 13.	Schematické znázornění paraokulárního způsobu vyšetření očnice (Byrne <i>et al.</i> 2002).....	33
Obrázek 14.	Základní polohy B-sondy při transokulárním zobrazení: A - transversální, B - longitudinální, C- axiální (Byrne <i>et al.</i> 2002).....	34
Obrázek 15.	Základní polohy B-sondy při paraokulárním přístupu a transversální pozici sondy se znázorněním orientace značky sondy pro obraz transversální horizontální - H, transversální vertikální - V, transversální šikmý - Š (Baráková 2001).....	35
Obrázek 16.	Základní polohy B-sondy při paraokulárním přístupu a longitudinální pozici sondy (Baráková 2001).....	35
Obrázek 17.	Poloha sondy při dynamickém zobrazení B při vyšetřování přímého okohybného svalu od jeho úponu (1) až k orbitálnímu apexu (5) – transversální obraz (Byrne <i>et al.</i> 2002).....	38
Obrázek 18.	Zobrazení B vnitřního přímého svalu v transversálním obraze.....	38
Obrázek 19.	Poloha sondy při longitudinálním zobrazení B při vyšetřování přímého okohybného svalu, značka sondy směřuje směrem k rohovce (Byrne <i>et al.</i> 2002).....	39
Obrázek 20.	Zobrazení B vnitřního přímého svalu v longitudinálním obraze, v horní části echogramu je patrný úpon svalu, v dolní svalové bříško.....	39
Obrázek 21.	Rozšíření vnitřního přímého svalu u pacienta s endokrinní orbitopatií v aktivní fázi onemocnění v zobrazení B, longitudinální obraz.....	40
Obrázek 22.	Rozšíření vnitřního přímého svalu u pacienta s endokrinní orbitopatií v inaktivní fázi onemocnění v zobrazení B, longitudinální obraz.....	41
Obrázek 23.	Typické vřetenovité rozšíření vnitřních přímých okohybných svalů u pacienta s EO na MRI na řezu v transversální rovině, zevní okohybné svaly jsou nepostižené.....	47

Obrázek 24.	Rozšíření přímých okohybných svalů (s výjimkou zevního přímého svalu) u pacienta s EO na MRI na řezu v koronální rovině	47
Obrázek 25a.	Pacientka s těžkou formou endokrinní orbitopatie a výraznými známkami aktivity onemocnění vpravo, vlevo bez klinických známek aktivity.....	49
Obrázek 25b.	Odpovídající nález na MRI u téže pacientky na řezu v koronární rovině - v T2-váženém obraze je patrna vpravo zvýšená intenzita signálu okohybných svalů, která koreluje s klinickým obrazem a svědčí pro přítomnost edému ve svalech, vlevo jsou svaly mírně hyposignální.....	49
Obrázek 26.	Vyšetření stupně exoftalmu pomocí Hertelova exoftalmometru.....	53
Obrázek 27.	Základní postupy při léčbě EO.....	56
Obrázek 28.	Znázornění měření krátkých průměrů okohybných svalů (pro přehlednost znázorněno na jednom MRI skenu). Každý sval byl v praxi měřen v místě své největší šířky na rekonstrukci v rovině kolmé k průběhu dlouhé osy orbity.....	64
Obrázek 29.	Znázornění měření dlouhých průměrů okohybných svalů (pro přehlednost znázorněno na jednom MRI skenu). Každý sval byl v praxi měřen v místě své největší šířky na rekonstrukci v rovině kolmé k průběhu dlouhé osy orbity.....	64

15. Prohlášení

Prohlašuji, že jsem dizertační práci vypracovala samostatně a že jsem pravdivě uvedla veškerou literaturu a další informační zdroje, ze kterých jsem čerpala.

Spoluautoři publikací, které se týkají této dizertační práce, souhlasí s uvedením výsledků.

V Olomouci dne 14. dubna 2014

.....
MUDr. Marta Karhanová, FEBO