

**Univerzita Karlova  
1. lékařská fakulta**



**Autoreferát disertační práce**

**PROSPEKTIVNÍ STUDIE  
DLOUHODOBÝCH NEUROLOGICKÝCH  
NÁSLEDKŮ AKUTNÍ INTOXIKACE  
METANOLEM**

**Prospective study of long-term neurological  
sequelae of acute methanol poisoning**

**MUDr. Kateřina Kotíková  
Praha 2021**



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

**Studijní program:** Biomedicína

**Studijní obor:** Preventivní medicína a epidemiologie

**Předseda oborové rady:** doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D.

**Školící pracoviště:** Klinika pracovního lékařství,

1. LF UK a VFN v Praze

**Autor:** MUDr. Kateřina Kotíková

**Školitel:** prof. MUDr. Sergej Zacharov, Ph.D., FEAPCCT

**Oponenti:**

**Autoreferát byl rozeslán dne:**

**Obhajoba se koná dne .....** v ..... hod.,

kde .....

S disertací je možno se seznámit na děkanátu 1. lékařské fakulty  
Univerzity Karlovy



## **OBSAH**

<b>SOUHRN PRÁCE V ČEŠTINĚ</b>	1
<b>SUMMARY</b>	3
<b>1. ÚVOD</b>	5
1.2. Toxické působení metanolu v lidském organismu	5
1.3. Klinické příznaky, terapie a prognóza intoxikace metanolem.	5
1.4. Postižení centrální nervové soustavy následkem akutní intoxikace metanolem	6
1.5. Zobrazovací a funkční vyšetření bazálních ganglií	7
1.5.1. Magnetická rezonance a MR-volumetrie bazálních ganglií	7
1.5.2. Vyšetření distribuce a denzity dopaminového transportéru jednofotonovou emisní výpočetní tomografií (DaT SPECT).	7
1.6. Postižení periferní nervové soustavy následkem akutní intoxikace metanolem	8
<b>2. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE</b>	9
<b>3. SOUBOR PACIENTŮ A METODIKA</b>	10
<b>4. VÝSLEDKY A DISKUSE</b>	12
4.1. Prevalence, charakter, dynamika a predisponující faktory hemoragických a nehemoragických lézí mozku způsobených akutní intoxikací metanolem	12
4.1.1. Prevalence a dynamika hemoragických a nehemoragických mozkových lézí	12
4.1.2. Predisponující faktory hemoragických mozkových lézí	13
4.1.3. Vliv systémové antikoagulační léčby aplikované během hemodialýzy na vznik hemoragických lézí v mozku	14
4.2. Význam DaT-SPECT v diagnostice poškození bazálních ganglií.	15
4.3. Postižení periferní nervové soustavy následkem akutní intoxikace metanolem	16
<b>5. ZÁVĚR</b>	19
5.1. Prevalence, charakter, dynamika a predisponující faktory hemoragických a nehemoragických lézí mozku způsobených akutní intoxikací metanolem	19
5.2. Význam DaT-SPECT v diagnostice poškození bazálních ganglií	20
5.3. Postižení periferní nervové soustavy následkem akutní intoxikace metanolem	21
<b>6. SEZNAM LITERATURY</b>	22
<b>7. SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORKY</b>	32



## SOUHRN PRÁCE V ČEŠTINĚ

**Kontext:** Metanol je alkohol, který se hojně využívá v průmyslu a má známé neurotoxické účinky. U akutní otravy metanolem je typickým nálezem na magnetické rezonanci (MRI) a počítačové tomografii (CT) mozku bilaterální nekróza bazálních ganglií. Dopad expozice metanolu na periferní nervový systém není známý.

**Cíl:** Stanovit prevalenci a predisponující faktory hemoragických a nehemoragických mozkových lézí u pacientů, kteří přežili akutní otravu metanolem; zjistit, zda vyšetření dopaminových transportérů v mozku jednofotonovou emisní výpočetní tomografií (DaT SPECT) s <sup>123</sup>I-ioflupanem (<sup>123</sup>I-ioflupan SPECT) lze potenciálně využít jako marker poškození bazálních ganglií při akutní otravě metanolem; posoudit úlohu akutní expozice metanolu v rozvoji periferní polyneuropatie (PNP) v letech následujících po propuštění z nemocnice.

**Materiál a metodika:** U pacientů s potvrzenou otravou metanolem byla provedena šestiletá prospektivní kohortová jednocentrová studie. Vyšetřovací protokol zahrnoval neurologické vyšetření včetně MRI, DaT SPECT a elektromyografického vyšetření (EMG), dále zrakové evokované potenciály (VEP), oční vyšetření s měřením tloušťky vrstvy nervových vláken sítnice (RNFL), biochemická vyšetření a toxikologické testy. U 46 pacientů byla kontrolní vyšetření zahrnující MRI mozku provedena 3–8 a 24–28 měsíců po propuštění z nemocnice, u 42 pacientů byla MRI mozku provedena čtyřikrát během šestiletého období a DaT SPECT byl proveden dvakrát. 55 pacientů podstoupilo v rámci studie jednou až čtyřikrát EMG vyšetření.

**Výsledky:** Ze 46 pacientů (střední věk 49 let, IQR 35–57 let, 37 mužů a 9 žen), kterým bylo provedeno MRI vyšetření, mělo 24 (52 %) pacientů celkem 40 abnormálních nálezů na mozku s hemoragickými lézemi zjištěnými u 15 (33 %) a nehemoragickými lézemi nalezenými u 9 (19 %) pacientů. Typickým místem krvácení do mozku bylo putamen. Pacienti s hemoragickými lézemi mozku měli při přijetí do nemocnice závažnější acidózu, vyšší hladinu glykemie a laktátu než pacienti bez krvácení (všichni  $p < 0,05$ ). Dlouhodobé poškození zraku se vyskytovalo častěji ve skupině pacientů s hemoragickými lézemi CNS. U závažně intoxikovaných pacientů léčených bez systémové antikoagulační léčby bylo zjištěno krvácení do mozku, zatímco léčba vysokými dávkami heparinu ne vždy vedla k hemoragickému poškození mozku.

Čtyřicet dva pacientů (průměrný věk  $46,3 \pm 4,2$  let; 8 žen) podstoupilo dvakrát DaT SPECT. U 35 hodnocených pacientů byla provedena MRI-volumetrie. Byla zjištěna pozitivní korelace mezi specifickými vazebnými poměry (SBR)

a objemem levého putamen. Korelace mezi SBR a objemem pravého putamen byly významné pouze pro putamen posterior ( $r = 0,386$ ,  $p = 0,022$ ). Byla pozorována významná korelace mezi SBR putamen posterior a pH arteriální krve ( $r = 0,574$ ;  $p < 0,001$ ) i dalšími toxikologickými parametry závažnosti otravy, včetně koncentrace laktátu, glukózy a kreatininu v séru ( $p < 0,05$ ). SBR putamen posterior pozitivně korelovalo s globální tloušťkou RNFL ( $p < 0,05$ ).

PNP byla zjištěna u 20/55 (36 %) pacientů, ve většině případů se jednalo o mírnou axonální senzomotorickou neuropatii. Pacienti s PNP byli významně starší ( $57,3 \pm 5,3$  oproti  $42,5 \pm 3,9$  roku;  $p < 0,001$ ), měli vyšší hladinu glukózy v krvi ( $5,93 \pm 0,97$  oproti  $4,81 \pm 0,32$  mmol/l;  $p = 0,035$ ) a nižší koncentraci vitamínu B1 ( $45,5 \pm 7,4$  oproti  $57,5 \pm 5,2$  ug/l;  $p = 0,015$ ). Ve skupině pacientů s PNP byl významně vyšší počet chronických uživatelů alkoholu (18/20 proti 19/35;  $p = 0,005$ ). Nezaznamenali jsme souvislost mezi výskytem PNP a akutními parametry závažnosti otravy – pH arteriální krve, koncentrací metanolu a etanolu při příjmu (všechny  $p > 0,05$ ). Nebyl zjištěn rozdíl v počtu pacientů se zraťovými následky (9/20 s PNP oproti 12/35 pacientům bez PNP;  $p = 0,431$ ) a CNS následky (9/20 s PNP oproti 15/35 pacientům bez PNP;  $p = 0,877$ ).

**Závěr:** Prevalence hemoragických lézí byla vyšší než prevalence nehemoragických lézí. Nebyla nalezena souvislost mezi krvácením do mozku a systémovou antikoagulační léčbou během hemodialýzy.  $^{123}\text{I}$ -ioflupan SPECT (DaT SPECT) odrážející dopaminergní axonální dysfunkci ve striatu je potenciálně dobrým ukazatelem funkčního poškození bazálních ganglií vyvolaného metanolem. Nebyla nalezena žádná souvislost mezi prevalencí PNP v souboru a akutní expozicí metanolu.



## SUMMARY

**Background:** Methanol is widely industrially used alcohol with known neurotoxic properties. Bilateral necrosis of basal ganglia is a typical finding detected on magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) scan of the brain in acute methanol poisoning. The impact of methanol exposure on peripheral nervous system is unknown.

**Aim:** To study the prevalence and predisposing factors of haemorrhagic and non-haemorrhagic brain lesions in survivors of acute methanol poisoning; to investigate whether dopamine transporter single-photon emission computed tomography (DaT SPECT) with  $^{123}\text{I}$ -ioflupane ( $^{123}\text{I}$ -ioflupane SPECT) has the potential as a marker of basal ganglia damage in acute methanol poisoning; to investigate the role of acute methanol exposure in the development of peripheral polyneuropathy (PNP).

**Methods:** A six year prospective, single-center, cohort study of patients with confirmed methanol poisoning was conducted. The examination protocol consisted of neurological examination, including MRI, DaT SPECT and electromyographic examination (EMG) further, visual evoked potentials (VEP), ocular examination with retinal nerve fiber layer thickness measurement (RNFL), series of biochemical and toxicological tests. In 46 patients, follow-up examinations including brain MRI were performed 3–8 and 24–28 months after discharge from the hospital, in 42 patients brain MRI was performed four times during a six-year period and DaT SPECT was performed twice, 55 patients underwent electromyographic examination once to four times within the study.

**Results:** Of 46 patients (median age of 49 years, IQR 35–57 years, 37 males and 9 females), who underwent MRI examination, 24 (52 %) patients had a total of 40 abnormal brain findings with haemorrhagic lesions detected in 15 (33 %) and non-haemorrhagic lesions found in 9 (19 %) patients. The typical site of brain haemorrhage was the putamen. The patients with haemorrhagic brain lesions were more acidemic and had higher glycaemia and lactacidaemia on admission than those without haemorrhages (all  $p < 0.05$ ). The long-term visual damage was present more often in the group of patients with haemorrhagic CNS lesions. Brain haemorrhage was found in severely intoxicated patients treated without systemic anticoagulant therapy, whereas treatment with high doses of heparin did not always result in haemorrhagic brain damage.

Forty-two patients (mean age  $46.3 \pm 4.2$  yrs; 8 females) underwent DaT SPECT twice. Volumetry was calculated in 35 of the patients assessed. The SBR for the left putamen was positively correlated with its volume. Correlations between specific binding ratio (SBR) and the volume of the right putamen were

significant only for the posterior putamen ( $r = 0.386$ ,  $p = 0.022$ ). A strong correlation was observed between the SBR of the posterior putamen and arterial blood pH ( $r=0.574$ ;  $p<0.001$ ) and other toxicological parameters of severity of poisoning including serum lactate, glucose, and creatinine concentrations ( $p<0.05$ ). The SBR of the posterior putamen positively correlated with the global RNFL thickness ( $p<0.05$ ).

PNP was observed in 20/55 (36%) patients, in most of the cases mild axonal sensorimotor neuropathy. The patients with PNP were significantly older ( $57.3\pm 5.3$  versus  $42.5\pm 3.9$  years;  $p <0.001$ ), with higher blood glucose ( $5.93\pm 0.97$  versus  $4.81\pm 0.32$  mmol/L;  $p=0.035$ ) and lower vitamin B<sub>1</sub> ( $45.5\pm 7.4$  versus  $57.5\pm 5.2$  ug/L;  $p=0.015$ ) concentrations. The number of chronic alcohol abusers was significantly higher in the PNP group (18/20 versus 19/35;  $p=0.005$ ). No association of PNP prevalence was found with acute parameters of poisoning severity – arterial blood pH, serum methanol and ethanol concentrations at admission (all  $p>0.05$ ). No difference in the number of patients with visual (9/20 with PNP versus 12/35 patients without PNP;  $p=0.431$ ) and CNS sequelae (9/20 with PNP versus 15/35 patients without PNP;  $p=0.877$ ) of poisoning was present.

**Conclusion:** The prevalence of haemorrhagic lesions was higher than the prevalence of non-haemorrhagic ones. No association between brain haemorrhages and systemic anticoagulation during dialysis was found. <sup>123</sup>I-ioflupane SPECT (DaT SPECT) reflecting dopaminergic axonal dysfunction in the striatum demonstrates significant potential for the diagnosis of methanol-induced functional damage of the basal ganglia. No association was found between the prevalence of PNP and acute methanol exposure.

# 1. ÚVOD

## 1.1. Aktuálnost výzkumu.

Metanol (metylalkohol) je vysoce toxický alkohol. Používá se na výrobu formaldehydu, jako součást nemrzoucích směsí nebo pohonných látek, jako denaturační činidlo a rozpouštědlo (English et al., 2015). K akutní otravě metanolem může dojít náhodou, v sebevražedném úmyslu nebo v důsledku konzumace metanolem ředěného alkoholu (Kumar et al., 2003; Ravichandran et al., 1984). V současné době se nejvíce hromadných otrav metanolem vyskytuje v rozvojových zemích, kde se metanol používá jako levná náhrada alkoholu. Hromadné otravy metanolem se objevují i v zemích Evropské unie, například v Estonsku (Paasma et al., 2007; Paasma et al., 2013), v Norsku (Hovda et al., 2005a) a v České republice (Zakharov et al., 2014b).

## 1.2. Toxické působení metanolu v lidském organismu

Metanol je relativně málo toxický, toxické jsou zejména jeho metabolity – formaldehyd a kyselina mravenčí. Metylalkohol je oxidován v játrech enzymem alkoholdehydrogenázou (ADH) na formaldehyd a dále aldehyddehydrogenázou (ALDH) na kyselinu mravenčí. Kyselina mravenčí je dále oxidována za přítomnosti tetrahydrofolátu (THF) na oxid uhličitý a vodu. Účinek kyseliny mravenčí na centrální nervový systém (CNS) umocňuje závažná metabolická acidóza, která usnadňuje přechod kyseliny mravenčí hematoencefalickou bariérou, což způsobuje edém mozku a/nebo nekrózy a krvácení v oblasti putamen, nucleus pallidus a subkortikální bílé hmoty (Blanco et al., 2006; Feany et al., 2001; Gaul et al., 1995; Zakharov et al., 2016).

## 1.3. Klinické příznaky, terapie a prognóza intoxikace metanolem.

K časným projevům toxicity metanolu patří opilst, nevolnost, zvracení, bolesti břicha, slabost, zmatenost a ataxie (Tephly TR, 1991). V případě těžké otravy dochází k závažnému kvantitativnímu i kvalitativnímu poškození vědomí,

mohou se objevit i křeče (Bennett et al., 1953, Kruse, 1992). Výrazněji bývá také postižen zrak. Snižuje se ostrost vidění a dochází ke ztrátě barevného vidění, pacienti popisují obraz sněžného pole nebo sněhovou bouři, pocity oslnění a zhasínání. Účinná léčba je vedena snahou, co nejdříve za pomoci antidota, etanolu nebo 4-methylpyrazolu (fomepizolu), inhibovat ADH a tím zabránit vzniku toxických metabolitů (Zakharov et al., 2015a). Dále je třeba korigovat závažnou metabolickou acidózu a pokusit se o rychlou eliminaci metanolu a kyseliny mravenčí hemodialýzou (Barceloux et al., 2002; Jacobsen et al., 1986, Kraut et al., 2008; Zakharov et al., 2014a, 2016, 2017a). Pozdní diagnóza a s ní související pozdní zahájení léčby vede k vyšší mortalitě a k vyšší pravděpodobnosti vzniku trvalých zrakových nebo neurologických následků (Hassanian-Moghaddam et al., 2007). Závažnost metabolické acidózy je známým prognostickým faktorem u akutní otravy metanolem (Paasma et al., 2012; Zakharov et al., 2015c).

#### **1.4. Postižení centrální nervové soustavy následkem akutní intoxikace metanolem**

Toxické působení kyseliny mravenčí, metabolitu metanolu, vede k nekróze bazálních ganglií, hlavně putamen, často s krvácením, dále k postižení bílé hmoty zejména v subkortikální oblasti, méně často k poškození v oblasti mozkového kmene, mozečku a nucleus caudate (Blanco et al., 2006, Hassanian-Moghaddam et al., 2017, Singh et al., 2013, Vaneckova et al., 2015). Někteří autoři uvádějí souvislost mezi krvácením do mozku intoxikovaných pacientů a použitím systémové antikoagulace během hemodialýzy (Giudicissi et al., 1995, Hernández et al., 2004). Pozdní neurologické příznaky se u intoxikovaných pacientů objevují se zpožděním dnů až týdnů po intoxikaci (Bezdicek et al., 2014). Poškození bazálních ganglií se může klinicky manifestovat sekundárním parkinsonismem.

## **1.5. Zobrazovací a funkční vyšetření bazálních ganglií**

### ***1.5.1. Magnetická rezonance a MR-volumetrie bazálních ganglií***

Typickými nálezy na MRI a CT u pacientů intoxikovaných metanolem jsou ložiska bilaterální nekrózy bazálních ganglií, někdy s krvácením, a hemoragické léze v subkortikální bílé hmotě (Jain et al., 2013; Kim et al., 2006, Vaneckova et al., 2015). Mezi další méně časté nálezy na MRI patří nekrotické léze v oblasti globus pallidus, nucleus caudate, thalamu, mozečku, mozkového kmene, pons a mozkové kůry, dále atrofie zrakového nervu (Kuteifan et al., 1998; McLean et al., 1980; McNeill et al., 2008). Nejčastějším nálezem na MRI je oboustranná nekróza putamen (Vaneckova et al., 2019). Ke kvantitativnímu hodnocení změn se využívá MRI-volumetrická analýza mozku. Pacienti se známkami metanolem indukovaného poškození mozku mají na MRI výrazně snížené objemy bazálních ganglií. Bylo prokázáno, že objem bazálních ganglií koreluje se závažností metabolické acidózy a zároveň objem putamen koreluje s tloušťkou RNFL na optické koherenční tomografii (OCT) (Hlusicka et al., 2020).

### ***1.5.2. Vyšetření distribuce a denzity dopaminového transportéru jednofotonovou emisní výpočetní tomografií (DaT SPECT).***

Do putamen je axonálním prouděním transportován dopamin syntetizovaný v substantia nigra pars compacta (Luo et al., 2019). Striatum (putamen a nucleus caudate) tvoří spolu se substantia nigra, thalamem a frontální oblastí mozku kortiko-striato-thalamo-kortikální smyčku (Haber, 2016). Proto poškození putamen může ovlivnit různé oblasti mozku. Dopaminový transportér (DaT) je protein nacházející se v membráně dopaminergních buněk. Moderní zobrazovací techniky používají <sup>123</sup>I-ioflupane pro označení DaT a umožňují hodnotit dopaminergní funkce pomocí SPECT (Darcourt et al., 2010). Absorpce <sup>123</sup>I-ioflupanu ve striatu odpovídá počtu funkčních dopaminergních neuronů v substantia nigra pars compacta (Colloby SJ, et al., 2012; Kordower).

Zatím byly publikovány jen jednotlivé případy intoxikovaných pacientů, u kterých se vyšetřovala a posuzovala funkce dopaminergního systému ve striatu pomocí funkčních zobrazovacích metod (Airas et al. 2008, Doe de Maindreville et al., 2017). Zatím není jasné, zda se nekróza v oblasti putamen u intoxikovaných pacientů projeví úbytkem striatální DaT vazby, zda existuje souvislost mezi objemy putamen, nucleus caudate, globus pallidus stanovenými pomocí MRI-volumetrie a specifickými vazebnými poměry (SBR) zjištěnými pomocí  $^{123}\text{I}$ -ioflupane na DaT SPECT a zda také existuje souvislost mezi kvantitativními parametry DaT SPECT a závažností otravy, prognostickými faktory a aplikovanými léčebnými metodami.

#### **1.6. Postižení periferní nervové soustavy následkem akutní intoxikace metanolem**

V současné době neexistují studie, které by se systematicky a dlouhodobě zabývaly působením akutní intoxikace metanolem na periferní nervy pacientů v letech následujících po propuštění z nemocnice. Jsou popsány jen jednotlivé klinické případy polyneuropatie (PNP), (Chiò et al., 2004; Guggenheim et al., 1971; Jarwani et al., 2012; Quartarone et al., 2000). Jedinou kohortovou studii periferní PNP publikoval Paasma et al. (2009). V této studii však nebyla provedena žádná EMG (elektromyografická) vyšetření a diagnóza byla stanovena na základě klinického neurologického vyšetření.

## 2. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Disertační práce je zaměřená na sledování poškození centrálního i periferního nervového systému následkem akutní expozice metanolu a zabývá se následujícími úkoly:

1. Stanovením prevalence, charakteru a dynamiky hemoragických a nehemoragických mozkových lézí pacientů intoxikovaných metanolem v průběhu šesti let po propuštění z nemocnice.
2. Posouzením souvislostí mezi výskytem CNS následků intoxikace a parametry závažnosti otravy metanolem, prognostickými faktory, terapeutickými metodami a zrakovými následky intoxikace.
3. Zhodnocením významu zobrazovacích a funkčních vyšetřovacích metod v diagnostice dlouhodobých CNS následků akutní intoxikace metanolem (MRI a DaT SPECT).
4. Zjištěním souvislosti mezi nálezy periferní PNP na EMG a parametry závažnosti intoxikace, souvislosti s dalšími diagnózami a souvislosti se zrakovými a CNS následky metanolové intoxikace. Na základě těchto údajů je mým úkolem posoudit, zda akutní intoxikace metanolem může způsobit periferní PNP.

### 3. SOUBOR PACIENTŮ A METODIKA

Údaje k této práci jsem získávala na základě dlouhodobého sledování pacientů s potvrzenou diagnózou akutní intoxikace metanolem, kteří byli léčeni v nemocnicích během hromadné otravy metanolem v České republice od září do prosince 2012. V této době bylo ve zdravotnických zařízeních v naší republice hospitalizováno celkem 108 pacientů akutně intoxikovaných metanolem, z toho 84 pacientů intoxikaci přežilo. V rámci této studie jsme vyšetřili 55 pacientů (průměrný věk  $47,9 \pm 3,6$  let; 9 žen). Z hlediska neurologického, vyšetřovací protokol v době hospitalizace zahrnoval CT nebo MRI mozku. Informace o klinickém stavu, výsledcích laboratorních vyšetření, výsledcích neurologického a očního vyšetření, použitých způsobech léčby a průběhu hospitalizace jsme získávali z propouštěcích zpráv pacientů. Po propuštění z nemocnice byli pacienti, které jsme zařadili do studie, vyšetřeni celkem čtyřikrát během šesti let (3–8 měsíců a poté 2, 4 a 6 let po propuštění). Při těchto kontrolních vyšetřeních jim byla odebrána anamnéza, podstoupili laboratorní biochemická vyšetření, neurologické vyšetření (včetně MRI, SPECT, EMG) a oční vyšetření (včetně VEP a OCT). Z 55 pacientů, kteří do studie vstoupili, bylo u 46 pacientů (střední věk 49, 35–57, 9 žen) provedeno MRI 3–8 měsíců a 24–28 měsíců po propuštění z nemocnice. U 42 pacientů (průměrný věk  $46,3 \pm 4,2$ , 8 žen) bylo MRI mozku provedeno celkem čtyřikrát během šestiletého období a DaT SPECT dvakrát – čtyři a šest let po propuštění z nemocnice. Pro DaT SPECT byl použit  $^{123}\text{I}$ -ioflupan. K automatické semikvantitativní analýze obrazu se používal komerčně dostupný software, který vypočítal SRB pro striatum, nucleus caudate a putamen. 55 pacientů zahrnutých do studie podstoupilo jednou až čtyřikrát EMG. Cílem tohoto vyšetření bylo posoudit rychlosti vedení vzruchu a velikosti potenciálu elektrické odpovědi v motorických vláknech (n. tibialis bilat. a n. peroneus bilat.) i vláknech senzoričných (n. suralis bilat.). Oční vyšetření



obsahovalo standardní oftalmologické testy, optickou koherentní tomografii s měřením tloušťky RNFL a VEP. Laboratorní vyšetření zahrnovala vyšetření kompletního krevního obrazu, minerálů, jaterních testů, glukózy, glykovaného hemoglobinu, albuminu, prealbuminu, ledvinných a jaterních testů, cholesterolu, lipidů, thyreostimulačního hormonu, vitamínů B1 a B12, transferinu, karbohydrát-deficientního transferinu (CDT) a etylglukuronidu v moči.

## 4. VÝSLEDKY A DISKUSE

### 4.1. Prevalence, charakter, dynamika a predisponující faktory hemoragických a nehemoragických lézí mozku způsobených akutní intoxikací metanolem

#### 4.1.1. *Prevalence a dynamika hemoragických a nehemoragických mozkových lézí*

Jedním z cílů mé disertační práce bylo posoudit prevalenci, charakter a dynamiku poškození CNS u pacientů intoxikovaných metanolem. Z 55 pacientů bylo u 46 pacientů (střední věk 49, 35–57, 9 žen) MRI vyšetření provedeno 3–8 měsíců a 24–28 měsíců po propuštění z nemocnice. Ve sledovaném souboru 24 (52 %) těchto pacientů mělo celkem 40 abnormálních nálezů v mozku odpovídajících CNS následkům akutní otravy metanolem. Hemoragické léze byly zjištěny u 15 ze 46 (33 %) pacientů a nehemoragické léze u 9 (19 %) pacientů. U pacientů se známkami poškození CNS byly hemoragické léze přítomny v 15 z 24 (63 %) případů. Nejčastějšími lézemi nalezenými u 16 ze 46 (35 %) pacientů byly bilaterálně symetrické nekrotické léze putamen. Nicméně globus pallidus, mozkový kmen a subkortikální bílá hmota, zejména ve frontálních a parietooccipitálních oblastech mohou být také postiženy. U pacientů s nekrozou putamen byly hemoragické léze detekovány v devíti (56 %) případech. U zbývajících 7 (44 %) ze 16 pacientů nebyly v putamen nalezeny žádné známky krvácení.

Během hospitalizace s akutní intoxikací metanolem bylo ze 46 pacientů CT vyšetření mozku provedeno u 8 (17 %) pacientů s neurologickými příznaky. V pěti (11 %) případech bylo CT provedeno už při přijetí z důvodu bezvědomí. U všech pěti pacientů nebyla při přijetí nalezena žádná mozková léze. U třech (7 %) pacientů bylo CT provedeno později v průběhu hospitalizace a u dvou

z těchto pacientů se uskutečnilo ještě kontrolní MRI vyšetření mozku. U ostatních 38 (83 %) pacientů bylo první MRI zobrazení mozku provedeno až v rámci naší studie. U těchto 38 pacientů nebyly v době hospitalizace přítomny žádné neurologické příznaky, ale následné MRI vyšetření odhalilo krvácení do mozku u 11 (29 %) z nich. Ačkoli známky nekrotických lézí v bazálních gangliích byly na CT/ MRI nalezeny během prvních 2–3 dnů hospitalizace, krvácení se zjevně objevilo později, po 10–14 dnech hospitalizace. V naší studii se hemoragické léze vyskytovaly častěji než nehemoragické. Výsledky druhého následného MRI vyšetření 24–28 měsíců po propuštění z nemocnice neodhalily známky progresu, ani regrese mozkových lézí zjištěných při prvním následném MRI vyšetření.

#### ***4.1.2. Predisponující faktory hemoragických mozkových lézí***

V rámci naší studie jsme zjistili, že pacienti s hemoragickými mozkovými lézemi byli vážněji intoxikováni, protože měli při přijetí závažnější acidémii, byl jim častěji podáván bikarbonát a měli významně vyšší hladinu glukózy a laktátu v séru než pacienti bez následků na CNS. Koncentrace metanolu v séru neměla žádnou prognostickou hodnotu. Stejně tak vliv podávaného antidota (etanolu nebo fomepizolu) a substituce kyseliny listové na prognózu nebyl významný. Ve skupině pacientů s krvácením do mozku se vyskytovalo dlouhodobé poškození zraku častěji ( $p < 0,001$ ) než ve skupině pacientů bez hemoragických lézí a ve skupině pacientů s nehemoragickým poškozením CNS ( $p = 0,015$ ). Tato skutečnost potvrzuje, že krvácení do mozku se obvykle vyskytuje u nejzávažněji intoxikovaných pacientů s kombinovaným poškozením zrakového nervu, gangliových buněk sítnice a struktur mozku.

### ***4.1.3. Vliv systémové antikoagulační léčby aplikované během hemodialýzy na vznik hemoragických lézí v mozku***

V našem souboru nebyla nalezena žádná zjevná souvislost mezi krvácením do mozku a systémovou antikoagulační léčbou podávanou během hemodialýzy. Hemodialýza byla provedena u 34 ze 46 (73 %) pacientů a systémová antikoagulační terapie s vysokomolekulárním nebo nízkomolekulárním heparinem (LMWH) byla podána 31 ze 34 (91 %) dialyzovaných pacientů. Jeden pacient dostal během léčby LMWH z jiné indikace. Systémová antikoagulační léčba nebyla podána 14 ze 46 (30 %) pacientů. Regionální citrátová antikoagulace (RCA) byla podána u dvou z těchto pacientů, jeden pacient nedostal při hemodialýze žádnou antikoagulační léčbu. Zbývajících 11 pacientů nepodstoupilo hemodialýzu ani jim nebyla podána žádná antikoagulační terapie. Z 32 pacientů, kterým byl podán heparin a LMWH během léčby, mělo 13 (41 %) pacientů MRI známky krvácení do mozku. Ze 14 pacientů, kteří systémovou antikoagulační léčbu nedostávali, bylo u 2 (14 %) zjištěno krvácení do mozku ( $p = 0,080$ ). U téměř 60 % pacientů se systémovou antikoagulační léčbou aplikovanou během hemodialýzy nebyly tedy nalezeny žádné hemoragické léze. Zároveň u 6 z 9 (67 %) pacientů s nehemoragickými nekrotickými lézemi byl během dialýzy podán heparin, aniž by to vedlo ke krvácení v nekrotických oblastech mozku. Pravděpodobnost, že dojde ke krvácení v původně nehemoragických lézích, zřejmě nezávisí na systémové antikoagulační léčbě, protože i v případech masivních dávek heparinu, podávaných v bolusech, nebo kontinuálně, nedošlo v rozsáhlých bilaterálně nekrotických oblastech bazálních gangliích ke krvácení.

#### 4.2. Význam DaT-SPECT v diagnostice poškození bazálních ganglií.

Dalším z cílů mé disertační práce bylo posoudit, zda se  $^{123}\text{I}$ -ioflupan SPECT (DaT SPECT) může uplatnit v diagnostice funkčního poškození bazálních ganglií způsobeného akutní intoxikací metanolem.

U 42 pacientů (střední věk  $46,3 \pm 4.2$  let; 8 žen) bylo vyšetření DaT SPECT provedeno celkem dvakrát během šestiletého sledování (čtyři a šest let po propuštění) a MRI mozku celkem čtyřikrát (3–8 měsíců, 2, 4 a 6 let po propuštění). U 15/42 pacientů (36 %) MRI mozku odhalila známky nekrotických lézí putamen (pacienti klasifikovaní jako skupina I), u 27 pacientů nebyly zjištěny žádné známky poškození putamen (pacienti klasifikovaní jako skupina II). Fokální nekrotické léze v globus pallidus byly nalezeny u 6 pacientů (14 %), tři z nich měli zároveň nekrotické léze putamen.

Tyto dvě skupiny se mezi sebou nelišily věkem, pohlavím, podílem chronických uživatelů alkoholu ani podílem kuřáků. Pacienti s nekrotickými lézemi putamen diagnostikovanými na MRI byli závažněji intoxikovaní, měli nižší arteriální pH krve a nižší koncentrace bikarbonátu. Mezi oběma skupinami nebyl pozorován žádný rozdíl v typu podávaného antidota (etanol, fomepizol) ani v podávání kyseliny listové.

MRI-volumetrie byla provedena u 35 pacientů (8 žen;  $p = 0,682$ ), 13 z těchto pacientů mělo nekrotické léze putamen a 22 pacientů nemělo známky poškození putamen na MRI mozku ( $p = 0,897$ ). Pacienti s mozkovými lézemi na MRI měli menší objem putamen, nucleus caudate a globus pallidus než pacienti bez mozkových lézí. Vyšetření DaT SPECT prokázalo u pacientů s nekrotickými lézemi putamen signifikantně nižší střední SBR pro striatum a pro putamen bilaterálně, nikoli však pro nucleus caudate. Největší rozdíl v SBR byl pozorován u putamen posterior bilaterálně. Byla zjištěna významná pozitivní korelace mezi pH arteriální krve při přijetí, jako hlavním prognostickým parametrem otravy (Hovda KE, et al., 2005; Paasma R, et al. 2012), a SBR pro

putamen ( $r = 0,396$ ,  $p = 0,012$ ;  $r = 0,455$ ,  $p = 0,004$  pro pravý a levý putamen). Nejsilnější korelace byla opět pozorována mezi pH arteriální krve a SBR pro putamen posterior bilaterálně.

Nálezy SBR pro putamen posterior bilaterálně negativně korelovaly také s dalšími prognosticky významnými laboratorními parametry – koncentrací laktátu v séru při přijetí ( $r = -0,596$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = -0,533$ ,  $p = 0,002$ , pro pravý a levý putamen posterior), akutní stresovou glykemií ( $r = -0,504$ ,  $p = 0,001$ ;  $r = -0,468$ ,  $p = 0,002$  pro pravý a levý putamen posterior) a s koncentrací kreatininu v séru, jako indikátoru akutního poškození ledvin u závažně intoxikovaných pacientů ( $r = -0,353$ ,  $p = 0,025$ ;  $r = -0,350$ ,  $p = 0,027$  pro pravý a levý putamen posterior). Nebyly zjištěny žádné korelace mezi SBR a koncentracemi metanolu, etanolu nebo kyseliny mravenčí v séru při přijetí ( $p > 0,05$ ), ani typem antidota podávaného v nemocnici, substitucí folátu a s časem mezi expozicí metanolu a přijetím do nemocnice. Měření DaT SPECT odhalilo pozitivní korelaci mezi tloušťkou RNFL a SBR pro putamen posterior. Rozdíly v SBR pro putamen anterior mezi těmito dvěma skupinami pacientů byly menší než pro putamen posterior. Tato data mohou naznačovat, že přední části striata, které se účastní kognitivně náročných úkolů, jsou méně náchylné k toxicitě metanolu než zadní části, které se podílejí na základních pohybových vzorcích. Více než 40 % pacientů v naší studijní populaci mělo známky bradykineze s rigiditou a/nebo třesem, odpovídající mírnému až středně těžkému parkinsonismu.

#### **4.3. Postižení periferní nervové soustavy následkem akutní intoxikace metanolem**

V této studii jsme zjišťovali možný vliv akutní expozice metanolu na vývoj periferní PNP v letech následujících po otravě metanolem. Z 55 pacientů zahrnutých do studie bylo EMG vyšetření provedeno čtyřikrát u 31 pacientů,

třikrát u 13 pacientů, dvakrát u 6 pacientů a jedenkrát u 5 pacientů. Během sledovaného období deset pacientů zemřelo a čtyři pacienti byli přijati až po prvním kole vyšetření.

Z 55 pacientů mělo 20 (36 %) pacientů příznaky a změny na EMG odpovídající periferní PNP. Ve většině případů byla zaznamenána mírná axonální senzomotorická neuropatie. U 6 (11 %) pacientů byla diagnóza periferní PNP přítomna v lékařských záznamech už před expozicí metanolu, u 14 (25 %) pacientů byla PNP diagnostikována v průběhu sledovaného období. Z těchto 14 pacientů byla u 9 periferní PNP diagnostikovaná během prvního kola následných vyšetření a u 5 později během šestiletého sledování. V prevalenci periferní PNP nebyl rozdíl mezi pohlavími (2/9 žen oproti 18/46 mužům,  $p = 0,335$ ), ale pacienti s PNP byli významně starší než pacienti bez PNP. Pacienti s chronickým abúzem alkoholu měli významně vyšší prevalenci periferní PNP než pacienti bez závislosti na alkoholu. Pouze dva pacienti bez chronického abúzu alkoholu měli periferní polyneuropatii – 51letý nedostatečně kompenzovaný diabetik s diabetickou PNP diagnostikovanou ještě před expozicí metanolu, a 64letý muž s neléčenou hypotyreózou (TSH 18,62 mIU/l) a PNP diagnostikovanou v prvním kole následných vyšetření.

Rozdíl v závažnosti otravy metanolem, definovaný jako stupeň acidémie při přijetí (pH arteriální krve) nebyl mezi oběma skupinami pacientů významný ( $p = 0,198$ ), navíc pacienti s PNP měli relativně vyšší arteriální pH krve, relativně nižší koncentraci metanolu v séru a relativně vyšší koncentraci etanolu při příjmu do nemocnice než pacienti bez PNP, což naznačuje méně závažnou otravu. Stejně tak se mezi oběma skupinami neprokázal rozdíl v počtu intoxikovaných pacientů s dlouhodobými zraťovými následky (12/35 bez PNP oproti 9/20 s PNP,  $p = 0,431$ ) a následky na CNS (15/35 bez PNP proti 9/20 s PNP,  $p = 0,877$ ). U 8/55 (15 %) pacientů bylo během sledovaného období zaznamenáno zhoršení EMG nálezu, včetně 5 případů s nově diagnostikovanou

periferní PNP, pouze u jedné ženy s periferní PNP bylo během sledovaného období zjištěno zlepšení EMG nálezu v důsledku abstinence trvajícím více než dva roky.

Vysokou prevalenci periferní PNP a případy její progresse lze jednoznačně připsat jiným příčinám než metanolové intoxikaci, zejména anamnéze předchozího a současného chronického abúzu alkoholu a DM. Jedním z klíčových prvků v patogenezi alkoholické PNP je nutriční stav pacientů, zejména hladiny vitamínu B1, vitamínu B12 a nedostatek bílkovin (Charness et al., 1989; Victor, 1984). V naší studii měla skupina pacientů s PNP významně nižší průměrné koncentrace vitamínu B1 v séru než skupina pacientů bez PNP. K alkoholické PNP obvykle dochází po deseti a více letech nadměrného pití (Vittadini et al., 2001). V našem souboru byli pacienti s periferním PNP významně starší, s průměrným věkem  $57 \pm 5$  let, ve srovnání s  $43 \pm 4$  roky u pacientů bez PNP. Všichni pacienti s negativní dynamikou elektromyografických nálezů byli současně chroničtí alkoholici, u jedné pacientky došlo po několika letech abstinence ke zlepšení elektromyografického nálezu. Prevalence alkoholické polyneuropatie uváděná v literatuře se pohybuje od 12,5 do 29,6 % (Beghi a Monticelli, 1998; Wetterling et al., 1999), což také přibližně odpovídá našim zjištěním.

Diabetická PNP je častou komplikací DM (Galer et al., 2000). Až u 50 % diabetiků se po 25 letech onemocnění vyvine neuropatie (Pirart, 1977). V naší studii mělo 5/9 (56 %) pacientů s diabetem periferní PNP a koncentrace glukózy v séru ve skupině pacientů s PNP byla významně vyšší než u pacientů bez PNP. U čtyř pacientů byl zjištěn zvýšený glykovaný hemoglobin, jednalo se tedy o nedostatečně kompenzované pacienty.



## 5. ZÁVĚR

Cílem této práce bylo, na základě dlouhodobého sledování souboru pacientů s potvrzenou diagnózou akutní intoxikace metanolem, zhodnotit dlouhodobé poškození centrální a periferní nervové soustavy v důsledku akutní intoxikace metanolem. Závěry, ke kterým jsme dospěli v průběhu této studie, by se pro jednotlivé kapitoly daly shrnout do následujících bodů:

### **5.1. Prevalence, charakter, dynamika a predisponující faktory hemoragických a nehemoragických lézí mozku způsobených akutní intoxikací metanolem**

- 5.1.1.** Prevalence poškození mozku v důsledku akutní intoxikace metanolem může být významně podhodnocena v případě, že je zobrazovací vyšetření mozku provedeno příliš brzy po přijetí do nemocnice a chybí následné kontrolní vyšetření nebo v případě, že vyšetření není z důvodu absence neurologických příznaků provedeno vůbec.
- 5.1.2.** Naše údaje nepotvrdily názor některých autorů, že krvácení do mozku u pacientů intoxikovaných metanolem je „vzácnou komplikací léčby“. V naší studii se jednalo spíše o typický nálezn na MRI u pacientů intoxikovaných metanolem.
- 5.1.3.** V průběhu naší studie jsme dále zjistili, že pacienti s hemoragickými mozkovými lézemi byli vážněji intoxikováni.
- 5.1.4.** Ve skupině pacientů s krvácením do mozku se vyskytovalo dlouhodobé poškození zraku častěji než ve skupině pacientů bez hemoragických lézí a ve skupině pacientů s nehemoragickým poškozením CNS.
- 5.1.5.** Naše studie nepotvrdila hypotézu, že systémová antikoagulační léčba během hemodialýzy může být příčinou krvácení do mozku. Krvácení v nekrotických oblastech je možnou pozdní fází vývoje poškození mozku v případech těžké otravy metanolem.

**5.1.6.** Nicméně v případě patologických stavů, které mohou usnadnit krvácení do mozku pacientů intoxikovaných metanolem (podávání vysokých dávek vysokomolekulárního nebo nízkomolekulárního heparinu, hemoragická cévní mozková příhoda v anamnéze, krvácivé stavy jako Mallory-Weissův syndrom, alkoholická cirhóza nebo hepatopatie s trombocytopenií, chronická léčba warfarinem, aspirinem a klopidogrelem) by bylo dobré zvážit během hemodialýzy podání RCA jako alternativu k systémové antikoagulační léčbě vysokomolekulárním nebo nízkomolekulárním heparinem.

**5.1.7.** Z důvodu vysoké prevalence poškození mozku v důsledku akutní intoxikace metanolem je nutné pacienty, kteří přežili intoxikaci metanolem, dispenzarizovat a zvát na kontrolní neurologická vyšetření. Včasná diagnostika poškození mozku a odpovídající terapie může zlepšit kvalitu života těchto pacientů.

## **5.2. Význam DaT-SPECT v diagnostice poškození bazálních ganglií**

**5.2.1.** Naše studie odhalila, že SBR pro putamen, a zejména pro putamen posterior, bylo významně nižší u pacientů se známkami nekrotických lézí na MRI.

**5.2.2.** Nalezli jsme tedy korelaci nálezů na DaT SPECT s objemovými parametry a zjistili, že DaT SPECT může být srovnatelnou a v určitých situacích dokonce přesnější metodou než MRI-volumetrie, pokud jde o jeho schopnost identifikovat pacienty s toxickými lézemi putamen.

**5.2.3.** Zjistili jsme významnou korelaci mezi pH arteriální krve při přijetí, jako hlavním prognostickým parametrem otravy, a SBR pro putamen. Nejsilnější korelace byla pozorována mezi pH arteriální krve a SBR pro putamen posterior bilaterálně.

5.2.4. Měření DaT SPECT odhalilo pozitivní korelaci mezi tloušťkou RNFL a SBR pro putamen posterior.

5.2.5. SBR pro putamen, a zejména pro putamen posterior, je potenciálně dobrým markerem poškození bazálních ganglií vyvolaného metanolem a <sup>123</sup>I-ioflupan SPECT (DaT SPECT) odrážející dopaminergní axonální dysfunkci ve striatu se může významně uplatnit v diagnostice funkčního poškození bazálních ganglií způsobeného akutní intoxikací metanolem.

### 5.3. Postižení periferní nervové soustavy následkem akutní intoxikace metanolem

5.3.1. Naše studie neprokázala asociaci mezi závažností otravy metanolem, definovanou pH arteriální krve, koncentrací metanolu a etanolu v séru a prevalencí periferní PNP, stejně tak i dynamikou EMG nálezů v letech následující po otravě.

5.3.2. Dále jsme u sledovaných pacientů nezjistili žádnou souvislost mezi prevalencí periferní PNP a známými dlouhodobými zdravotními následky otravy metanolem, poškozením zraku a mozku.

5.3.3. Většina pacientů s periferní PNP v našem souboru byla starší, měla v anamnéze chronický abúzus alkoholu, alkoholickou hepatopatii, DM, hypotyreózu, vyšší hladiny glukózy v séru a nižší koncentrace vitamínu B1.

5.3.4. Vysokou prevalenci periferní PNP a případy její progresy považujeme jednoznačně za následek jiných patologických stavů než akutní intoxikace metanolem, zejména za následek chronického abúzu alkoholu a DM.

5.3.5. Akutní intoxikace metanolem tedy s největší pravděpodobností nezpůsobuje periferní PNP a u pacientů přeživších intoxikaci metanolem není nutné provádět EMG vyšetření, pokud toto vyšetření není indikováno z jiných důvodů.

## 6. SEZNAM LITERATURY

1. **Abdallat IM**, Hadidi MS, Rashid N, Hadidi KA, Outbreak of methanol fatalities in Jordan. *J Bahrain Med Soc*, 2009; 21(3):283-286.
2. **Abdul Rahim FAA**, Al Shiekh A. Substance abuse and homelessness: mass methanol poisoning in Khartoum. *Sudan Med J*, 2012; 48(1):1-6.
3. **Abramson S**, Singh AK, Treatment of the alcohol intoxications: Ethylene glycol, methanol and isopropanol. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2000; 9(6):695-701.
4. **Ahmad K**, Methanol-laced moonshine kills 140 in Kenya. *Lancet*, 2000; 356(9245):1911-1911.
5. **Aisa TM**, Ballut OM, Methanol intoxication with cerebral hemorrhage. *Neurosciences*, 2016; 21:275-277.
6. **Aquilonius SM**, Bergstrom K, Enoksson P, Hedstrand U, Lundberg PO, Moströmm U, Olsson Y, Cerebral computed tomography in methanol intoxication. *J Comput Assist Tomogr*, 1980; 4:425-428.
7. **Arumugnan M**, Rathinam R, Rathinasamy S, Therapeutic response to single intravenous bolus administration of formate dehydrogenase in methanol-intoxicated rats. *Toxicol Lett*, 2006; 161(2):89-95.
8. **Azmak D**, Methanol related deaths in Edirne. *Leg Med (Tokyo)*, 2006; 8(1):39-42.
9. Bade LK, Sapre DP, Methyl alcohol poisoning. *Medical News. Med Law*, 1931; 12:106-108.
10. **Barceloux DG**, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale J, American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2002; 40(4):415-446.
11. **Baud FJ**, **Bismuth C**, Garnier R, Galliot M, Astier A, Maistre G, Soffer M, 4-methylpyrazole may be an alternative to ethanol therapy for ethylene-glycol intoxication in man. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1986; 24(6):463-483.
12. **Baumbach GL**, Cancilla PA, Martin-Amat G, Tephly TR, McMartin KE, Makar AB, Methyl alcohol poisoning. IV. Alterations of the morphological findings of the retina and optic nerve. *Arch Ophthalmol*, 1977; 95:1859-1865.
13. **Beatty L**, Green R, Magee K, Zed P, A systematic review of ethanol and fomepizole use in toxic alcohol ingestions. *Emerg Med Int*, 2013; ID 638057.
14. **Beghi, E.**, Monticelli, M.L., Chronic symmetric symptomatic polyneuropathy in the elderly: a field screening investigation of risk factors for polyneuropathy in two Italian communities. Italian General Practitioner Study Group (IGPST). *J. Clin. Epidemiol.* 51, 1998; 697-702.
15. **Bekka R**, Borron SW, Astier A, Sandouk P, Bismuth C, Baud FJ, Treatment of methanol and isopropanol poisoning with intravenous fomepizole. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2001; 39(1):59-67.
16. **Ben Taleb Z**, Bahelah R, Viewpoint: Methanol poisoning outbreak in Libya: A need for policy reforms. *J Public Health Policy*, 2014; 35(4):489-498.
17. **Bennett IL**, Cary FH, Mitchell GL, Cooper NM. Acute methyl alcohol poisoning: a review based on experiences in an outbreak of 323 cases. *Medicine (Baltimore)*, 1953; 32:43 1-62.
18. **Bezdicek, O**, Klempir, J, Lisková I, Michalec J, Vaneckova M, Seidl Z, Janikova B, Miovsky M, Hubacek JA, Diblik P, Kuthan P, Pilin A, Kurcová I, Fenclova Z, Petrik V, Navratil T, Pelcova D, Ruzicka E, Zakharov S, Sequelae of Methanol Poisoning for Cognition. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2014; 77/110(3):320-325.

19. **Bezdicek O**, Michalec J, Vaneckova M, Klempir J, Liskova I, Seidl Z, Janikova B, Miovsky M, Hubacek J, Diblik P, Kuthan P, Pilin A, Kurcova I, Fenclova Z, Petrik V, Navratil T, Pelclova D, Zakharov S, Ruzicka E, Cognitive sequelae of methanol poisoning involve executive dysfunction and memory impairment in cross-sectional and long-term perspective. *Alcohol*, 2017; 59:27–35.
20. **Brahmi N**, Blél Y, Abidi N, Kouraichi N, Thabet H, Hedhili A, Amamou M, Methanol poisoning in Tunisia: report of 16 cases. *Clin Toxicol*, 2007; 45(6):717-720.
21. **Brent J**, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K, Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med*, 2001; 344(6):424–429.
22. **Brierly JB**, Graham DI, *Hypoxia and vascular disorders of the central nervous system*. In: JH Adams, JAN Corsellis, LW Duchen (eds). Greenfield's Neuropathology. Edward A., London, 1984; 125–207.
23. **Burns MJ**, Gaudins A, Aaron CK, McMartin K, Brent J, Treatment of methanol poisoning with intravenous 4-methylpyrazole. *Ann Emerg Med*, 1997; 30(6):829-832.
24. **Charness, M.E.**, Simon, R.P., Greenberg, D.A., 1989. Ethanol and the nervous system. *NEJM* 321, 442–454.
25. **Chi-Ren H**, Wen-Neng C, Nai-Wen T, Cheng-Hsien L, Serial nerve conduction studies in vitamin B12 deficiency-associated polyneuropathy. *Neurol Sci*, 2011, 32, 183-186.
26. **Chiò A**, Herrero Hernandez E, Mora G, Valentini C, Discalzi G, Pira E, Motor neuron disease and optic neuropathy after acute exposure to a metanol-containing solvent mixture. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2004; 5:188–91.
27. **Colloby SJ**, McParland S, O'Brien JT, Attems J. Neuropathological correlates of dopaminergic imaging in Alzheimer's disease and Lewy body dementias. *Brain* 2012; 135:2798–808.
28. **Comoglu S**, Ozen B, Ozbakir S, Methanol intoxication with bilateral basal ganglia infarct. *Australas Radiol* 2001; 45:357–8.
29. **Darcourt J**, Booiij J, Tatsch K, Varrone A, Vander Borght T, Kapucu OL, EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123)I-labelled dopamine transporter ligands, Version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 37(2):443–450.
30. **Davis LE**, Adair JC, Parkinsonism from methanol poisoning: benefit from treatment with antiparkinson drugs. *Mov Disord*, 1999; 14(3):520–522.
31. **Dilip MN**, Sankalia DM, Saraiya SP. Acute methyl alcohol poisoning “the blind drunk” – a review. *GJRA*, 2013; 2(6):28-29.
32. **Duman E**, Akgür SA, Oztürk P, Sen F, Fatal poisonings in the Aegean region of Turkey. *Vet Hum Toxicol*, 2003; 45(2):106-108.
33. **Eells JT**, McMartin KE, Black K, Virayotha V, Tisdell RH, Tephly TR, Formaldehyde poisoning. Rapid metabolism to formic acid. *JAMA*, 1981a; 246(11):1237-1238.
34. **El-Salem K**, Ammari F, Neurophysiological Changes in Neurologically Asymptomatic Hypothyroid Patients: A Prospective Cohort Study, *J Clin Neurophysiol*, 2006; 23(6) 568-572.
35. **English A**, Brown J, Rovner J, Davies S, Methanol, *Wiley Online Library*, Published online: 16. 3. 2015, DOI: 10.1002/0471238961.1305200805140712.a01.pub3
36. **Feany, MB**, Anthony DC, Frosch MP, Zane W, De Girolami U, August 2000: Two cases with necrosis and hemorrhage in the putamen and white matter. *Brain Pathol*. 2001; 11(1):121-122.

37. **Galer, B.S., Gianas, A., Jensen, M.P., 2000.** Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 47, 123–128.
38. **Gaul HP, Wallace CJ, Auer RN, Fong TC, MR findings in methanol intoxication.** *Am J Neuroradiol*, 1995; 16(9):1783-1786.
39. **Ghosh A, Boyd R, Leucovorin (calcium folinate) in “antifreeze” poisoning,** *Emerg Med J*, 2003; 20(5), 466.
40. **Gille M, Depre A, Delbecq J, Van den Bergh P, Motor neuropathy, putaminal necrosis and optic nerve atrophy following acute metanol poisoning.** *Rev Neurol*, 1998; 154:862.
41. **Giovanetti F, Methanol poisoning among travellers to Indonesia.** *Travel Med Infect Dis*, 2013; 11(3):190-193.
42. **Glazer M, Dross P. Necrosis of the putamen caused by methanol intoxication: MR findings.** *AJR Am J Roentgenol*, 1993; 160:1105–6.
43. **Giudicissi Filho M, Holanda CV, Nader NA, Gomes SR, Bertolucci PH, Bilateral putaminal hemorrhage related to methanol poisoning: A complication of hemodialysis? Case report.** *Arq Neuropsiquiatr*, 1995; 53:485–487.
44. **Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Beuhler MC, Rivers LJ, Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 36th Annual Report.** *Clin Toxicol*, 2019;57(12):1220–413.
45. **Gülmen MK, Meral D, Hilal A, Akcan R, Çekin N, Methanol intoxications in Adana, Turkey.** *Toxicol Mech Methods*, 2006; 16(7):353-357.
46. **Haber SN, Corticostriatal circuitry.** *Dialogues Clin Neurosci*; 2016; 18(1):7–21.
47. **Hageman G, Van der Hoek J, Van Hout M, van der Laan G, Steur EJ, De Bruin W, Herholz K, Parkinsonism, pyramidal signs, polyneuropathy, and cognitive decline after long-term occupational solvent exposure.** *J Neurol*, 1999; 246(3):198–206.
48. **Halavaara J, Valanne L, Setälä K, Neuroimaging supports the clinical diagnosis of methanol poisoning.** *Neuroradiology*, 2002 44:924–928.
49. **Hantson P, Duprez T, Mahieu P, Neurotoxicity to the basal ganglia shown by magnetic resonance imaging (MRT) following poisoning by methanol and other substances.** *J Toxicol-Clin Toxicol*, 1997; 35:151–161.
50. **Hassanian-Moghaddam H, Pajoumand A, Dadgar SM, Shadnia SH, Prognostic factors in methanol poisoning.** *Hum Exp Toxicol*, 2007; 26(7):583-586.
51. **Hassanian-Moghaddam H, Nikfarjam A, Mirafzal A, Saberinia A, Nasehi AA, Masoumi Asl H, Memaryan N, Methanol mass poisoning in Iran: role of case finding in outbreak management.** *J Public Health*, 2015 37(2):354–359.
52. **Hassanian-Moghaddam H, Bahrami-Motlagh H, Zamani N, Amirhossein Fazeli S, Behnam B, Intracranial Hemorrhage in Methanol Toxicity: Challenging the Probable Heparin Effect during Hemodialysis.** *Res Pharm Pract*, 2017; 6(3):186–189.
53. **Hayreh MS, Hayreh SS, Baumbach GL, Cancilla P, Martin-Amat G, Tephly TR, Methyl alcohol poisoning III. Ocular toxicity.** *Arch Ophthalmol*, 1977; 95:1851–1858.
54. **Hernández MA, Holanda MS, Tejerina EE, González C, López M, Hernández JL, Methanol poisoning and heparin: A dangerous couple? Am J Emerg Med.** 2004; 22:620–621.
55. **Hlusicka J, Loster T, Lischkova L, Vaneckova M, Diblik P, Urban P, Navratil T, Kacer P, Kacerova T, Zakharov S, Markers of nucleic acids and proteins oxidative damage in acute methanol poisoning.** *Monatsh Chem* 2019a; 150(3):477-487.
56. **Hlusicka J, Loster T, Lischkova L, Vaneckova M, Diblik P, Urban P, Navratil T, Kacer P, Kacerova T, Zakharov S, Reactive carbonyl compounds, carbonyl stress and**

- neuroinflammation in methyl alcohol intoxication. *Monatsh Chem*, 2019b; 150:1723-1730.
57. **Hlusicka J**, Mana J, Vaneckova M, Kotikova K, Diblik P, Urban P, Navratil T, Marechal B, Kober T, Zakharov S, MRI-based brain volumetry as a biomarker of outcomes in acute methanol poisoning. *NeuroToxicology*, Submitted 2020.
  58. **Hovda KE**, Hunderi OH, Rudberg N, Froyshov S, Jacobsen D, Anion and osmolal gaps in the diagnosis of the methanol poisoning: clinical study in 28 patients. *Intensive Care Med*, 2004; 30:1842–1846.
  59. **Hovda KE**, Hunderi OH, Tafjord AB, Dunlop O, Rudberg N, Jacobsen D, Methanol outbreak in Norway 2002–2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med*, 2005a; 258(2):181-190.
  60. **Hubacek JA**, Pelclova D, Seidl Z, Vaneckova M, Klempir J, Ruzicka E, Rare alleles within the CYP2E1 (MEOS system) could be associated with better short-term health outcome after acute methanol poisoning, *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015 Feb;116(2):168-172.
  61. **Jain N**, Himanshu D, Verma SP, Methanol poisoning: characteristic MRI findings. *Ann Saudi Med*, 2013; 33:68-69.
  62. **Jacobsen D**, Jansen H, Wiik-Larsen E, Bredesen JE, Halvorsen S, Studies on Methanol Poisoning. *Acta Med Scand*, 1982b; 212(1-2):5-10.
  63. **Jacobsen D**, McMartin KE, Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol*, 1986; 1(5):309-334.
  64. **Jakobson Mo S**, Axelsson J, Jonasson L, Larsson A, Ögren MJ, Ögren M, et al. Dopamine transporter imaging with [18F] FE-PE2I PET and [123I] FP-CIT SPECT-a clinical comparison. *EJNMMI Res*. 2018;8(1):100.
  65. **Jain N**, **Himanshu D**, Verma SP, Parihar A, Methanol poisoning: characteristic MRI findings. *Ann Saudi Med*, 2013; 33:68–69.
  66. **Jansen TC**, van Bommel J, Mulder PG, Rommes JH, Schieveld SJ, Bakker J, The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: A pilot study. *Crit Care*, 2008; 12: R160.
  67. **Jarwani BS**, Motiani P, Divetia R, Thakkar G, Rare combination of bilateral putaminal necrosis, optic neuritis and polyneuropathy in a case of acute methanol intoxication among patients met with hooch tragedy in Gujarat, India. *J Emerg Trauma Shock*, 2012; 5:356–359.
  68. **Johannsen**, L, Smith, T, Havsager A, Madsen C, Kjeldsen, MJ, Dalsgaard, N, Gaist, D, Schröder, H, Sindrup, SH, Evaluation of Patients with Symptoms Suggestive of Chronic Polyneuropathy, *J Clin Neuromusc Dis*, 2001; 3(2) 47–52.
  69. **Jones GR**, Singer PP, Rittenbach K, The relationship of methanol and formate concentrations in fatalities where methanol is detected. *J Forensic Sci*, 2007; 52(6):1376-1382.
  70. **Jones SJ**, Brusa A, Neurophysiological evidence for long-term repair of MS lesions: implications for axon protection. *J Neurol Sci*, 2003; 206:193–198.
  71. **Kalkan S**, Cevik AA, Cavdar C, Aygoren O, Akgun A, Ergun N, Tuncok Y, Acute methanol poisonings reported to the Drug and Poison Information Center in Izmir, Turkey. *Vet Hum Toxicol*, 2003; 45(6):3.
  72. **Kim TJ**, Kim IO, Kim WS, Cheon JE, Moon SG, Kwon JW, Seo JK, Yeon LM, MR imaging of the brain in Wilson disease of childhood: Findings before and after treatment with clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006; 27:1373–1378.

73. **Klein KA**, Warren AK, Baurnal CR, Hedges TR, Optical coherence tomography findings in methanol toxicity, *Int J Retina Vitreous* 2017; 25(3):36.
74. **Koehrer P**, Creuzot-Garcher C, Bron AM, Methanol poisoning: Two case studies of blindness in Indonesia. *Int Ophthalmol* 2011; 31(6):517-524.
75. **Koopmans RA**, Li DK, Paty DW, Basal ganglia lesions in methanol poisoning: MR appearance. *J Comput Assist Tomogr*, 1988; 12:168-170.
76. **Kordower JH**, Olanow CW, Dodiya HB, Chu Y, Beach TG, Adler CH, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 2013; 136:2419–431.
77. **Kraut JA**, Kurtz I, Toxic alcohol ingestions: Clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008; 3(1):208-225.
78. **Kruse JA**, Methanol poisoning, *Intensive Care Med* 1992; 18:391-397.
79. **Kuteifan K**, Oesterlé H, Tajahmady T, Gutbub AM, Laplatte G, Necrosis and haemorrhage of the putamen in methanol poisoning shown on MRI. *Neuroradiology*, 1988; 40:158–160.
80. **Kumar SS**, Boopathy SK, Bhaskar ME, Methanol poisoning-a Chennai experience. *J Assoc Physicians India*, 2003; 51:425–426.
81. **Lawlen GA**, Pennock JM, Steiner RE, Jenkins WJ, Sherlock S, Young IA, Nuclear magnetic resonance imaging in Wilson disease. *J Comput Assist Tomogr*, 1983; 7:1-8.
82. **LeWitt PA**, Martin SD, Dystonia and hypokinesia with putaminal necrosis after methanol intoxication. *Clin Neuropharmacol*, 1988; 11(2):161–167.
83. **Ley CO**, Gali FG, Parkinsonian syndrome after methanol intoxication. *Eur Neurol*, 1983; 22(6):405–409.
84. **Liesivuori J**, Savolainen H, Methanol and Formic Acid Toxicity: Biochemical Mechanisms. *Pharmacol Toxicol*, 1991; 69(3):157-163.
85. **Likosky D**, Rutchik JS, Talavera F, Jimenez NG. Methanol. eMedicine, March 2005
86. Luo X, Mao Q, Shi J, Wang X, Li CR, Putamen gray matter volumes in neuropsychiatric and neurodegenerative disorders. *World J Psychiatry Ment Health Res*, 2019; 3(1):1020.
87. **Mana J**, Vaneckova M, Klempř J, Lisková I, Brožová H, Polaková K, Seidl Z, Miovský M, Pelclová D, Bukačová K, Marčchal B, Kober T, Zakharov S, Růžička E, Bezdicek O, Methanol Poisoning as an Acute Toxicological Basal Ganglia Lesion Model: Evidence from Brain Volumetry and Cognition. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019; 43(7):1486-1497.
88. **Martin-Amat G**, Tephly TR, McMartin KE, Makar AB, Hayreh MS, Hayreh SS, Methyl alcohol poisoning. II. Development of a model for ocular toxicity in methyl alcohol poisoning using the rhesus monkey. *Arch Ophthalmol*. 1977; 95:1847–1850.
89. **Massoumi G**, Saberi K, Eizadi-Mood N, Shamsi M, Alavi M, Morteza A, Methanol poisoning in Iran, from 2000 to 2009. *Drug Chem Toxicol*, 2012; 35(3):330-333.
90. **Salzman M**, Methanol Neurotoxicity, *Im Clin Toxicol*, 2006; 44 (1):89-90.
91. **McCoy HG**, Cipolle RJ, Ehlers SM, Sawchuk RJ, Zaske DE, Severe methanol poisoning: application of a pharmacokinetic model for ethanol therapy and hemodialysis. *Am J Med*, 1979; 67(5):804-807.
92. **McLean DR**, Jacobs H, Mielke BW, Methanol poisoning – a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1980; 8:161–167.
93. **McNeill A**, Birchall D, Hayflick SJ, Gregory A, Schenk JF, Zimmerman EA, T2\* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology*, 2008; 70:1614–1619.



94. **Meyer RJ**, Beard ME, Ardagh MW, Henderson S, Methanol poisoning. *N Z Med J*, 2000; 113:11–13.
95. **Mirpour S.**, Turkbey EB, Marashdeh W, El Khouli R, Subramaniam RM, Impact of DAT-SPECT on Management of Patients Suspected of Parkinsonism, *Clin Nucl Med*, 2018; 43(10):710-714.
96. **Moghadami M**, Masoumpoor M, Tabei SMB, Tabaei SMH, Sadeghi H, Gholami K, Lankarani KB, Therapeutic response to folinic acid in methanol poisoning epidemic in Shiraz. *Iran J Med Sci*, 2008; 33(1):22-26.
97. **Mohan D**, Chopra A, Ray R, Sethi H, *India*. In: *Surveys of drinking patterns and problems in seven developing countries* (Demers A, Room R, Bourgault C, Eds.); World Health Organization, Geneva, 2001, 103-114.
98. **Monforte R**, Estruch R, Valls-Solé J, Nicolás J, Villalta J, Urbano-Marquez A, Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol. *Arch Neurol*, 1995; 52:45–51.
99. **Moral AR**, Çankayali I, Sergin D, Boyacılar Ö, Neuromuscular Functions on Experimental Acute Methanol Intoxication. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2015; 43(5):337–343.
100. **Mycyk MB**, Leikin JB, Antidote review: Fomepizole for methanol poisoning. *Am J Ther*, 2003; 10(1):68-70.
101. **National Health Insurance Research Database**. Background. Accessed from <http://nhird.nhri.org.tw/en/index.html> on 9 Apr 2017.
102. **Nirdesh J**, Dandu H, Shailendra PV, Anit P, Methanol poisoning: Characteristic MRI findings, *Ann Saudi Med*, 2013; 33(1):68–69.
103. **Nurieva O**, Kotikova K, Urban P, Pelclove D, Petrik V, Navratil T, Zakharov S, Prevalence, dynamics, and biochemical predictors of optic nerve remyelination after methanol-induced acute optic neuropathy: A two-year prospective study in 54 patients. *Monatsh Chem*, 2016, 147(1):239-249.
104. **Nurieva O**, Diblík P, Kuthan P, Sklenka P, Meliska M, Bydzovsky J, Progressive chronic retinal axonal loss following acute methanol-induced optic neuropathy: Four-year prospective cohort study. *Am J Ophthalmol*, 2018; 191:100–115.
105. **Nurieva O**, Hubacek JA, Urban P, Hlusicka J, Diblík P, Kuthan P, Sklenka P Meliska M, Bydzovsky J, Heissigerova J, Kotikova K, Navratil T, Komarc M, Seidl Z, Vaneckova M, Vojtova L, Zakharov S, Clinical and genetic determinants of chronic visual pathway changes after methanol – induced optic neuropathy: Four-year follow-up study. *Clin Toxicol*, 2019; 57(6):387-397.
106. **Okuzumi A**, Hatano T, Kamagata K, Hori M, Mori A, Oji Y, et al. Neuromelanin or DaT-SPECT: which is the better marker for discriminating advanced Parkinson's disease? *Eur J Neurol*. 2019;26(11):1408–16.
107. **Onder F**, Ilker S, Kansu T, Tatar T, Kural G, Acute blindness and putaminal necrosis in methanol intoxication. *Int Ophthalmol*, 1998-1999; 22(2):81-84.
108. **Orthner H**, Methylalkoholvergiftung mit besonders schweren Hirnveränderungen; ein Beitrag zur Permeabilitätspathologie des Gehirns. *Virchows Arch Path Anat*. 1953;323(4):442–464.
109. **Osborne AG**, Salzmann KL, Barkovich AJ, *Diagnostic imaging*. Brain. 2nd ed. Salt Lake City (UT): Amirsys 2010.
110. **Paasma R**, Hovda KE, Tikkerberi A, Jacobsen D, Methanol mass poisoning in Estonia: Outbreak in 154 patients. *Clin Toxicol*, 2007; 45(2):152–157.

111. **Paasma R**, Hovda KE, Jacobsen D, Methanol poisoning and long-term sequelae – a six years follow-up after a large methanol outbreak. *BMC Clin Pharmacol*, 2009; 9:5.
112. **Paasma R**, Hovda KE, Hassanian-Moghaddam H, Brahmi N, Afshari R, Sandvik L, Jacobsen D, Risk factors related to poor outcome after methanol poisoning and the relation between outcome and antidotes – a multicenter study. *Clin Toxicol*, 2012; 50(9):823-831.
113. **Paasma R**. Clinical study of methanol poisoning: handling large outbreaks, treatment with antidotes, and long-term outcomes. Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia, 2013, 1-96.
114. **Pantoni L**, Garcia J, Gutierrez J. Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. *Stroke* 1996; 27: 1641– 7.
115. **Phang PT**, Passerini L, Mielke B, Berendt R, King EG, Brain hemorrhage associated with methanol poisoning. *Crit Care Med*, 1988; 16(2):137-140.
116. **Peterova K**, Brozova H, Klempir J, Liskova I, Bezdicek O, Ridzoň P, Vaneckova M, Zakharov S, Pelclova D, Miovsky M, Ruzicka E, Gait and Balance Impairment after Acute Methanol Poisoning, *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018; 122(1):176-182.
117. **Peterson CD**, Oral ethanol doses in patients with methanol poisoning. *Am J Hosp Pharm*, 1981; 38(7):1024-1027.
118. **Pirart, J.**, 1977. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabete. Metab.* 3, 245–256.
119. **Pohanka M**, Toxicology and the biological role of methanol and ethanol: Current view. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2015; 160(1):54-63.
120. **Rachinger J**, Fellner FA, Stieglbauer K, Trenkler J, MR changes after acute cyanide intoxication. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002; 23:1398–1401.
121. **Ravichandran RR**, Dudani RA, Almeida AF, Chawla KP, Acharya VN, Methyl alcohol poisoning. (Experience of an outbreak in Bombay). *J Postgrad Med*, 1984; 30(2):69-74.
122. **Rietjens S**, de Lange D, Meulenbelt J, Ethylene glycol or methanol intoxication: Which antidote should be used, fomepizole or ethanol. *Neth J Med* 2014; 72(2):73–79.
123. **Roberts DM**, Yates C, Megarbane B, Winchester JF, Maclaren R, Gosselin S, Nolin TD, Lavergne V, Hoffman RS, Ghannoum M, EXTRIP Work Group. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: A systematic review and consensus statement. *Crit Care Med*, 2015; 43(2):461-472.
124. **Rulisek J**, Waldauf P, Belohlavek J, Balik M, Kotikova K, Hlusicka J, Health-related quality of life determinants in survivors of a mass methanol poisoning outbreak: six-year prospective cohort study. *Clin Toxicol*. 2020; 8:1-11.
125. **Sainio MA**, Neurotoxicity of solvents. *Handb Clin Neurol*, 2015; 131:93-110.
126. **Sanaei-Zadeh H**, Esfeh SK, Zamani N, Jamshidi F, Shadnia S, Hyperglycemia is a strong prognostic factor of lethality in methanol poisoning. *J Med Toxicol* 2011; 7:189–194.
127. **Sanaei-Zadeh H**, Magnetic resonance imaging and computed tomography scan findings in methanol poisoning. *Ann Indian Acad Neurol*, 2013, 16(4):738-739.
128. **Savoldi, F.**, Ceroni, M., Camana, C., Franciotta, D.M., Giardini, G., Farilla, C., Soffiantini, F., et al. Polineuropatie. In: *Lezioni di Neurologia*, Vol. 1, 1995; 119-139; CUSL, Pavia.
129. **Schuster HP**, Prognostic value of blood lactate in critically ill patients. *Resuscitation*, 1984; 11:141–146.

130. **Sefidbakht S**, Rasekhi AR, Kamali K, Borhani Haghghi A, Salooti A, Meshksar A, Methanol poisoning: acute MR and CT findings in nine patients. *Neuroradiology*, (2007) 49:427–435.
131. **Seidenwurm D**, Novotny E, Marshall W, Enzmann D, MR and CT in cytoplasmically inherited striatal degeneration. *AJNR* 1986; 7:629-632.
132. **Server A**, Hovda KE, Nakstad PH, Jacobsen D, Dullerud R, Haakonsen M, Conventional and diffusion-weighted MRI in the evaluation of methanol poisoning. *Acta Radiol*, 2003; 44:691–695.
133. **Shankaran S**, Niimura K, Muzik O, Chugani D, Mantaring J, Kumar P, et al. Selective vulnerability of posterior putamen on positron emission tomography (pet) in perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatric Research* 1999; 45:347.
134. **Sharma P**, Eesa M, Scott JN, Toxic and acquired metabolic encephalopathies: MRI appearance. *AJR Am J Roentgenol*, 2009; 193:879–886.
135. **Sharpe JA**, Hostovsky M, Bilbao JM, Rewcastle NB, Methanol optic neuropathy: a histopathological study. *Neurology*, 1982; 32(10):1093-1100.
136. **Silver DA**, Cross M, Fox B, Paxton RM, Computed tomography of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol* 1996; 51:480–483.
137. **Singh P**, Paliwal VK, Neyaz Z, Kanaujia V, Methanol toxicity presenting as haemorrhagic putaminal necrosis and optic atrophy. *Pract Neurol*, 2013; 13:204–205.
138. **Sivilotti ML**, Burns MJ, Aaron CK, McMartin KE, Brent J, Reversal of severe methanol-induced visual impairment: no evidence of retinal toxicity due to fomepizole. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2001; 39(6):627-631.
139. **Sixel-Döring F**, Liepe K, Mollenhauer B, Trautmann E, Trenkwalder C, The Role of 123I-FP-CIT-SPECT in the Differential Diagnosis of Parkinson and Tremor Syndromes: A Critical Assessment of 125 Cases. *J Neurol* 2011, 258(12):2147-2154.
140. **Smith I**, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 2001; 27:74–83.
141. **Srivastava T**, Kadam N, Bilateral putaminal hemorrhagic necrosis with rapid recovery of sensorium in a patient with methanol intoxication. *J Postgrad Med*, 2013; 59:243–244.
142. **Sturkenboom MGG**, van Rieke HM, Uges DRA, Treatment of ethylene glycol and methanol poisoning: why ethanol? Review. *Neth J Crit Care*, 2009; 13(6):297-302.
143. **Symon L**, Pasztor E, Dorsch NW, Branston NM, Physiological responses of local areas of the cerebral circulation in experimental primates determined by the method of hydrogen clearance. *Stroke*, 1973; 4:632–642.
144. **Taheri MS**, Moghaddam HH, Moharamzad Y, The value of brain CT findings in acute methanol toxicity. *Eur J Radiol*, 2010; 73:211-214.
145. **Taheri MS**, Noori M, Shakiba M, Jalali AH, Brain CT-scan findings in unconscious patients after poisoning. *Int J Biomed Sci*, 2011; 7:1–5.
146. **Tephly TR**, The toxicity of methanol. *Life Sci*, 1991; 48(11):1031-1041.
147. **Ueno M**, Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H, Sakamoto H. Blood–brain barrier disruption in white matter lesions in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 97– 104.
148. **Unsal A**, Basturk T, Sakac T, Ahabap E, Koç Y, Yilmaz M, Epidemic acute methanol intoxication as a result of illicit alcohol ingestion. *Nephro-Urol Mon*, 2012; 4(1):366-371.

149. **Urban P**, Zakharov S, Diblík P, Pelclová D, Ridzón P, Visual evoked potentials in patients after methanol poisoning. *Int J Occup Med Environ Health*, 2016; 29(3):471-8.
150. **Van der Knapp MS**, Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorder. *American Journal of Neuroradiology*. 2006, 27 (4) 947-948.
151. **Vanecková M**, Zakharov S, Klempíř J, Ruzická E, Bezdíček O, Brožová H, Diblík P, Miovský M, Hubáček J, Urban P, Ridzón P, Pelclová D, Burgetová A, Masek M, Kotíková K, Peterová K, Lisková I, Hamplová L, Seidl Z, Imaging findings after methanol intoxication (cohort of 46 patients). *Neuro Endocrinol Letters*, 2015, 36(8), 737-744.
152. **Vanecková M**, Zakharov S, Klempíř J, Ruzická E, Bezdíček O, Lisková I, Metanol intoxication on magnetic resonance imaging – Case reports. *Cesk Slov Neurol*, 2014; 77:235–239.
153. **Vanecková M**, Klempíř J, Pelclová D, Bezdíček O, Lisková I, Brožová H, Poláková K, Diblík P, Miovský M, Hubáček J, Hlusická J, Kotíková K, The spectrum of brain MRI findings of methanol intoxication after the methanol affair in the Czech Republic, *J Neurol Sci*, 2019:363
154. **Varrone A**, Dickson JC, Tossici-Bolt L, Sera T, Asenbaum S, Booij J, et al. European multicentre database of healthy controls for [123I] F Varrone A, Dickson JC, Tossici-Bolt L, Sera T, Asenbaum S, Booij J, et al. European multicentre database of healthy controls for [123I] FP-CIT SPECT (ENC-DAT): age-related effects, gender differences and evaluation of different methods of analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40:213–27. P-CIT SPECT (ENC-DAT): age-related effects, gender differences and evaluation of different methods of analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40:213–27.
155. **Viola A**, Stvrtna S, Bauer V, Zaviacic M, Morphologic and clinical sequelae of focal ischemic lesions. *Ceskoslovenska Patologie* 2000; 36(4):140–145.
156. **Vittadini, G.**, Buonocore, M., Colli, G., Terzi, M., Fonte, R., Biscaldi, G., 2001. Alcoholic polyneuropathy: a clinical and epidemiological study. *Alcohol Alcohol*. 36, 393–400.
157. **Vyas S**, Kaur N, Sharma N, Singh P, Khandelwal N, Methanol poisoning. *Neurol India*. 2009; 57:835–836.
158. **Wetterling, T.**, Veltrup, C., Driessen, M., John, U., Drinking pattern and alcohol-related medical disorders. *Alcohol Alcohol*. 1999; 34, 330–336.
159. **Yaycıa N**, Ağritmişb H, Turlac A, Koçd S, Fatalities due to methyl alcohol intoxication in Turkey:an 8year study. *Forensic Sci Int*, 2003; 131(1):36-41.
160. **Zakharov S**, Odborné doporučení pro intoxikaci metanolem. *Urgentní medicína.*, 2012; 15(3):33-37.
161. **Zakharov S**, Pelclová D, Navrátil T, Beláček J, Kurcová I, Komzák O, Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney Int*, 2014a; 86:199-207.
162. **Zakharov S**, Pelclová D, Urban P, Navrátil T, Diblík P, Kuthan P, Hubáček JA, Miovský M, Klempíř J, Vanecková M, Seidl Z, Pilin A, Fenclová Z, Petřík V, Kotíková K, Nurieva O, Ridzón P, Rulisek J, Komarc M, Hovda KE, Czech mass methanol outbreak 2012: Epidemiology, challenges and clinical features. *Clin Toxicol*, 2014b, 52(10):1013–1024.

163. **Zakharov S**, Nurieva O, Navratil T, Diblik P, Kuthan P, Pelclova D, Acute methanol poisonings: Folates administration and visual sequelae. *J Appl. Biomed.*, 2014c, 12(4), 309-316.
164. **Zakharov S**, Pelclova D, Navratil T, Belacek J, Komarc M, Eddleston M, Hovda KE, Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: Comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. *Clin. Toxicol*, 2015a, 53(8), 797-806.
165. **Zakharov S**, Pelclova D, Diblik P, Urban P, Kuthan P, Nurieva O, Kotikova K, Navratil T, Komarc M, Belacek J, Seidl Z, Vaneckova M, Hubacek JA, Bezdicek O, Klempir J, Yurchenko M, Ruzicka E, Miovsky M, Janikova B, Hovda KE, Long-term visual damage after acute methanol poisonings: Longitudinal cross-sectional study in 50 patients. *Clin Toxicol*. 2015b; 53(9):884-92.
166. **Zakharov S**, Kurcova I, Navratil T, Salek T, Pelclova D. Is the measurement of serum formate concentration useful in the diagnostics of acute methanol poisoning? A prospective study of 38 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015c; 116:445-451
167. **Zakharov S**, Navratil T, Pelclova D, Analysis of serum anion gap and osmolal gap in diagnosis and prognosis of acute methanol poisoning: Clinical study in 86 patients. *Monatsh Chem*. 2015d; 146:787-794
168. **Zakharov S**, Nurieva O, Kotikova K, Urban P, Navratil T, Pelclova D. Factors predicting optic nerve axonal degeneration after methanol-induced acute optic neuropathy: a two-year prospective study in 54 patients. *Monatshfte fur Chemie* 2016; 147: 251- 61.
169. **Zakharov S**, Pelclova D, Navratil T, Belacek J, Latta J, Pisar M, Rulisek J, Leps J, Zidek P, Kucera C, Bocek R, Mazur M, Belik Z, Chalupa J, Talafa V, Kodras K, Nalos D, Sedlak C, Senkyrik M, Smid J, Salek T, Roberts DM, Hovda KE, Efficiency of acidemia correction on intermittent versus continuous hemodialysis in acute methanol poisoning. *Clin Toxicol*, 2017a; 55(2):123-132.
170. **Zakharov S**, Kotikova K, Nurieva O, Hlusicka J, Kacer P, Urban P, Vaneckova M, Seidl Z, Diblik Z, Kuthan P, Navratil T, Pelclova D, Leukotriene-mediated neuroinflammation, toxic brain damage, and neurodegeneration in acute methanol poisoning. *Clin Toxicol*, 2017b; 55(4), 249-259.
171. **Zakharov S**, Nurieva O, Kotikova K, Belacek J, Navratil T, Pelclova D, Positive serum ethanol concentration on admission to hospital as the factor predictive of treatment outcome in acute methanol poisoning. *Monatsh Chem*, 2017c; 148(3):409-419.
172. **Zakharov S**, Rulisek J, Hlusicka J, Kotikova K, Navratil T, Komarc M, Vaneckova M, Seidl Z, Diblik P, Bydzovsky J, Heissigerova J, Zogala D, Hubacek JA, Miovsky M, Sejvl J, Vojtova L, Pelclova D, The impact of co-morbidities on outcomes and six-year survival in a methanol mass poisoning outbreak. *Clin Toxicol*, 2020; 58(4):241-253.

## 7. SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORKY

1. **Katerina Kotikova**, Petr Klepis, Petr Ridzon, Jiri Hlusicka, Tomas Navratil, Jan Rulisek, Ivan Zak, Sergey Zakharov. Peripheral polyneuropathy after acute methanol poisoning: six-year prospective cohort study. *NeuroToxicology* 2020; 79: 67–74. doi.org/10.1016/j.neuro.2020.04.010 IF (2019): 3.105. Rank 105/270. Quartile Q2, Percentile 61,296%
2. **Kotikova K**, Zogala D, Ptacnik V, Trnka J, Kupka K, Vaneckova M, Seidl Z, Diblik P, Heissigerova J, Zak I, Navratil T, Komarc M, Zakharov S. Efficiency of 123I-ioflupane SPECT as a marker of basal ganglia damage in acute methanol poisoning: a six-year prospective study. *Clinical Toxicology* 2021; 59(3): 235-245. DOI: 10.21203/rs.3.rs-20376/v1 IF (2019): 3.659. Rank 18/92. Quartile Q1, Percentile 80,978%
3. Zakharov S, **Kotikova K**, Vaneckova M, Seidl Z, Nurieva O, Navratil T, Caganova B, Pelclova D. Acute methanol poisoning: Prevalence and predisposing factors of haemorrhagic and non-haemorrhagic brain lesions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016, 119(2), 228-238. IF (2016): 3.176. Rank 25/92. Quartile Q2, Percentile 73,370%
4. Jan Rulisek, Petr Waldauf, Jan Belohlavek, Martin Balik, **Katerina Kotikova**, Jiri Hlusicka, Manuela Vaneckova, Zdenek Seidl, Pavel Diblik, Jan Bydzovsky, Jarmila Heissigerova, Pavel Urban, Michal Miovsky, Jaroslav Sejvl, Daniela Pelclova, Sergey Zakharov. Health-related quality of life determinants in survivors of mass methanol poisoning outbreak: Six-year prospective cohort study. *Clinical Toxicology* 2020. Doi 10.1080/15563650.2019.1702994 IF (2019): 3.659. Rank 18/92. Quartile Q1, Percentile 80,978%
5. Zakharov S, Rulisek J, Hlusicka J, **Kotikova K**, Navratil T, Komarc M, Vaneckova M, Seidl Z, Diblik P, Bydzovsky J, Heissigerova J, Zogala D, Hubacek JA, Miovsky M, Sejvl J, Vojtova L, Pelclova D. The impact of co-morbidities on outcomes and six-year survival in a methanol mass poisoning outbreak. *Clinical Toxicology* 2020; 58(4): 241-253. DOI: 10.1080/15563650.2019.1637525 IF (2019): 3.659. Rank 18/92. Quartile Q1, Percentile 80,978%
6. Nurieva O, Hubacek JA, Urban P, Hlusicka J, Diblik P, Kuthan P, Sklenka P, Meliska M, Bydzovsky J, Heissigerova J, **Kotikova K**, Navratil T, Komarc M, Seidl Z, Vaneckova M, Vojtova L, Zakharov S. Clinical and genetic determinants of chronic visual pathway changes after methanol - induced optic neuropathy: four-year follow-up study. *Clin Toxicol* 2019; 57: 387-397. IF (2019): 3.659. Rank 18/92. Quartile Q1, Percentile 80,978%
7. Nurieva O, Diblik P, Kuthan P, Sklenka P, Meliska M, Bydzovsky J, Heissigerova J, Urban P, **Kotikova K**, Navratil T, Komarc M, Seidl Z, Vaneckova M, Pelclova D, Zakharov S. Progressive chronic retinal axonal loss following acute methanol-induced optic neuropathy: four-year prospective cohort study. *Am J Ophth.* 2018;191,100-115. IF (2018): 4.483. Rank 6/60. Quartile Q1. Percentile 90,833%.
8. Zakharov S, Hlusicka J, Nurieva O, **Kotikova K**, Lischkova L, Kacer P, Kacerova T, Urban P, Vaneckova M, Seidl Z, Diblik P, Kuthan P, Heissigerova J, Lesovsky J, Rulisek J, Vojtova L, Hubacek JA, Navratil T. Neuroinflammation markers and methyl alcohol

- induced toxic brain damage. *Toxicol Lett.* 2018; 298, 60-69. IF (2018): 3.499. Rank 26/93. Quartile Q2. Percentile 72,581%.
9. Zakharov S, Nurieva O, Diblik P, Kuthan P, Sklenka P, Meliska M, Bydzovsky J, Heissigerova J, Urban P, **Kotikova K**, Navratil T, Komarc M, Seidl Z, Vaneckova M, Pelclova D. Reply to “Progressive chronic retinal axonal loss following acute methanol-induced optic neuropathy: four-year prospective cohort study”. *Am J Ophth.* 2018; 195, 247-248. IF (2018): 4.483. Rank 6/60. Quartile Q1. Percentile 90,833%.
  10. Zakharov S, Rulisek J, Nurieva O, **Kotikova K**, Navratil T, Komarc M, Pelclova D, Hovda KE. Intermittent versus continuous renal replacement therapy in acute methanol poisoning: comparison of clinical effectiveness in mass poisoning outbreaks. *Ann Intensive Care.* 2017; 7(1): 77. doi: 10.1186/s13613-017-0300-7. IF (2017): 3.771. Rank 9/33. Quartile Q2. Percentile 74,242%
  11. Zakharov S, **Kotikova K**, Nurieva O, Hlusicka J, Kacer P, Urban P, Vaneckova M, Seidl Z, Diblik P, Kuthan P, Navratil T, Pelclova D. Leukotriene-mediated neuroinflammation, toxic brain damage, and neurodegeneration in acute methanol poisoning. *Clin Toxicol* 2017; 55(4): 249-259. IF (2017): 4.381. Rank 13/94. Quartile Q1, Percentile 86,702%
  12. Zakharov S, Nurieva O, **Kotikova K**, Belacek J, Navratil T, Pelclova D. Positive serum ethanol concentration on admission to hospital as the factor predictive of treatment outcome in acute methanol poisoning. *Monatsh Chem,* 2017; 148(3): 409–419. doi 10.1007/s00706-016-1846-z. ISSN 0026-9247. IF (2017): 1.285. Rank 117/171. Quartile Q3, Percentile 31,871%
  13. Vaneckova M, Zakharov S, Klempir J, Ruzicka E, Bezdicek O, Brozova H, Diblik P, Miovsky M, Hubacek Ja, Urban P, Ridzon P, Pelclova D, Burgetova A, Masek M, **Kotikova K**, Peterova K, Liskova I, Hamplova L, Seidl Z. Imaging findings after methanol intoxication (cohort of 46 patients). *Neuro Endocrinol Letters* 2015, 36(8), 737-744. IF (2015) 0.946. Rank 233/256. Quartile Q4. Percentile 9,180%
  14. Zakharov, Sergey, Nurieva, Olga, **Kotikova, Katerina**, Urban, Pavel, Navratil, Tomas, Pelclova, Daniela. Factors predicting optic nerve axonal degeneration after methanol-induced acute optic neuropathy: A two-year prospective study in 54 patients. *Monatsh Chem,* 2016, 147(1): 251-261. ISSN 0026-9247. IF (2016): 1.282. Rank 106/166. Quartile Q3, Percentile 36,446%
  15. Nurieva, Olga, **Kotikova, Katerina**, Urban, Pavel, Pelclova, Daniela, Petrik, Vit, Navratil, Tomas, Zakharov, Sergey. Prevalence, dynamics, and biochemical predictors of optic nerve remyelination after methanol-induced acute optic neuropathy: A two-year prospective study in 54 patients. *Monatsh Chem,* 2016, 147(1): 239-249. ISSN 0026-9247. IF (2016): 1.282. Rank 106/166. Quartile Q3, Percentile 36,446%
  16. Nurieva O, **Kotikova K**. Severe methanol poisoning with supralethal serum formate concentration: *Medical Principles and Practice,* 2015, 24(6). doi: 10.1159/000439350 IF (2015): 0.424. Rank 106/166. Quartile Q3, Percentile 36,446%
  17. Zakharov, Sergey, Pelclova, Daniela, Urban, Pavel, Navratil, Tomas, Diblik, Pavel, Kuthan, Pavel, Hubacek, Jaroslav, Miovsky, Michal, Ruzicka, Evzen, Klempir, Jiri, Bezdicek, Ondrej, Vaneckova, Manuela, Seidl, Zdenek, **Kotikova, Katerina**, Nurieva, Olga, Komarc, Martin, Yurchenko, Maxim, Janikova, Barbara, Hovda, Knut Erik. Long-

- term visual damage after acute methanol poisonings: longitudinal cross-sectional study in 50 patients. *Clinical Toxicology*, 2015, 53(9), 884-892. ISSN 1556-3650. IF (2015): 2.886. Rank 26/90. Quartile Q2, Percentile 71,667%
18. Zakharov, Sergey, Pelclova, Daniela, Urban, Pavel, Navratil, Tomas, Diblik, Pavel, Kuthan, Pavel, Hubacek, Jaroslav, Miovsky, Michal, Klempir, Jiri, Vaneckova, Manuela, Seidl, Zdenek, Pilin, Alexander, Fenclova, Zdenka, Petrik, Vit, **Kotikova, Katerina**, Nurieva, Olga, Ridzon, Petr, Rulisek, Jan, Komarc, Martin, Hovda, Knut Erik. Czech mass methanol outbreak 2012: Epidemiology, challenges and clinical features. *Clinical Toxicology*, 2014, 52(10), 1013-1024. ISSN 1556-3650. IF (2014): 3.673. Rank 15/88. Quartile Q1, Percentile 83,523%
19. Zakharov, Sergey, Pelclova, Daniela, Urban, Pavel, Navratil, Tomas, Nurieva, Olga, **Kotikova, Katerina**, Diblik, Pavel, Kurcova, Ivana, Belacek, Jaromir, Komarc, Martin, Eddleston, Michael, Hovda, Knut Erik. Use of out-of-hospital ethanol administration to improve outcome in mass methanol outbreaks. *Annals of Emergency Medicine*, 2016, 68(1), 52-61. ISSN 0196-0644. IF (2016): 5.352. Rank 1/24. Quartile Q1, Percentile 97,917%
20. Jiri Hlusicka, Josef Mana, Manuela Vaneckova, **Katerina Kotikova**, Pavel Diblik, Pavel Urban, Tomas Navratil, Benedicte Marechal, Tobias Kober, Sergey Zakharov. MRI-based brain volumetry and retinal optical coherence tomography as the biomarkers of outcome in acute methanol poisoning. *NeuroToxicology* 2020; doi 10.1016/j.neuro.2020.06.006. IF (2019): 3.105. Rank 105/270. Quartile Q2, Percentile 61,296%

## **Rozsah a struktura disertační práce.**

Disertační práce obsahuje 122 stránek (vlastní text disertace – 70 stránek, seznam literatury - 15 stránek, přílohy – 37 stránek). Práci tvoří úvod, cíle studie, soubor pacientů a metodika, vlastní výzkum, závěr, seznam literatury obsahující 172 zdrojů, seznam tabulek (celkem 9), seznam obrázků (celkem 15), seznam prací autorky a přílohy.





