

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

Doktorský studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Martin Wasserbauer

**Periferní (somatický i autonomní) nervový systém a jeho dysfunkce u
pacientů s Crohnovou chorobou**

Peripheral (somatic and autonomic) nervous system and its dysfunction in
patients with Crohn's disease

DISERTAČNÍ PRÁCE

Školitel: prof. MUDr. Radan Keil Ph.D.

Praha, 2024

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem disertační práci na téma "Periferní (somatický i autonomní) nervový systém a jeho dysfunkce u pacientů s Crohnovou chorobou" zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, dne 27.2.2024

MUDR. MARTIN WASSERBAUER

Podpis:

Poděkování:

Rád bych na tomto místě velice poděkoval svému školiteli, prof. MUDr. Radanu Keilovi Ph.D., za motivaci a pomoc v mé nejen vědecké práci. Díky dále patří za pomoc a cenné rady prof. MUDr. Kateřině Štechové Ph.D., MUDr. Šárce Malé Ph.D., MUDr. Janu Šťovíčkovi Ph.D. a MUDr. Pavlíně Černíkové. V neposlední řadě děkuji také mé rodině za jejich nikdy nekončící podporu.

Periferní (somatický i autonomní) nervový systém a jeho dysfunkce u pacientů s Crohnovou chorobou

Abstrakt

Hlavním cílem naší práce bylo prokázat přítomnost periferní somatické a autonomní neuropatie u pacientů s těžkou Crohnovou chorobou na biologické léčbě anti-TNF α a nalézt rizikové faktory mající patofyziologickou souvislost s jejím rozvojem. Vyšetřovali jsme 30 neurologicky asymptomatických pacientů s těžkou Crohnovou chorobou na biologické léčbě preparáty anti-TNF α . U všech probandů jsme provedli zhodnocení anamnestických dat, laboratorní odběry, klinické vyšetření zaměřené na detekci periferní senzo-motorické nervové dysfunkce a autonomní nervové dysfunkce (pomocí Ewingovy baterie testů a spektrální analýzy variability srdeční frekvence), Sudoscan a dotazníkové šetření (dotazník kvality života, dotazník periferní senzo-motorické neuropatie a dotazník autonomní neuropatie).

Periferní senzo-motorická neuropatie byla přítomna u 36,7 % pacientů. Byly prokázány statisticky významné asociace mezi testem vibračního cití a věkem, délkou trvání Crohnovy choroby, délkou podávání biologické léčby, indexem tělesné hmotnosti a indexem aktivity Crohnovy choroby. Statisticky významné asociace byly prokázány i mezi testem percepce teploty a věkem a BMI. Patologický výsledek Sudoscan testu byl přítomný u 33,3 % pacientů. Bylo prokázáno, že pokles celkové bílkoviny v séru pacienta pod fyziologickou hranici v minulosti byl spojen s patologickým výsledkem Sudoscanu. Periferní autonomní neuropatie na základě Ewingovy baterie testů byla přítomna u 56,7 % pacientů, statisticky významné rizikové faktory nebyly zjištěny. Náš dotazník periferní senzo-motorické neuropatie koreloval s výsledky testu Sudoscan a některými dílčími testy klinického vyšetření periferní senzomotorické nervové funkce (test taktilního cití a percepce teploty).

Tato studie prokázala poměrně vysokou prevalenci periferní (zejména autonomní) neuropatie a identifikovala některé rizikové faktory (zejména dobu trvání a aktivitu Crohnovy choroby, dobu podávání biologické léčby a v minulosti přítomnou malnutrici) v patofyziologii rozvoje periferní somatické neuropatie u neurologicky asymptomatických pacientů s těžkou formou Crohnovy choroby na biologické léčbě anti-TNF α .

Klíčová slova: Idiopatický střevní zánět, Crohnova choroba, Periferní somatická neuropatie, Periferní autonomní neuropatie, Biologická léčba

Peripheral (somatic and autonomic) nervous system and its dysfunction in patients with Crohn's disease

Abstract

The main aim of our study was to demonstrate the presence of peripheral somatic and autonomic neuropathy in patients with severe Crohn's disease on anti-TNF α biological therapy and to find risk factors pathophysiologically related to its development. We investigated 30 neurologically asymptomatic outpatients with severe Crohn's disease on biological treatment with anti-TNF α agents. In all probands, we performed an evaluation of anamnestic data, laboratory sampling, clinical examination aimed at detecting peripheral sensory-motor nerve dysfunction and autonomic nerve dysfunction (using the Ewing battery tests and spectral analysis of heart rate variability), Sudoscan and questionnaire investigation (quality of life questionnaire, peripheral sensory-motor neuropathy questionnaire and autonomic neuropathy questionnaire).

Peripheral sensory-motor neuropathy was present in 36.7 % patients. There were statistically significant associations between vibration perception test and age, duration of Crohn's disease and biologic therapy, body mass index, and Crohn's disease activity index. Statistically significant associations between temperature perception test and age and BMI were proved as well. Pathological result of Sudoscan test was present in 33.3 % patients. The decrease of total protein in a patient's serum below the physiological cut-off in the 6 months prior to measurement was associated with a pathological result of a Sudoscan. Peripheral autonomic neuropathy based on Ewing's battery of tests was present in 56.7 % of patients, no statistically significant risk factors were found. Our peripheral neuropathy questionnaire correlated with the results of the Sudoscan test and some tests of the clinical examination of peripheral sensory-motor nervous function (discriminatory contact perception test, temperature perception test).

This study demonstrated a relatively high prevalence of peripheral (esp. autonomic) neuropathy and identified some risk factors (esp. duration and activity of Crohn's disease, duration of biologic therapy administration and history of malnutrition) in the pathophysiology of the development of peripheral somatic neuropathy in neurologically asymptomatic patients with severe Crohn disease on anti-TNF α biological therapy.

Key words: Inflammatory Bowel disease, Crohn's disease, Peripheral somatic neuropathy, Peripheral autonomic neuropathy, Biological therapy

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

5-ASA	kyselina 5-aminosalicylová
AN	autonomní neuropatie
ANS	autonomní nervový systém
antiTNF α	biologická léčba proti tumor nekrotizujícímu faktoru α
BL	biologická terapie
CD	Crohnova choroba
CMV	Cytomegalovirus
CN	centrální neuropatie
CNS	centrální nervový systém
CT	počítačová tomografie
CRP	C-reaktivní protein
EBV	Epstein-Barr virus
ENS	enterální nervový systém
EIM	extraintestinální manifestace
FC	fekální kalprotektin
GIT	gastrointestinální trakt
HF	high frequency power
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HRV	variabilita srdeční frekvence
IBD	idiopatický střevní zánět
IL-1	interleukin 1
IS	imunosupresivní léky
KS	kortikosteroidní terapie
LF	low frequency power

LF/HF	poměr low frequency power a high frequency power
MR	magnetická rezonance
PN	periferní neuropatie
PNS	periferní nervový systém
PSYMP	parasympatikus
SYMP	sympatikus
TNF α	tumor nekrotizující faktor α
TP	total power
VZV	Varicella zoster virus

OBSAH

1. ÚVOD	13
1.1 Crohnova choroba	13
1.1.1 Základní charakteristika	13
1.1.2 Epidemiologie	14
1.1.3 Etiologie	14
1.1.3.1 Genetické faktory	15
1.1.3.2 Enviromentální faktory	15
1.1.3.3 Střevní mikroflóra	15
1.1.4 Patogeneze	16
1.1.4.1 Patogenetické faktory	16
1.1.4.1.1 Poruchy vrozené imunity	16
1.1.4.1.2 Porucha bariérové funkce střeva	16
1.1.4.1.3 Porucha regulace imunitní reakce	17
1.1.4.1.4 Poruchy adaptivní imunity	17
1.1.4.2 Posloupnost patogenetických dějů	17
1.1.5 Klinický obraz	18
1.1.5.1 Postižení horního GIT včetně dutiny ústní	18
1.1.5.2 Postižení tenkého a tlustého střeva	18
1.1.5.3 Postižení perianální	18
1.1.5.4 Celkové příznaky	19
1.1.5.5 Komplikace	19
1.1.5.6 Mimostřevní projevy	19
1.1.5.7. Těžká forma Crohnovy choroby	19

1.1.6 Diagnostika	20
1.1.6.1 Laboratorní metody	20
1.1.6.2 Endoskopické metody	20
1.1.6.3 Histologické metody	21
1.1.6.4 Zobrazovací metody	21
1.1.7 Léčba	22
1.1.7.1 Kortikosteroidy (KS)	22
1.1.7.2 Aminosalicyláty (5-ASA)	23
1.1.7.3 Imunosupresiva (IS)	23
1.1.7.4 Biologická léčba (BL)	23
1.1.7.5 Chirurgická a endoskopická léčba	23
1.1.7.6 Nutriční terapie	24
1.2 Extraintestinální manifestace (EIM) Crohnovy choroby	24
1.3 Neurologické EIM u idiopatických střevních zánětů	25
1.3.1 Centrální neuropatie (CN)	25
1.3.2 Periferní neuropatie (PN)	26
1.3.2.1 Epidemiologie	26
1.3.2.2 Typy periferní neuropatie	26
1.3.2.3 Etiopatogeneze	26
1.3.2.4 Klinický obraz	27
1.3.2.5 Diagnostika	27
1.3.2.6 Terapie	28
1.3.3 Autonomní neuropatie (AN)	28
1.3.3.1. Autonomní nervový systém (ANS) u IBD	28
1.3.3.2. Klinická manifestace dysfunkce ANS	29

1.3.3.3. Diagnostika dysfunkce ANS	29
1.3.3.4. Dysfunkce ANS u Crohnovy choroby	30
1.3.3.4. Terapie dysfunkce ANS u Crohnovy choroby	31
2. CÍLE PRÁCE	32
3. HYPOTÉZY	33
4. METODIKA	34
4.1 Soubor pacientů	34
4.2 Laboratorní odběry	35
4.3 Klinické vyšetření periferní senzo-motorické nervové funkce	36
4.4 Vyšetření autonomní neuropatie	37
4.5 Sudoscan	39
4.6 Dotazníky	39
4.7 Další	40
4.8 Statistická analýza	40
5. VÝSLEDKY	41
5.1 Demografická data	41
5.2 Laboratorní odběry	43
5.2.1. Základní krevní parametry	43
5.2.2. Markery onemocnění ovlivňující rozvoj periferní neuropatie	44
5.2.3. Mikronutrienty, vitaminy a stopové prvky	45
5.2.4. C-reaktivní protein	45
5.2.5. Markery nutričního stavu pacienta	47
5.2.5.1 Celková bílkovina	47
5.2.5.2 Albumin	49
5.3 Klinické vyšetření periferní senzo-motorické nervové funkce	50

5.3.1. Vyšetření taktilního čítí	50
5.3.2. Vyšetření vibračního čítí	50
5.3.3. Vyšetření percepce teploty	50
5.3.4. Celkové hodnocení	51
5.4 Vyšetření autonomní neuropatie	54
5.4.1. Časová analýza variability SF (Ewingova baterie testů)	54
5.4.1.1 Výsledky jednotlivých typů měření	54
5.4.1.2 Výsledky vyšetření autonomní neuropatie sumárně, včetně klasifikace tíže tohoto postižení	55
5.4.1.3 Výsledky vyšetření autonomní neuropatie sumárně – korelace s rizikovými faktory	56
5.4.2. Spektrální analýza variability srdeční frekvence	57
5.4.2.1. Výsledky jednotlivých měření	57
5.4.2.2. Výsledky spektrální analýzy variability srdeční frekvence sumárně	58
5.4.2.3 Výsledky spektrální analýzy variability srdeční frekvence – korelace	58
5.5 Sudoscan	59
5.6 Dotazníky	62
5.6.1. Dotazník kvality života – The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ)	62
5.6.2. Dotazník periferní senzo-motorické neuropatie	62
5.6.3. Dotazník autonomní neuropatie	63
6. DISKUZE	66
6.1 Laboratorní odběry	66
6.2 Klinické vyšetření periferní senzo-motorické nervové funkce	67

6.3 Vyšetření autonomní neuropatie	69
6.4 Sudoscan	70
6.5 Dotazníky	71
6.6 Další	72
7. ZÁVĚR	74
8. SOUHRN	77
9. SUMMARY	79
10. SEZNAM LITERATURY	81
11. SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA PRÁCE	93
11.1. Publikace, které jsou podkladem disertační práce	93
11.1.1. S IF	93
11.1.2. Posterová sdělení	93
11.2. Publikace bez vztahu k tématu disertační práce	94
11.2.1. S IF	94
11.2.2. BEZ IF	95
11.2.3. Přednášková sdělení	95
11.2.4. Knihy	96
12. PŘÍLOHY	97

1. Úvod

1.1 Crohnova choroba

1.1.1 Základní charakteristika

Crohnova choroba (CD), která se řadí mezi idiopatické střevní záněty (IBD), je chronické nevyлéčitelné zánětlivé onemocnění charakterizované zánětlivým postižením gastrointestinálního traktu (GIT) (1-4). Typickými znaky jsou zejména: transmurální postižení stěny střevní, segmentální postižení GIT a možnost postižení jakékoliv části GIT (či variabilních kombinací částí GIT). V rámci Crohnovy choroby může docházet k postižení jednotlivých částí gastrointestinálního traktu – nejčastěji je postižena oblast terminálního ilea a ileocekálního přechodu a časté je i postižení kolon. Naproti tomu postižení orálních částí tenkého střeva je přítomno méně často a postižení jícnu a žaludku je již manifestací vzácnější. Perianální postižení Crohnovou chorobou pozorujeme až u poloviny pacientů. CD může vytvářet široké spektrum fenotypů s odlišným průběhem choroby (zejména s ohledem na jeho tíži) a variabilní odpovědi na podávanou farmakoterapii. Základními typy onemocnění jsou: zánětlivý typ (cca 75 % pacientů, charakteristickými znaky jsou: edematózní a hyperemická sliznice, aftózní léze, ulcerace, pseudopolypy a další), stenozující typ (cca 15 % pacientů, stenotické segmenty o různé délce i šířce zbytkového lumen) a nejméně častý perforující typ (cca 10 % pacientů). CD se může manifestovat mnohými klinickými příznaky zejména s ohledem na lokalizaci a tíži postižení a zároveň může být dále spojena s širokou škálou komplikací a extraintestinálních projevů.

Samotný název získala CD v roce 1932 na základě práce amerického gastroenterologa Burilla Bernarda Crohna a jeho spolupracovníků na 14 pacientech z jedné kliniky v New Yorku. První kazuistické případy asociované velmi pravděpodobně s idiopatickými střevními záněty byly popsány již v roce 1612 Fabrym a poté v roce 1769 Morgagnim. Dále máme k dispozici práce Fenwicka (1889), Dalziela (1913), Moschowitze (1923) a dalších, kteří rovněž velmi pravděpodobně také popsali případy pacientů s IBD.

1.1.2 Epidemiologie

Prevalence i incidence IBD celosvětově stoupá (5-7). Prevalence IBD se celosvětově téměř zdvojnásobila z 3.7 milionů v roce 1990 na 6.8 milionů v roce 2017 (8). Stoupající incidenci CD dokazují data dalších studií, kdy v roce 2012 byla udávána incidence mezi 0,1-16/100 000 obyvatel za rok a dle nejnovějších dat z roku 2017 již 23,8/100 000 obyvatel za rok (5,6). Dle práce Jarkovského et al. se v České republice incidence i prevalence CD rovněž zvyšuje – v roce 2017 byla incidence již 22,7/100 000 obyvatel za rok a prevalence již 21 712 pacientů (9). Dalším důležitým epidemiologickým parametrem je mortalita asociovaná s CD – dle dosavadních poznatků byla prokázána vyšší mortalita pacientů s CD oproti běžné populaci (10).

Výskyt IBD vykazuje výraznou geografickou, socioekonomickou, věkovou i rasovou variabilitu. IBD mají vyšší výskyt v ekonomicky vyspělých zemích oproti zemím s nižším socioekonomickým statusem. Oblasti s nejvyšším výskytem IBD jsou Severní Amerika a severozápadní Evropa (5). Zjevný je i tzv. severo-j jižní stoupající gradient výskytu IBD, kdy země severněji uložené mají podstatně vyšší prevalenci i incidenci IBD (11) – s ohledem na tyto data je zvažována souvislost s nižší expozicí vitamínu D v severních zemích (12). CD se vyskytuje častěji u bělošské populace a zejména v populaci židovské (13).

CD postihuje pacienty typicky v mladém produktivním věku. Nejvyšší počet nemocných zaznamenáváme ve 2-3. dekádě života, ale primomanifestace choroby se může objevit v jakémkoliv věku (14). Některé studie uvádějí i tzv. bimodální věkovou distribuci s druhým vrcholem výskytu v 5-8.dekádě života (15). Až čtvrtina případů se primomanifestuje v dětském věku či u dospívajících pacientů. Výrazné rozdíly v incidenci a prevalenci CD mezi pohlavími nebyly pozorovány, nicméně lehce vyšší zastoupení CD pozorujeme u žen (3).

1.1.3 Etiologie

Etiologie CD není, a to i přes intenzivní výzkum, doposud známa. Dle současných poznatků se předpokládá, že rozhodujícími faktory v etiopatogenezi CD u geneticky predisponovaného jedince jsou změny složení střevní mikroflóry spolu s vlivem environmentálních faktorů rezultující v abnormální slizniční imunitní reakci s poruchou bariérové funkce epitelu střeva (16).

1.1.3.1 Genetické faktory

Bylo zkoumáno několik lidských i zvířecích modelů a bylo následně prokázáno, že geneticky podmíněné faktory jasně přispívají k vyšší náchylnosti k rozvoji IBD (17). Pozitivní rodinná anamnéza IBD je přítomna u cca 15 % pacientů (18). Důkaz dědičného rizika CD ukazuje vysoká společná prevalence CD u monozygotních dvojčat (až 50 % z nich) a 3-20x zvýšené riziko u příbuzných pacientů s CD 1.stupně zároveň i s projevy obdobných rysů onemocnění v těchto rodinách (charakter a lokalizace onemocnění, doba nástupu onemocnění, tíže onemocnění atd.) (19-21). Celogenomové asociační studie identifikovaly více než 200 alel asociovaných s rozvojem IBD, přičemž 37 z nich je specifických pro CD (22,23). Jedná se o mutace genů asociovaných s (23-30):

- intracelulárními dráhami vrozené imunity rozpoznávající mikrobiální produkty v cytoplasmě buněk (např. IBD1 lokus na chromozomu 16 kódující protein NOD2)
- procesem autofágie (např. ATG16L1, IRGM a další)
- dráhami adaptivní imunitní reakce (např. IL23R, STAT3, JAK2, a další)
- dráhami regulující bariérovou funkci střevního epitelu (např. OCTN2 a další).

Bližší analýza těchto dat pomohla při identifikaci specifických patogenetických drah IBD a rovněž v rozvoji terapie těchto onemocnění.

1.1.3.2 Enviromentální faktory

Bylo identifikováno několik zevních faktorů, které jsou nebo v některých případech mohou být asociovány s vyšším rizikem rozvoje CD či dokonce pak průběh tohoto onemocnění ovlivňovat (3). Jsou jimi: kouření, vyšší podíl tuků ve stravě, užívání antibiotik v raném dětství, pravidelné užívání nesteroidních antirevmatik a hormonálních kontraceptiv, nedostatek vlákniny ve stravě, střevní infekce, deficit vitamínu D a další (16, 31-33).

1.1.3.3 Střevní mikroflóra

Ve střevním mikrobiomu u pacientů s CD je pozorována snížená rozmanitost mikrobiálních agens, přičemž samotná koncentrace bakterií ve sliznici střeva je ve srovnání s běžnou populací zvýšena (34). V rámci diverzity střevního mikrobiomu dochází ke snížení zastoupení kmenů bakterií zejména typu Bacteroides a Firmicutes a naopak zvýšení zastoupení kmenů E.coli a Aktinobakterií (35). Toto rezultuje ve svém důsledku až

k stimulaci zánětlivé reakce cestou akcelerované sekrece TNF α (16). I přes značné pokroky je i dnes tato problematika objasněna omezeně.

1.1.4 Patogeneze

Patogeneze CD není rovněž zcela objasněna. Zásadní roli v rozvoji CD hrají porucha bariérové funkce střeva, poruchy vrozené i adaptivní imunity a porucha regulace imunitní reakce (Schéma č.1).

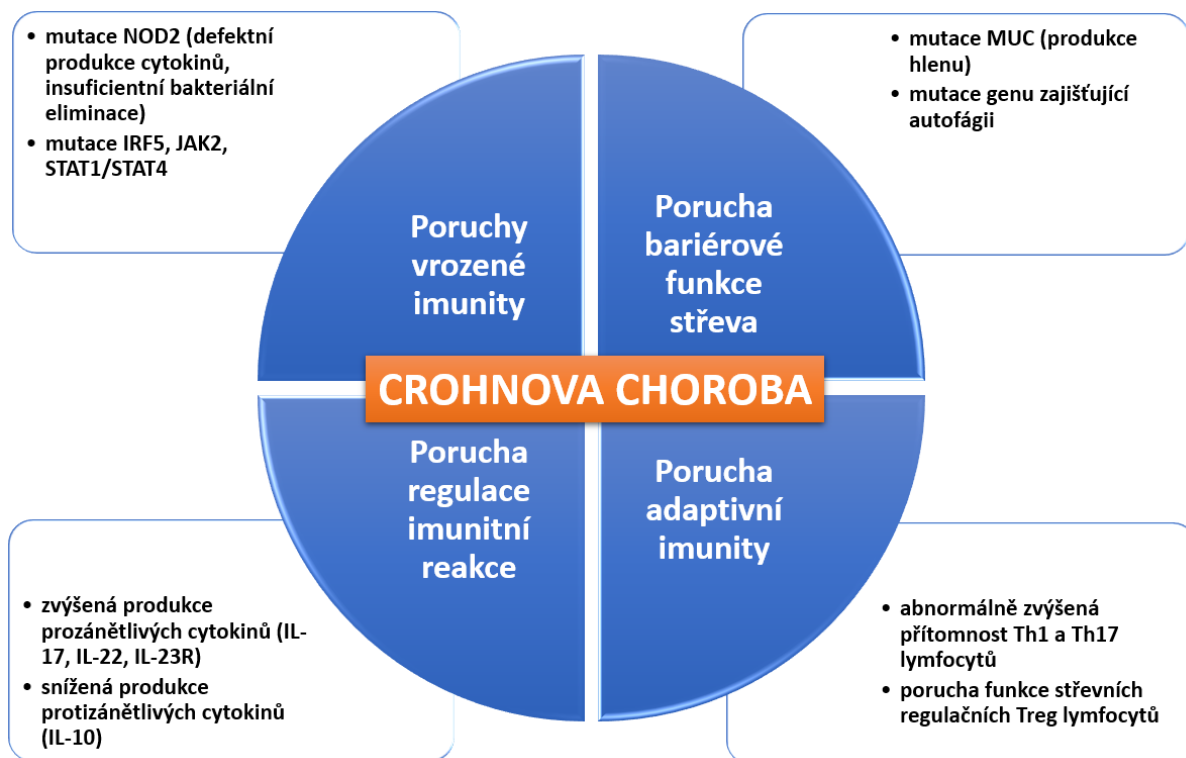


Schéma č.1 – Patogenetické faktory rozvoje Crohnovy choroby.

1.1.4.1 Patogenetické faktory:

1.1.4.1.1 Poruchy vrozené imunity

Tyto mechanismy mají v patogenezi CD zřejmě ústřední roli. U CD byla zjištěna mimo jiné mutace genu NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2), která je asociována s defektní aktivací produkce cytokinů a následné insuficientní bakteriální eliminací (25).

1.1.4.1.2 Porucha bariérové funkce střeva

Střevní epitel hraje sám o sobě kruciální roli v zajištění bariérové funkce střeva (svými mezibuněčnými spojeními). Dále je střevním epitelem produkován hlen, který

k této funkci rovněž přispívá. U pacientů s CD se setkáváme s mutacemi genů MUC regulující produkci a složení hlenu ve střevě (36). Spolu s defekty genů zajišťujícími autofágii to rezultuje ve zvýšenou střevní propustnost a bakteriální translokaci (23,37).

1.1.4.1.3 Porucha regulace imunitní reakce

Jedná se o velmi komplexní problematiku, kdy dochází nejen k patologicky zvýšené produkci prozánětlivých cytokinů či jejich receptorů (např. IL-17, IL-22, IL-23R), ale i k ztrátě funkce protizánětlivých cytokinů (např. IL-10) (4,16,23).

1.1.4.1.4 Poruchy adaptivní imunity

U CD se setkáváme s abnormálně zvýšenou přítomností T_{H1} a T_{H17} lymfocytů v oblasti zánětlivého infiltrátu střevního zejména vlivem změny regulačních cest tyrozinových kináz PTPN2 a PTPN22 (38). Dále je přítomna i porucha funkce střevních regulačních T_{reg} lymfocytů (39).

1.1.4.2 Posloupnost patogenetických dějů (4) (Schéma č.2)

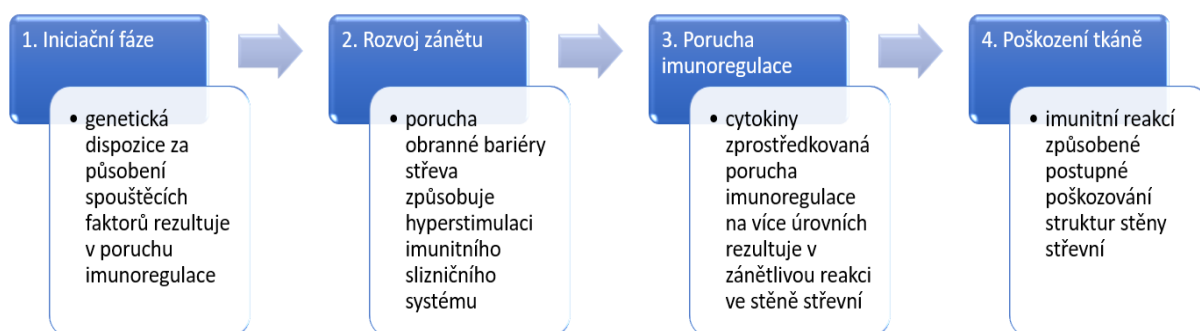


Schéma č.2 – Posloupnost patogenetických dějů rozvoje Crohnovy choroby.

1. Iničiační fáze: následkem spolupůsobení spouštěcího faktoru a geneticky dané odchylky imunoregulačních mechanismů vrozeného imunitního systému dochází k porušení střevní obranné bariéry.
2. Fáze rozvoje zánětu: porušení střevní obranné bariéry rezultuje v neustálé pronikání nejrůznějších antigenů (bakterie, toxiny bakterií a další) k imunokompetentním buňkám stěny střevní. Následkem tohoto dochází k hyperstimulaci imunitního slizničního systému (tvorba a uvolnění cytokinů a kyslíkových radikálů, syntéza proteáz v makrofázích, aktivován komplement), který má zásadní roli při rozvoji tkáňového poškození.

3. Porucha imunoregulace: probíhá na více úrovních (geneticky podmíněná abnormalita imunokompetentních buněk exprimovat antigeny nebo receptory na svém povrchu s následnou dysregulací tvorby protilátek, dysfunkce neuroendokrinního systému, abnormálně velký a soustavný antigenní tlak ze střevního lumen při poruše ochranné slizniční bariéry) a je zprostředkován cytokiny. Tento děj je následně klíčovým mechanismem vzniku zánětlivé reakce ve stěně střevní.
4. Poškození tkáně: postupné poškození stěny střevní (nekróza, edém, ...) je způsobeno hypersensitivní imunitní reakcí vlivem zánětlivých buněk (lymfocyty, makrofágy a NK-buňky) a jejich působilců, a dále i činností komplementu. Výše uvedené je ještě poté akcelerováno aktivací eozinofilních leukocytů, stimulací syntézy imunoglobulinů, akcelerovanou sekrecí klíčových prozánětlivých působků (např. IL-1 či TNF α), zvýšenou expresí adhezivních molekul endotelu umožňující adherenci dalších imunokompetentních buněk (neutrofilů, monocytů, lymfocytů) a rovněž uvolňováním vysoce agresivních volných kyslíkových radikálů.

1.1.5 Klinický obraz

Pro CD je popisován model tzv. přirozeného vývoje onemocnění (40). Tento princip popisuje v čase vzestupnou tendenci klinických projevů, komplikací i četnost chirurgických intervencí. Symptomatologie CD se odvíjí zejména od lokalizace postižení.

1.1.5.1 Postižení horního GIT včetně dutiny ústní

Velmi vzácně bývá postižena dutina ústní ve smyslu aftózní stomatitis či granulomatózní cheilitis. Při lokalizaci tohoto onemocnění v jícnu je nejčastěji pozorována dys-/odynofagie a při postižení žaludku nejčastěji bolesti epigastria, nauzea a zvracení.

1.1.5.2 Postižení tenkého a tlustého střeva

Symptomatologie se striktně odvíjí od lokalizace postižení, ale klasickou triádou příznaků jsou průjemy, bolesti břicha a přítomnost krve a/nebo hlenu ve stolici. Dalšími příznaky mohou být tenesmy či inkontinence stolice.

1.1.5.3 Postižení perianální

Tato forma onemocnění je problematická a pro pacienty vysoce mutilující. Perianální onemocnění je asociováno s častými relapsy, s nutností frekventní chirurgické intervence a rovněž výrazně zhoršenou kvalitou života pacientů. Vyskytuje se během

onemocnění až u 50 % pacientů (3). Přítomny mohou být perzistující anální fisury, proktalgie a rektorhagie při ulceracích análního kanálu, poruchy evakuace stolice při stenóze análního kanálu, až tvorba fistulí a abscesů.

1.1.5.4 Celkové příznaky

Mezi celkové příznaky řadíme únavu, hubnutí, rozvoj anemického syndromu, (sub)febrilní stavy a nechutenství.

1.1.5.5 Komplikace

Nelze jistě opomenout ani s CD asociované komplikace. Některé z těchto komplikací mohou rezultovat až v život ohrožující stav. Jedná se zejména o:

- fulminantní kolitis s rizikem rozvoje toxického megakolon
- náhlou příhodu břišní (ileózní stav, perforace)
- vznik fistulí (do okolních orgánů či na kůži)
- tvorbu abscesů (nejčastěji v rámci perianálního postižení)
- rozvoj malabsorpčního syndromu

1.1.5.6 Mimostřevní projevy

Ke kompletnosti uvedených údajů sem řadíme i tyto příznaky, ale v textu níže tomuto tématu bude věnována samotná hlavní kapitola (viz. 1.2 Extraintestinální manifestace).

1.1.5.7. Těžká forma Crohnovy choroby

V současné době neexistuje oficiální definice mírné, středně těžké ani těžké formy CD. Za těžkou formu CD je považováno onemocnění s přítomností těchto faktorů: trvalé invalidizující příznaky, opakované exacerbace onemocnění s nutností hospitalizace, těžké a/nebo rozsáhlé postižení trávicí trubice při endoskopickém vyšetření, perianální postižení, nutnost opakovaného podávání nebo nedostatečná odpověď na systémové kortikosteroidy, nutnost chirurgického zákroku v minulosti, vícečetné extraintestinální projevy. Přítomnost těžké formy CD rezultuje v klinické praxi v nutnost terapeuticky agresivnějšího přístupu k pacientovi.

1.1.6 Diagnostika

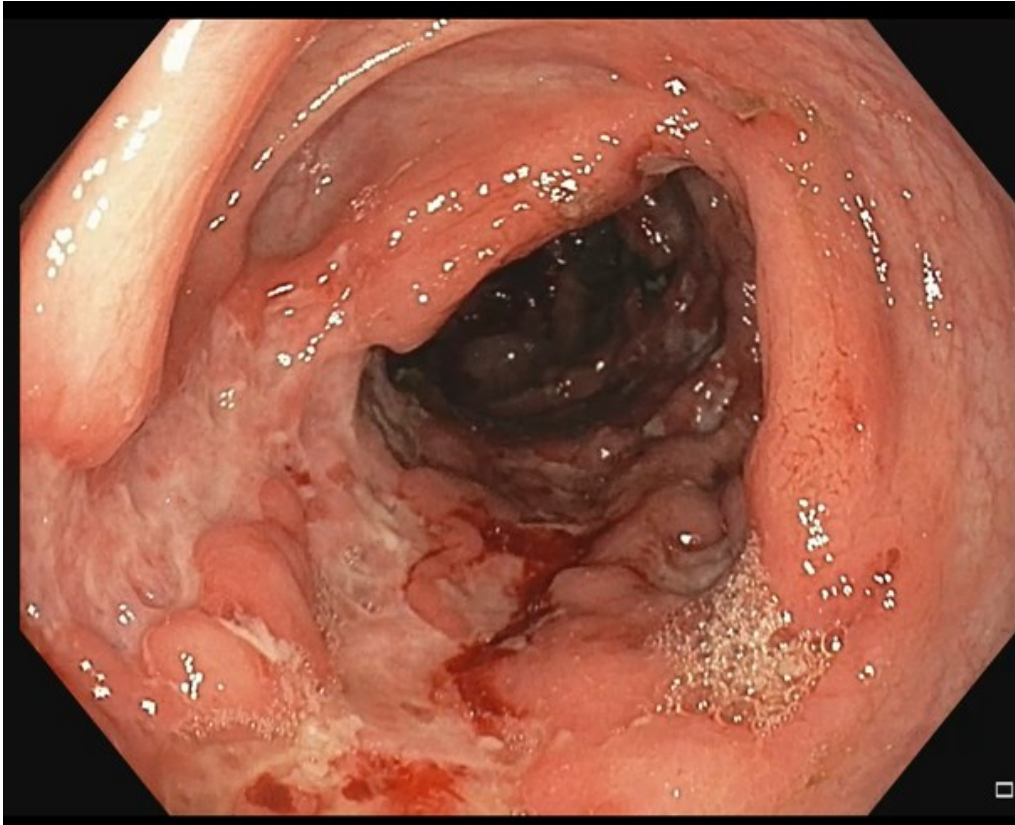
Diagnóza CD je většinou stanovena na základě kombinace výsledků více typů vyšetření – laboratorních metod, endoskopických vyšetření, zobrazovacích metod a histologického nálezu. Cílem diagnostických metod však není jen potvrzení diagnózy CD vycházející z klinické suspekce na toto onemocnění na základě anamnézy a fyzikálního vyšetření, ale zároveň určení tíže a rozsahu onemocnění.

1.1.6.1 Laboratorní metody

Žádný z v dnešní době dostupných laboratorních testů není sám o sobě diagnostický pro CD. Zásadní postavení ovšem mají v hodnocení aktivity onemocnění a posuzování komplikací. Mezi tyto laboratorní ukazatele řadíme C-reaktivní protein (CRP) (41), krevní obraz (leukocytóza, hemoglobin) a fekální kalprotektin (FC). FC je jedním ze zánětlivých markerů uvolňovaných do stolice a v dnešní klinické praxi je běžně užívaným parametrem nejen v úvodní diferenciální diagnostice obtíží pacienta (zejména vstupní odlišení pacientů s funkčními obtížemi), ale i v následném hodnocení tíže a aktivity onemocnění (42).

1.1.6.2 Endoskopické metody

Endoskopické metody mají zásadní postavení nejen v diagnostickém algoritmu CD, ale mají i roli terapeutickou. Základní endoskopickou metodou je koloskopie do terminálního ilea (43). Koloskopie hraje zásadní roli ve vstupní diagnóze onemocnění ale i v následné dispenzarizaci pacienta (hodnocení efektu podávané terapie, rozvoj komplikací a další). Typickým nálezem při koloskopii je fokální postižení střeva (tzv. skip léze) ve smyslu aftů a ulcerací sousedící s normální vzhlízející sliznicí v okolí, nodularit sliznice až do obrazu reliéfu dlažebních kostek, pseudopolypů, stenóz střevního lumen a dalších. Další endoskopické metody, jakými jsou esophagogastroduodenoskopie, enteroskopie (kapslová enteroskopie, push nebo double-balloon enteroskopie), endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie a endosonografické vyšetření rekta mají zásadní roli v určení rozsahu a tíže postižení GIT v rámci CD (43).



Obr.1 – Typický obraz Crohnovy choroby při koloskopickém vyšetření (fokální postižení, vícečetné ulcerace a nodularity).

1.1.6.3 Histologické metody

Histopatologické vyšetření je jedním z klíčových vyšetření při stanovení diagnózy CD. Biopsické vzorky k histologickému zpracování jsou nejčastěji získávány při endoskopických metodách z různých etází GIT (nejčastěji ze série vzorků z kolon a terminálního ilea získané při koloskopii) (44,45). Mezi základní histopatologické znaky CD řadíme: mikroskopické známky chronického zánětu diskontinuálního charakteru, fokální nepravidelnosti architektiky krypt, epiteloidní granulomy a další (3).

1.1.6.4 Zobrazovací metody

Zobrazovací metody mají v diagnostice CD velmi důležité postavení, a to hned v několika aspektech: základní diagnóza CD včetně určení rozsahu a tíže postižení GIT, akutní diagnostika možných komplikací CD a sledování aktivity onemocnění. V dnešní době máme k dispozici celé spektrum zobrazovacích metod a jejich správná volba je zcela zásadní s ohledem na možnou výtěžnost a také bezpečnost pro pacienta (46). I v gastroenterologii je v dnešní době snaha o minimalizaci rizik spojených se zobrazovacími metodami. Dominantní postavení mezi ostatními metodami si tedy buduje

ultrasonografie (USG střev) a některá vyšetření již s ohledem na svou vysokou dostupnost a bezpečnost a zároveň vysokou sensitivitu a specifickost postupně nahrazuje (47). Zásadní roli mezi zobrazovacími metodami mají také zobrazovací metody tenkého střeva s ohledem na horší dostupnost tenkého střeva pro endoskopické metody. Jedná se zejména o MR enterografii, která má v diagnostice rozsahu a tíže zánětlivého postižení tenkého střeva a rovněž komplikací dominantní postavení (48). Stejně důležitou roli má i MR pánve při detekci píštělí a CT vyšetření břicha při akutních stavech a komplikacích asociovaných s CD. Ostatní zobrazovací metody (CT/MR kolografie, irigografie, fistulografie a další) mají v dnešní době pouze menší či doplňkovou roli (45,46).

1.1.7 Léčba

Kauzální terapie CD není v dnešní době k dispozici. Dostupné je ovšem široké spektrum léků, které svým mechanismem účinku dovolují „potlačit“ projevy CD. Hlavními cíli léčby tohoto onemocnění jsou navození remise, udržení remise a léčba případných komplikací (3,45). Mezi medikamenty užívané při léčbě CD řadíme: kortikosteroidy (KS), aminosalicyláty (5-ASA), imunosupresivní (IS) a biologickou terapii (BL). Tuto farmakologickou léčbu ještě doplňují možnosti léčby nefarmakologické, a to: endoskopická léčba, chirurgická léčba a nutriční terapie. Volba konkrétní farmakoterapie závisí vždy na závažnosti onemocnění, lokalizaci onemocnění a reakci na předchozí léčbu. Široce užívanou strategií léčby je tzv. step-up postup – postupná eskalace léčby směrem k efektivnějším typům terapie. Nově prosazovaným trendem léčby je koncept tzv. časné terapie. Tento koncept, kdy jsou u vybraných pacientů již v časných fázích onemocnění podávány imunosupresiva či biologická terapie, výrazně ovlivní další průběh choroby a prognózu pacienta (45,49).

1.1.7.1 Kortikosteroidy (KS)

V léčbě CD mají KS dlouhodobě svou neodmyslitelnou roli, a to jak KS topické (budesonid), tak i systémové (prednison, methylprednisolon). Podání budesonidu v orální formě je efektivní u pacientů s lehkou formou onemocnění v ileocekální oblasti, zároveň je asociováno s minimem systémových nežádoucích účinků (50,51). Systémové KS jsou indikovány u středně těžké/těžké formy CD nezávisle na lokalizaci onemocnění (49,52). KS obecně jsou vhodné pouze k navození remise onemocnění (indukční léčba), ale nikoliv v léčbě dlouhodobé (udržovací léčba) zejména s ohledem na nežádoucí účinky dlouhodobé systémové KS (49,52).

1.1.7.2 Aminosalicyláty (5-ASA)

Možnosti užití 5-ASA v léčbě CD jsou v dnešní době značně limitované. Dle dostupných dat je jejich podávání vhodné pouze u mírně aktivních forem CD v ileokolické lokalizaci (53,54).

1.1.7.3 Imunosupresiva (IS)

Ze skupiny IS se v léčbě CD uplatňují prakticky pouze thiopuriny (azathioprin, 6-merkaptopurin) a methotrexát. Tyto medikamenty jsou majoritně používány v udržovací léčbě CD k udržení remise a k prevenci recidiv onemocnění (3,4,49).

1.1.7.4 Biologická léčba (BL)

BL je vysoce efektivním typem farmakoterapie CD a za své více jak dvacetileté působení je již standartní součástí medikamentózní terapie tohoto onemocnění. Podávání BL je asociováno s vyšší kvalitou života pacientů, nižší potřebou KS, nižším počtem relapsů onemocnění a rovněž snižuje potřebu chirurgické léčby a jejích dlouhodobých následků (55-60). V dnešní době jsou v České republice k léčbě CD k dispozici tyto preparáty BL: monoklonální protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru α (infiximab, adalimumab), protilátka proti integrinovým receptorům $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab) a protilátky proti společné podjednotce interleukinu 12 a interleukinu 23 (ustekinumab). Indikací k nasazení BL u CD jsou: závažná forma nemoci při nedostatečném (či s nežádoucími účinky asociovaném) efektu konvenční léčby, perianální forma onemocnění, kortikodependentní průběh onemocnění, výskyt některých mimostřevních projevů, časná rekurence po resekčním výkonu a vysoké riziko nepříznivého (invalidizujícího) průběhu onemocnění (61). Možnosti užití BL u pacientů s CD se v dnešní době dynamicky rozvíjejí zejména ve smyslu blížící se dostupnosti dalších nových preparátů.

1.1.7.5 Chirurgická a endoskopická léčba

Endoskopická léčba je v dnešní době pouze minoritní součástí komplexní péče o pacienty s CD a má své využití prakticky pouze při endoskopické dilataci stenóz či endoskopickém snesení lézí (zejména prekancerózních) GIT.

Navzdory vysoce efektivní farmakologické terapii má chirurgická léčba i dnes své nezastupitelné místo v péči o pacienty s CD. V prvním roce trvání CD je operováno 20-40 % pacientů a po 15 letech až 90 % pacientů (62). Správná indikace a načasování vhodného typu operačního výkonu zlepšuje kvalitu života pacientů (63). Chirurgická léčba je

rezervována pro pacienty, kteří vyvinuli komplikaci CD (např. perforaci, absces, fistuly, strikturu, nádor či další) nebo mají perzistující symptomy navzdory nejlepší dostupné farmakoterapii (3). Rozlišujeme dva druhy indikací k operačnímu výkonu: akutní (perforace, absces, obstrukce, krvácení) a elektivní (fistule, selhání konzervativní léčby, malignita) (64). Nejčastějšími druhy výkonů u pacientů s CD jsou strikturoplastiky, resekční výkony (např. ileocekální resekce), chirurgická drenáž abscesů a léčba fistulí (64).

1.1.7.6 Nutriční terapie

Malnutrice je u pacientů s CD častým a etiologicky multifaktoriálním problémem. Až ¾ pacientů v době stanovení diagnózy a až 90 % pacientů při hospitalizaci trpí malnutricí (65). Léčba malnutrice (včetně suplementace vitamínů a mikronutrientů) je nedílnou součástí léčby pacientů s CD a opírá se zejména o úpravu dietních opatření, enterální výživu a parenterální výživu. Zcela zásadní význam hraje nutriční intervence u pacientů v perioperačním období.

1.2 Extraintestinální manifestace (EIM) Crohnovy choroby

CD může být asociována s širokým spektrem extraintestinálních projevů. EIM jsou přítomny až u 35 % pacientů s CD (66, 67). Mezi rizikové faktory rozvoje EIM řadíme: mladý věk pacienta, ženské pohlaví, pozitivní rodinná anamnéza, městský styl života a kouření (68). Četnost EIM stoupá s trváním choroby a často může dokonce předcházet samotnému stanovení diagnózy CD (66,67). Většina extraintestinálních projevů CD odráží aktivitu střevního onemocnění jen s výjimkou několika z nich (uveitis, primární sklerotizující cholangitis, pyoderma gangrenosum a ankylozující spondylitis). Všechny tyto EIM jsou asociovány s těžší formou CD (66,67). EIM mohou významně negativně ovlivnit kvalitu života pacientů, a dokonce i jejich morbiditu a mortalitu (67). Nejčastějšími EIM jsou postižení kloubní, méně časté pak kožní, oční a ostatní postižení (69). Výjimkou není ani kumulace více typů EIM u CD. Rovněž mezi pohlavími jsou pozorovány rozdíly v četnosti EIM: u žen jsou častější oční projevy a u mužů primární sklerotizující cholangitis a ankylozující spondylitis (70).

EIM u CD zahrnují tyto onemocnění:

- kloubní postižení: periferní artropatie, axiální artropatie, entezitis

- oční postižení: episkleritis, skleritis, uveitis (iridocyklitis, chorioretinitis), retinální vaskulitis, papilitis, keratopatie
- kožní postižení: erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, Sweetův syndrom, specifické granulomatozní projevy
- hepatobiliární postižení: primární sklerozující cholangioitida, jaterní amyloidóza, granulomatozní hepatitida
- neurologické postižení: centrální a periferní neuropatie
- metabolická osteopatie
- ostatní postižení: pankreatitida, tromboembolická nemoc, intersticiální plicní proces, bronchilolitida

1.3 Neurologické extraintestinální manifestace u idiopatických střevních zánětů

Neurologické poruchy jako jedna skupina EIM pacientů s CD mohou postihnout jak periferní (PNS), tak i centrální nervový systém (CNS). Tyto neurologické poruchy lze klasifikovat jako: periferní neuropatii, demyelinizační poruchy, cerebrovaskulární poruchy a léky vyvolané neurologické postižení. Prevalence neurologických EIM je popisována u 3-39 % pacientů s IBD (71,72). V etiologii těchto neurologických projevů CD hrají dle dostupných dat dominantní roli tyto faktory: samotná chronická zánětlivá aktivita střevního onemocnění, tromboembolické komplikace, nutriční deficiencie a nežádoucí účinky farmakoterapie (nejčastěji metronidazol, sulfasalazin, cyklosporin A, anti-TNF α terapie, natalizumab) (3). Přesná patogeneze neurologických EIM u CD nebyla dosud objasněna.

1.3.1 Centrální neuropatie (CN)

Riziko výskytu neuropatií postihujících CNS u pacientů s CD se uvádí na úrovni 1,54 (95 % CI, 1,03 – 2,32) s prevalencí 2,7/1000 pacientů s CD (73). Mezi neurologické manifestace postihující CNS u pacientů s CD řadíme: cerebrovaskulární onemocnění (cévní mozková příhoda, trombóza mozkových žil), demyelinizační onemocnění (roztoušená skleróza, demyelinizační onemocnění asociovaná s podáváním antiTNF α biologické terapie), myelopatie a další onemocnění míchy a ostatní (infekce CNS, encefalopatie, epilepsie, bolesti hlavy, syndrom neklidných nohou, Parkinsonova choroba, neuropsychiatrické syndromy a další) (74).

1.3.2 Periferní neuropatie (PN)

PN je jedním z hlavních typů neurologických EIM u pacientů s CD.

1.3.2.1 Epidemiologie

Skutečná prevalence PN u pacientů s IBD zůstává nejasná – frekvence se pohybuje v rozmezí 0 % až téměř 40 % dle provedených studií (72,75-78). Ve vysoké rozdílnosti výskytu PN jistě hraje zásadní rozdílnost charakteristik sledovaných populací i vysoká variabilita v designu jednotlivých studií. Dle retrospektivní studie z Mayo Clinic výskyt PN stoupá s trváním choroby (za 10 let se výskyt zvýšil více jak 3x) (77). O výskytu PN u neurologicky asymptomatických pacientů s CD existují pouze velmi omezená data.

1.3.2.2 Typy periferní neuropatie

Postižení periferního nervového systému u CD rozlišujeme jako kraniální neuropatie (postižení některých hlavových nervů) a PN v užším slova smyslu (74). Samotné PN dále rozdělujeme dle charakteru postižení nervových vláken na léze axonální (senzo-motorické, léze tlustých vláken či léze tenkých vláken) a demyelinizační (akutní nejčastěji ve smyslu Guillain-Barré syndromu, chronické nejčastěji ve smyslu chronické zánětlivé demyelinizační neuropatie a multifokální motorické neuropatie) (74).

Dle dostupné studie mohou existovat rozdíly v typu postižení dle jednotlivých pohlaví: demyelinizační léze byly častěji přítomné u žen, a naopak u mužů byly přítomny častěji léze senzoryckých vláken (79). V retrospektivní studii s pacienty s PN při IBD byly demyelinizační neuropatie přítomny až u 30 % pacientů, axonální neuropatie dominovaly senzomotorického typu u 40 % pacientů oproti axonální neuropatii malých či velkých vláken u 30 % pacientů (79). PN u CD zpravidla nekoreluje s aktivitou základního střevního onemocnění a rovněž současná léčebná odpověď PN na terapii základního střevního onemocnění je velmi špatná (79).

1.3.2.3 Etiopatogeneze

Etiopatogeneze PN u CD není doposud objasněna, ale dle dostupných dat je zřejmé, že mohou hrát stěžejní roli zejména tyto mechanismy a faktory (80-88):

- imunitně podmíněné mechanismy
 - demyelinizační postižení neuronů (humorální a T-buňkami zprostředkované imunitní mechanismy proti myelinu periferních nervů)
 - axonální postižení neuronů (dysregulace imunitního systému)

- deficiencie vitamínu a stopových prvků
 - zejména vitamínu B12 a folátu
 - vzniká sekundárně v rámci malabsorpčního syndromu
- interkurentní infekce
 - EBV, VZV, CMV, HIV
- nežádoucí efekt farmakoterapie
 - metronidazol – zejména při chronickém užívání (rizikovou jest dávka více jak 1,5g denně po dobu více jak 30 dní)
 - sulfasalazin
 - BL preparáty ze skupiny anti-TNF α (infiximab, adalimumab) může být spojena jak s akutními, tak s chronickými imunitně zprostředkovanými postiženími periferních nervů (zejména demyelinizační formy periferní neuropatie – např. Guillain-Barré syndrom či chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie)

1.3.2.4 Klinický obraz

PN se u pacientů manifestuje celou řadou příznaků. Nejčastěji se jedná o slabost končetin, parestézie, poruchy cití a o kombinaci těchto příznaků.

1.3.2.5 Diagnostika

Po pečlivém odebrání anamnézy od pacienta s detailním popisem jeho obtíží následuje klinické neurologické vyšetření. Při tomto vyšetření cíleném na PN se zaměřujeme na posouzení dysfunkce vláken motorických (reflexy, svalová síle, atrofie svalů, křeče a další) i sensitivních (poruchy cití včetně vyšetření jeho modalit ve smyslu cití vibračního, termického i algického) na různých částech těla. Z paraklinických metod hraje nejvýznamnější roli elektromyografie. Pomocí elektromyografie jsme schopni vyšetřit charakteristiky jednotlivých nervů (rychlost vedení atd.) a dále i rozlišit typ periferní neuropatie (demyelinizační, axonální či smíšená) a distribuci těchto poruch.

Diagnóza PN u pacientů s CD může být stanovena až po vyloučení jiných tzv. sekundárních příčin. Mezi sekundární příčiny PN řadíme zejména deficiencie vitamínů a mikronutrientů (zejména deficit vitamínu B12, folátu a mědi), rizikovou farmakoterapie a jiná onemocnění asociovaná s PN (thyreopatie, monoklonální gamapatie, diabetes mellitus a virus hepatitidy C) (89). Většina z uvedených sekundárních příčin je vyšetřitelná pomocí běžně dostupných laboratorních metod.

1.3.2.6 Terapie

Po vyloučení sekundárních příčin PN se v léčbě PN u pacientů s CD uplatňuje imunomodulační léčba. V rámci imunomodulační léčby mohou být léčebně podávány systémové KS či intravenózní imunoglobuliny. Odpověď na tento typ terapie je přítomna u demyelinizačního i axonálního typu periferní neuropatie, i když lepší výsledky léčby jsou pozorovány u demyelinizačního typu léze (79). U sekundárních příčin PN je nutná léčba základního onemocnění.

1.3.3 Autonomní neuropatie (AN)

CNS komunikuje s GIT skrze osu mozek-střevo, která je složená z osy hypothalamus-hypofýza-nadledvina a dále zejména z autonomního nervového systému (ANS) [sympatikus (SYMP), parasympatikus (PSYMP), enterální nervový systém (ENS)]. ANS udržuje v GIT homeostázu (adekvátní imunitní a zánětlivá reakce, motilita, sekrece a další funkce).

1.3.3.1. Autonomní nervový systém u idiopatického střevního zánětu

Osa mozek-střevo, jak naznačují dostupná data, může ovlivnit samotnou patogenezi IBD pravděpodobně díky rozvoji morfologických a funkčních změn ANS (90,91). V důsledku těchto změn dochází k ovlivnění vnímání signálů z GIT do CNS a zároveň signály z CNS mohou ovlivnit průběh střevního postižení cestou SYMP i PSYMP (91-94). Působení stresu, jako příklad signálu z CNS, může hrát zásadní roli v aktivitě CD vlivem ovlivnění střevní epitelální bariéry a permeability, motility, sekrece, viscerální percepce, slizničního prokrvení, imunitní reakce a mikrobiomu (91,95-98). Zánětlivé postižení střevní stěny u CD může rovněž zásadním způsobem alterovat ANS trávicího traktu a ANS může následně hrát aktivní roli v odpovědi organismu na chronický zánět, data jsou ovšem limitní (91,92). Dle dostupných dat se zdá, že SYMP podporuje zánětlivou odpověď, zatímco PSYMP podporuje protizánětlivou odpověď (91). Snížení aktivity PSYMP může tedy souviset s vývojem střevních symptomů u pacientů s CD (90).

ENS díky své nesmírné funkční komplexitě v nervové regulaci funkce střeva (regulace motility, regulace vazomotoriky, regulace transportu vody a iontů a další) hraje zásadní roli ve shromažďování a integraci signálů pocházejících nejen ze střeva a jeho lumen ale i z CNS. U pacientů s IBD jsou přítomny nejen funkční (alterace myoelektrické aktivity, změny v neuroimunní a neuroendokrinní komunikaci) ale i morfologické (změna počtu a velikosti enterických nervových buněk a enterických gliových buněk, fenomén

enterické neuroplasticity, alterace exprese a působení neurotransmiterů) změny ENS (91,99-101). Dysbalance SYMP a PSYMP skrze ENS může tedy dle dostupných dat modulovat zánětlivou reakci u pacientů s IBD.

1.3.3.2. Klinická manifestace dysfunkce autonomního nervového systému

Dysfunkce ANS může být asymptomatická, a to i při závažném poškození ANS. Klinické příznaky dysfunkce ANS resultují z fyziologických funkcí ANS a zahrnují příznaky z mnoha orgánových soustav (102):

- kardiovaskulární systém – klidová tachykardie, palpitace, ortostatická hypotenze
- GIT – dysfágie, pocity plnosti, gastrointestinální dysmotilita, inkontinence stolice
- urogenitální systém – inkontinence moči, potíže s močením, poruchy erekce a ejakulace
- kožní systém – poruchy pocení, intolerance tepla

1.3.3.3. Diagnostika dysfunkce autonomního nervového systému

Dysfunkce ANS je klinicky hodnocena variabilitou srdeční frekvence (HRV), kdy kolísání srdeční frekvence reflektuje kontrolu sympatickými a parasympatickými nervovými vlákny (103-107). Hodnocení variability srdeční frekvence při kardiovaskulárních autonomních reflexních testech je dnes běžně dostupná a široce využívaná metoda diagnostiky AN nejen u pacientů s CD (rovněž např. u pacientů s diabetem mellitem a dalších). HRV je ovlivněna věkem, pohlavím a váhou pacienta (90). Zlatým standardem je časová analýza HRV pomocí Ewingovy baterie testů (102). Během těchto testů jsou sledovány změny vzdálenosti R-R intervalů při monitoraci srdeční aktivity (elektrokardiografický záznam). Mezi Ewingovy testy řadíme: test hlubokého dýchání (poměr I/E), Valsalvův manévr (VR) a ortostatická zkouška (poměr RRmax/RRmin) (102). Patologie v těchto testech jsou asociovány s dysfunkcí PSYMP. K těmto testům dále řadíme i test hodnocení ortostatické hypotenze, který nám dává informaci o event. dysfunkci SYMP (102). Dle počtu patologických výsledků těchto testů je následně určena závažnost kardiální AN. Dalším typem testu je spektrální analýza HRV, která je prováděna při delší monitoraci srdeční aktivity v polohách leh-stoj-leh. Tato metoda nám poskytuje rovněž informace o aktivitě SYMP i PSYMP. Výsledkem jsou parametry total power (TP), low frequency (LF) and high frequency (HF) power a poměr LF/HF. Parametr HF power je asociován s aktivitou PSYMP, LF power s aktivitou SYMP a TP s aktivitou SYMP i PSYMP (102,106).

1.3.3.4. Dysfunkce autonomního nervového systému u Crohnovy choroby

Dle dostupných dat postihuje kardiovaskulární AN cca 5 % pacientů s IBD (107). Dostupné studie uvádějí, že IBD mohou být spojeny se zvýšenou aktivitou ANS (108,109), sníženou aktivitou (107) ANS či z hlediska funkce ANS stav nelišící se od běžné populace (110). Snížená HRV je asociována se zvýšenými sérovými hladinami zánětlivých markerů (CRP, IL-6, TNF a další), které hrají zásadní roli v patogenezi CD (111-113). Subklinická autonomní dysfunkce je uváděna jako prediktivní faktor zvýšené mortality pacientů s IBD (114). Časná detekce kardiovaskulární autonomní dysfunkce u pacientů s IBD by mohla pomoci správně směřovat a určovat další léčebnou strategii, a to i v dřívějších stádiích onemocnění.

Výsledky dostupných klinických studií týkající se dysfunkce ANS u pacientů s CD nejsou zcela konzistentní ve svých závěrech (zejména ve věci prevalence a závažnosti poškození ANS u pacientů s IBD). Tyto výsledky mohou souviset s rozdíly v metodách hodnocení AN, rozdílech v aktivitě onemocnění a s různými kritérii výběru pacientů. Mouzas et al. ve své práci prokázal u pacientů s IBD v remisi relativní predominanci PSYMP (a tedy útlum SYMP), která rovněž reflektuje cirkadiální rytmus organismu (115). Naopak práce Zawadka-Kunikowska et al. uvádí u pacientů s CD v klidu predominanci SYMP (116). Dle některých dostupných dat je autonomní dysfunkce u pacientů s CD popisována již v časně fázi onemocnění a přítomnost AN tedy není asociována s dobou trvání CD (117,118). Oproti těmto datům Straub et al. ve své práci poukázal na relativní vzácnost kardiovaskulární AN u pacientů s IBD (0 % pacientů s CD) na rozdíl od relativně časté přítomnosti autonomní hyperreflexie – 29 % pacientů z celého souboru s CD mělo prokázanou kardiovaskulární autonomní hyperreflexií. Ganguli et al. ve své práci u pacientů s CD dysfunkci ANS oproti zdravým kontrolám neprokázal vůbec (108,119). Dále je přítomna i nesourodost v predominanci přítomnosti AN mezi oběma pohlavími (118,119).

IBD (a tedy i CD) jsou asociovány s abnormalitami hodnot výše uvedených indexů (zejména těch týkajících se aktivity parasymptiku) HRV, což koreluje s obrazem dysfunkce ANS u těchto pacientů (90). U pacientů s IBD byla prokázána redukce aktivity ANS s dysbalancí mezi SYMP a PSYMP (90). Dle dostupných dat byla prokázána asociace některých indexů HRV (TP, HF) s aktivitou IBD (90). Zejména rozsáhlejší studie zaměřená k rozlišení kauzality IBD a HRV nebyla dosud provedena – ve smyslu, zda

dysfunkce PSYMP hraje roli v progresi a vývoji IBD či naopak idiopatické střevní záněty způsobují dysfunkci PSYMP.

Ananthakrishnan et al. prokázal, že symptomatická forma AN u pacientů s IBD je spojena s nižší kvalitou života, četnějšími psychiatrickými komorbiditami a vyšší mírou nutnosti využívání zdravotní péče (120). V této studii bylo ženské pohlaví a podávání BL nezávisle asociováno s AN (120). Zvýšená četnost autonomní dysfunkce u pacientů na BL je pravděpodobně asociována se závažnější formou onemocnění a nutností vyšší míry eskalace terapie základního onemocnění (120). Studie Strauba et al. prokázala korelaci mezi systémovou zánětlivou reakcí a přítomností autonomní hyperreflexie u pacientů s vyšší aktivitou onemocnění (vyšším skóre CDAI) (119). Engel et al. ve své práci poukázal na pokles indexů HRV (zejména LF znamenající predominanci SYMP) u pacientů s CD v přímé korelaci s aktivitou onemocnění a systémovými markery zánětu (121).

1.3.3.4. Terapie dysfunkce autonomního nervového systému u Crohnovy choroby

Terapie AN se v dnešní době opírá zejména o terapii základního střevního onemocnění (viz kapitola 1.1.7. Léčba) a dále symptomatickou terapii. Při léčbě pacientů s CD se mohou v budoucnu uplatnit i léčebné postupy cílené na obnovu funkce ANS jako například léky ovlivňující cholinergní systém, relaxační procedury (např. meditace a cvičení) a stimulace nervus vagus (90,122,123).

2. Cíle práce

Primárním cílem tohoto výzkumu bylo prokázat přítomnost a následně četnost periferní (somatické i autonomní) neuropatie u neurologicky asymptomatických pacientů s těžkou formou Crohnovy choroby na biologické léčbě anti-TNF α .

Sekundárními cíli bylo identifikovat rizikové faktory (zejména typ terapie, délka trvání a aktivita Crohnovy choroby) mající patofyziologickou souvislost s rozvojem periferní neuropatie a nalézt markery/metody časně detekce její přítomnosti.

3. Hypotézy

1. U neurologicky asymptomatických pacientů s těžkou formou Crohnovy choroby na biologické léčbě anti-TNF α je přítomna ve vysoké četnosti periferní senzo-motorická i autonomní neuropatie.
2. Doba trvání Crohnovy choroby a její aktivita hraje patofyziologickou roli v rozvoji periferní senzo-motorické a autonomní neuropatie.
3. Podávání biologické léčby preparáty anti-TNF α hraje patofyziologickou roli v rozvoji periferní senzo-motorické a autonomní neuropatie.
4. Malnutrice hraje patofyziologickou roli v rozvoji periferní senzo-motorické a autonomní neuropatie.
5. Sudoscan lze využít v diagnostice periferní neuropatie u pacientů s Crohnovou chorobou a koreluje s výsledky ostatních klinických měření.
6. Dotazník periferní senzo-motorické neuropatie a dotazník autonomní neuropatie korelují s výsledky klinických měření periferní senzo-motorické a autonomní neuropatie a jsou tedy sensitivními screeningovými metodami detekce přítomnosti neuropatie v běžné klinické praxi.

4. METODIKA

4.1 Soubor pacientů

Vědecká práce byla provedena na Interní klinice 2.LF UK a FN Motol v letech 2018-2022. Během studie byla pacientům poskytována standardní gastroenterologická péče, která nebyla kvůli naší vědecké práci nijak modifikována.

Protokol i informovaný souhlas vědecké práce byl schválen etickou komisí 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Každý pacient podepsal před zařazením do studie informovaný souhlas. Pro analýzu získaných dat a jejich statistické zpracování byly veškeré údaje anonymizovány v souladu s požadavky na ochranu osobních údajů pacientů.

Do studie byli zařazeni:

- pacienti (muži i ženy) s CD
- pacienti starší 18 let
- pacienti užívající biologickou terapii ze skupiny anti-TNF α (infliximab, adalimumab)

Vylučovací kritéria:

- pacienti s diagnózou CD méně než 2 roky před vstupem do studie
- krátkodobě podávaná biologická léčba ze skupiny anti-TNF α – méně než 6 měsíců
- aktivní forma CD
- závažná komplikace CD
- psychiatrické onemocnění
- současná (v posledních 6 měsících) / dlouhodobá (kumulativně delší než 1 rok) medikace antibiotikem Metronidazolem
- pacienti s komorbiditami, které jsou asociované s postižením periferního nervového systému (diabetes mellitus, onemocnění štítné žlázy, alkoholismus, amyloidóza, závažná nefropatie, závažná kardiovaskulární onemocnění)
- syndrom krátkého střeva

U pacientů, kteří splňovali vstupní kritéria pro zařazení do studie, byla sbírána patientská data se zaměřením na:

- věk
- BMI, komorbidity pacienta (onemocnění štítné žlázy, arteriální hypertenze, ischemická choroba dolních končetin, nikotinismus a další)
- podrobnosti o CD pacienta (lokalizace postižení gastrointestinálního traktu, Montrealská klasifikace, aktivita onemocnění – Crohn's disease activity index, doba trvání choroby, přítomnost fistulí a jejich typ, přítomnost extraintestinálních manifestací, chirurgická intervence v minulosti a typ provedené operace)
- podrobné informace o léčbě CD (mesalazin v medikaci, azathioprin v medikaci, konkrétní preparát biologické terapie anti-TNF α , dávka a interval biologické léčby anti-TNF α , celková délka podávání biologické léčby anti-TNF α , hladina preparátu anti-TNF α a přítomnost protilátek proti tomuto typu biologické léčby, přítomnost intenzifikace biologické terapie anti-TNF α)

4.2 Laboratorní odběry

- základní krevní parametry
 - krevní obraz (leukocyty, hemoglobin, hematokrit, trombocyty)
 - základní elektrolyty (sodík, draslík)
 - jaterní testy (ALP, AST, ALT, GGT), bilirubin
 - albumin, celková bílkovina
 - aktuální (v čase provádění studie) hodnoty albuminu a celkové bílkoviny
 - trend hodnot albuminu a celkové bílkoviny 3 roky zpětně před zařazením pacienta do naší studie
 - CRP
 - krevní lipidy (celkový cholesterol, HDL, LDL, TAG)
- parametry k vyloučení patologií, které by mohly ovlivnit výsledky měření
 - glykémie na lačno
 - glykovaný hemoglobin,
 - parametry štítné žlázy (TSH a fT4)
 - urea a kreatinin
 - paraprotein

- mikronutrienty, vitaminy a stopové prvky (vápník, hořčík, fosfáty, zinek, selen, vitamin B12, vitamin E, vitamin D, folát)
- základní imunologický panel (ANA, ASCA, ANCA, ENA, dsDNA, revmatoidní faktor, antiCCP, protilátky proti tetanu, CIK PEG, IgA, IgM, IgG, IgD, IgE)
- sérologie celiakie (antiTTG IgA, antigliadin IgA a IgG, EMA IgA a IgG)

4.3 Klinické vyšetření periferní senzo-motorické nervové funkce

Klinické vyšetření periferní senzo-motorické nervové funkce bylo provedeno za pomoci těchto testů:

1. Vyšetření taktilního cití:

Vyšetření taktilního cití je zaměřeno na testování povrchového cití. Toto vyšetření bylo provedeno pomocí speciálního 10g mikrofilamenta na 6 různých bodech na obou nohou. Dohromady bylo vyšetřeno 6 bodů na každé noze (3 body z plantární strany a 3 body z dorzální strany). Každý bod byl testován opakovaně, přičemž alespoň jednou byl testován naslepo. Nález byl hodnocen jako pozitivní (patologický) tehdy, když pacient nesprávně odpověděl alespoň dvakrát v jednom testovaném bodě.

2. Vyšetření vibračního cití:

Vyšetření vibračního cití je zaměřeno na testování hlubokého cití. Toto vyšetření bylo provedeno na obou chodidlech na dorzální straně 1. metatarsu pomocí graduované ladičky 128 Hz (stupnice 0-8). Každý pacient byl vyšetřován pomocí 3 po sobě jdoucích měření pro každou nohu zvlášť. Nález byl hodnocen jako pozitivní (patologický), když byl ve věkové skupině do 50 let výsledek nižší nebo roven 5 a nad 50 let nižší nebo roven 3.

3. Vyšetření percepce teploty:

Vyšetření percepce teploty je zaměřeno na testování tepelné citlivosti. Toto vyšetření bylo provedeno na obou nohách prostřednictvím zkumavky naplněné studenou vodou (teplota 5-25 °C) a další zkumavky naplněné horkou vodou (40-60 °C), a to opakovaně nejméně na 2 místech na každé noze. Nález byl hodnocen jako pozitivní (patologický), když pacient nesprávně zareagoval alespoň dvakrát v jednom testovacím místě.

Každý pacient byl vstupně vyšetřen atestovaným neurologem k vyloučení event. jiné neurologické patologie.

4.4 Vyšetření autonomní neuropatie

Vyšetření autonomní neuropatie bylo provedeno vyhodnocením kardiovaskulární funkce autonomního nervového systému pomocí telemetrického zařízení sloužící k počítačovému zpracování variability srdeční frekvence (Dians PF8). Standardní podmínky vyšetřování byly přísně dodržovány: vyšetření bylo provedeno nalačno, režimová opatření (bez kouření, kávy nebo alkoholu) 24 hodin před vyšetřováním pacienta, vysazena farmakoterapie potencionálně interferující s výsledky měření (anticholinergika, sympatomimetika, parasympatomimetika, antihypertenziva, kardiotonika a kortikosteroidy), nejméně 24 hodin před samotným vyšetřením.

Následující bylo vyhodnoceno pomocí přístroje Dians PF8:

A) Časová analýza variability srdeční frekvence (Ewingova baterie testů)

- Testy:
 1. Test hlubokého dýchání (poměr průměrné hodnoty srdeční frekvence v inspiriu a expiriu = poměr I / E);
 2. Valsalvův manévř (poměr hodnoty nejdelšího R-R intervalu po skončení výdechu k hodnotě nejkratšího R-R intervalu v průběhu výdechu proti odporu 40 mmHg= Valsalvův poměr = VR);
 3. Ortostatická zkouška (poměr nejdelšího k nejkratšímu úseku R-R po vertikalizaci = RRmax / RRmin);
 4. Ortostatický pokles tlaku krve (patologický v případě snížení systolického tlaku krve o více než 30 mmHg po vertikalizaci)
- Závažnost kardiální autonomní neuropatie (KAN) byla hodnocena v závislosti na výsledcích výše uvedených testů takto:
 - hraniční KAN – pouze 1 patologie v 1–3. testu Ewingovy baterie testů
 - manifestní KAN - 2–3 patologie v 1–3. testu Ewingovy baterie testů
 - těžká KAN - 3 patologie v 1–3. testu Ewingovy baterie testů a patologie ve 4. testu
- Výsledky jednotlivých testů pro jednotlivé pacienty byly aproximovány s věkem pacientů s použitím normativních údajů pro českou populaci dle Vlčkové (124) následujícím způsobem:
 - 1. Test hlubokého dýchání (poměr I/E) na základě věku:
 - 20-29 let $\geq 1,36$

- 30-39 let $\geq 1,23$
 - 40-49 let $\geq 1,14$
 - 50-59 let $\geq 1,10$
 - 60-70 let $\geq 1,06$
- 2. Valsalvův manévr (VR) založený na věku:
- 20-29 let $\geq 1,30$
 - 30-39 let $\geq 1,24$
 - 40-49 let $\geq 1,20$
 - 50-59 let $\geq 1,15$
 - 60-70 let $\geq 1,09$
- 3. Ortostatická zkouška (RRmax/RRmin) založený na věku:
- 20-29 let $\geq 1,28$
 - 30-39 let $\geq 1,20$
 - 40-49 let $\geq 1,20$
 - 50-59 let $\geq 1,13$
 - 60-70 let $\geq 1,13$

B) Spektrální analýza variability srdeční frekvence

Vyšetření spektrální analýza variability srdeční frekvence se provádí v poloze leh-stoj-leh.

Při vyšetření jsou hodnoceny v poloze leh, stoj a poté opět leh:

- LF power – spektrální výkon nízkofrekvenčního pásma (low frequency power)
- HF power – spektrální výkon vysokofrekvenčního pásma (high frequency power)
- TP – celkový spektrální výkon (total power)
- LF/HF ratio – poměr spektrálního výkonu nízkofrekvenčního a vysokofrekvenčního pásma

Výsledky měření spektrální analýzy variability srdeční frekvence u pacientů v naší studii byly porovnány se standardy hodnot pro českou populaci dle práce Vlčkové v závislosti na pohlaví a věku (124).

4.5 Sudoscan

Sudoscan (Impeto Medical SAS) hodnotí funkci potních žláz (sudomotorickou funkci), které jsou inervovány periferním nervovým systémem. Sudoscan je vyšetření zaměřené primárně na odhalení poruchy autonomní inervace (sudomotorické funkce), ale i na časné projevy senzo-motorické neuropatie. Sudoscan hodnotí sudomotorickou funkci na dlaních obou rukou a chodidlech obou nohou. Elektrochemická kožní vodivost (electrochemical skin conductance = ESC) je vypočítána a automaticky vyhodnocena softwarem jako normální nebo patologická pro každou končetinu (v závislosti na věku, pohlaví a etnické příslušnosti). Výsledek vodivosti je uváděn softwarem v jednotkách μS (mikrosiemens). Dále je softwarem vypočítána i míra asymetrie těchto hodnot ESC separátně pro horní a dolní končetiny, tento výsledek je uváděn v procentech (%).

4.6 Dotazníky

Pacienti byli v rámci naší studie požádáni, aby vyplnili tři dotazníky:

1. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ):

Tento dotazník je zaměřen na měření kvality života související se zdravotním stavem u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerativní kolitidou. Dotazník se skládá z 10 otázek, které odrážejí fyzický stav, sociální stav, emoční stav a obecnou pohodu pacienta. Každá z otázek má 7 bodovou stupnici (1–7 bodů). Absolutní skóre SIBDQ se pohybuje od 10 (špatná kvalita života související se zdravotním stavem) do 70 (optimální kvalita života související se zdravotním stavem).

2. Dotazník periferní senzo-motorické neuropatie (Příloha č.1):

Dotazník se skládá z 12 otázek zaměřených na přítomnost periferní senzo-motorické neuropatie. Součet odpovědí (ano - 1 bod, ne - 2 body) na všech 12 otázkách se následně dělí 12 a pokud je výsledné skóre nižší než 1,5, je přítomno podezření na přítomnost periferní senzo-motorické neuropatie. Tento dotazník je dle aktuálních doporučení České diabetologické společnosti doporučován pro diagnostiku periferní diabetické neuropatie.

3. Dotazník autonomní neuropatie (Příloha č.2):

Dotazník se skládá z 12 otázek rozdělených do 4 skupin symptomů autonomní neuropatie – kardiovaskulární, gastrointestinální, urogenitální a kožní. Hodnocení se provádí

jednotlivě – jakákoli pozitivní odpověď na otázku je vyhodnocena samostatně. V naší skupině pacientů byl tento dotazník hodnocen stran autonomní neuropatie jako pozitivní, pokud byly přítomny příznaky 2 nebo více skupin symptomů autonomní neuropatie. Tento dotazník je dle aktuálních doporučení České diabetologické společnosti doporučován pro diagnostiku diabetické autonomní neuropatie.

4.7 Další

Dále byl proveden u každého pacienta index kotníkových tlaků (ankle-brachial index, ABI), aby se vyloučily patologie (zejména ischemická choroba dolních končetin), které by mohly ovlivnit výsledky našich měření. Jedná se o rychlý a neinvazivní test k odhalení asymptomatické aterosklerózy. Výsledek je patologický při hodnotě $<0,9$.

4.8 Statistická analýza

Standardní souhrnné statistiky byly použity k popisu primárních dat, medián byl použit pro data kardinální. Vztahy mezi měřenými parametry byly zkoumány pomocí korelačních koeficientů. Spearmanovy korelační koeficienty byly použity pro korelaci mezi dvěma spojitými (nabývajícími mnoha různých hodnot) proměnnými, tetrachorické korelační koeficienty byly použity pro korelaci mezi dvěma binárními (nabývajícími hodnot 0/1) proměnnými a biseriální korelační koeficienty byly použity pro korelaci mezi binárními a spojitými proměnnými. Ve všech třech typech korelacích je korelační koeficient číslo mezi -1 a 1, přičemž záporné hodnoty znamenají inverzní vztah mezi proměnnými (do $\pm 0,4$ byla korelace označena jako slabá, do $\pm 0,7$ jako střední a nad $\pm 0,7$ jako silná). Jako hladina statistické významnosti byla ve všech analýzách přijata hodnota $\alpha=0,05$. Analýzy byly provedeny pomocí programu STATA 13 (StataCorp LP, USA, 2013).

5. VÝSLEDKY

5.1 Demografická data

Do naší studie bylo zařazeno 30 pacientů (15 mužů a 15 žen) s Crohnovou chorobou na biologické terapii antiTNF α . Medián věku zařazených pacientů byl 46 let (rozmezí 30-62 let).

Z hlediska komorbidit byla pouze u 2 pacientů (6,7 %) přítomna léčená arteriální hypertenze. Ostatní sledované komorbidity (onemocnění štítné žlázy, ischemická choroba dolních končetin a diabetes mellitus) nebyly přítomny u žádného z našich pacientů. Aktivními kuřáky z našeho souboru bylo 10 pacientů (33,3 %). Medián indexu tělesné hmotnosti (BMI) našich pacientů byl 25 (rozmezí 17-33).

Medián trvání Crohnovy choroby byl v naší skupině pacientů 16,5 roku (rozmezí 3-38 let). Medián indexu aktivity Crohnovy choroby (CDAI) byl 78 bodů (rozmezí 0-298 bodů).

Rozsah onemocnění byl: pouze tlusté střevo 4 pacienti, (13,3 %), pouze tenké střevo 17 pacientů (56,7 %), tenké i tlusté střevo 9 pacientů (30,0 %).

Fistuly byly zaznamenány v osobní anamnéze u 17 pacientů (56,7 %): perianální píštěle u 14 pacientů (46,7 %), enteroenterální píštěle u 2 pacientů (6,7 %), enterokutánní píštěle u 1 pacienta (3,3 %) a enterovezikální píštěle u 1 pacienta (3,3 %).

Extraintestinální projevy byly přítomny u 10 pacientů (33,3 %): kloubní u 9 pacientů (30,0 %) a okulární u 1 pacienta (3,3 %).

Anamnéza chirurgického zákroku byla zaznamenána u 11 pacientů (36,7 %): resekce tenkého střeva u 6 pacientů (20,0 %), ileocekální resekce u 5 pacientů (16,7 %), strikturoplastika u 3 pacientů (10,0 %) a pravostranná hemikolektomie u 2 pacientů (6,7 %).

Z hlediska konkomitantní léčby Crohnovy choroby bylo léčeno 5-aminosalicyláty 10 pacientů (33,3 %) a azathioprinem 4 pacienti (13,3 %). Medián doby podávání biologické léčby anti-TNF α byl 10 let (rozmezí 2-17 let). Z hlediska typu biologické léčby užívalo infliximab 20 pacientů (66,7 %) a adalimumab 10 pacientů (33,3 %) (3 z pacientů s adalimumabem dříve užívali infliximab). Intenzifikovaný režim biologické léčby infliximabem mělo 5 pacientů (16,7 %) a adalimumabem 2 pacienti (6,7 %). Medián dávky

na kilogram tělesné váhy pacienta byl v případě infliximabu 5,13mg (rozmezí 4,17-7,41) a v případě adalimumabu 0,54mg (rozmezí 0,45-0,87).

Tab. 1 – Demografická data a klinická charakteristika souboru pacientů.

Pohlaví	Muži, počet [%]	15 [50.0]
	Ženy, počet [%]	15 [50.0]
Věk, medián [rozmezí]		46.0 [30.0-62.0]
BMI, medián [rozmezí]		25.0 [17.0-33.0]
Trvání CD – roky, medián [rozmezí]		16.5 [3.0-38.0]
Trvání BL – roky, medián [rozmezí]		10.0 [2.0-17.0]
Typ biologické léčby	Infliximab, počet [%]	20.0 [66.7]
	Adalimumab, počet [%]	10.0 [33.3]
Intenzifikovaný režim biologické léčby	Infliximab, počet [%]	5.0 [16.7]
	Adalimumab, počet [%]	2.0 [6.7]
CDAI, medián [rozmezí]		78.0 [0.0-298.0]
Místo postižení GIT u CD	Tlusté střevo pouze, počet [%]	4 [13.3]
	Tenké střevo pouze, počet [%]	17 [56.7]
	Tenké i tlusté střevo, počet [%]	9 [30.0]
	Fistule, počet [%]	17 [56.7]
Extraintestinální manifestace	Celkově, počet [%]	10 [33.3]
	Kloubní, počet [%]	9 [30.0]
	Oční, počet [%]	1 [3.3]
Chirurgický výkon v rámci CD v anamnéze	Celkově, počet [%]	11 [36.7]
	Resekce tenkého střeva, počet [%]	6 [20.0]

	Ileocekální resekce, počet [%]	5 [16.7]
	Strikturoplastika, počet [%]	3 [10.0]
	Pravostranná hemikolektomie, počet [%]	2 [6.7]
Konkomitantní terapie CD	5-aminosalicyláty, počet [%]	10 [33.3]
	azathioprin, počet [%]	4 [13.3]

5.2 Laboratorní odběry

5.2.1. Základní krevní parametry

V níže uvedených laboratorních testech nebyla přítomna u žádného z pacientů v naší sledované skupině zásadní patologie.

- krevní obraz (leukocyty, hemoglobin, hematokrit, trombocyty)
 - leukocyty: průměrná hodnota v souboru pacientů $6,84 \times 10^9/l$ (SD 1,95), norma: $4,00-10,00 \times 10^9/l$
 - hemoglobin: průměrná hodnota v souboru pacientů $144,27 \text{ g/l}$ (SD 14,41), norma: $135-175 \text{ g/l}$ u mužů, $125-165 \text{ g/l}$ u žen
 - hematokrit: průměrná hodnota v souboru pacientů $0,42 \text{ l/l}$ (SD 0,04), norma: $0,4-0,5 \text{ l/l}$ u mužů, $0,35-0,45 \text{ l/l}$ u žen
 - trombocyty: průměrná hodnota v souboru pacientů $257,43 \times 10^9/l$ (SD 71,32), norma: $150-400 \times 10^9/l$
- krevní lipidy (celkový cholesterol, HDL, LDL, TAG)
 - celkový cholesterol: průměrná hodnota v souboru pacientů $5,05 \text{ mmol/l}$ (SD 1,02), norma: $3,4-5,2 \text{ mmol/l}$
 - HDL: průměrná hodnota v souboru pacientů $1,62 \text{ mmol/l}$ (SD 0,55), norma: $0,90-1,42 \text{ mmol/l}$
 - LDL: průměrná hodnota v souboru pacientů $2,73 \text{ mmol/l}$ (SD 0,99), norma: $1,5-3,0 \text{ mmol/l}$

- TAG: průměrná hodnota v souboru pacientů 1,59 mmol/l (SD 0,94), norma: 0,7-1,7 mmol/l

5.2.2. Markery onemocnění ovlivňující rozvoj periferní neuropatie

Na základě výsledků laboratorních testů byla u každého pacienta vyloučena onemocnění, která by mohla souviset s rozvojem periferní neuropatie (Tabulka 2):

- diabetes mellitus (glykémie nalačno a glykovaný hemoglobin)
- nefropatie (urea a kreatinin)
- hepatopatie (alkalická fosfatáza, alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, gama-glutamyltransferáza, celkový bilirubin)
- onemocnění štítné žlázy (fT4 a TSH)
- monoklonální gamapatie
- celiakie (antiTTG IgA, antigliadin IgA a IgG, EMA IgA a IgG)
- systémové/autoimunitní onemocnění
 - základní imunologický panel – ANA, ASCA, ANCA, ENA, dsDNA, revmatoidní faktor, antiCCP, CIK PEG, IgA, IgM, IgG, IgD, IgE)
 - výsledky hodnotil zkušený atestovaný klinický imunolog
 - výsledky ukázaly velmi slabou pozitivitu ANA v titru 1:80 u 23 pacientů – vzhledem k takto nízkým titrům a také k absenci klinických příznaků systémového onemocnění byly výsledky interpretovány jako negativní

Tab. 2 – Výsledky laboratorních hodnot – markery onemocnění ovlivňující rozvoj periferní neuropatie

Laboratorní parametr	Průměrná hodnota (SD)	Norma
glykémie nalačno (mmol/l)	5,38 (0,50)	3,3-5,8
glykovaný hemoglobin (mmol/mol)	34,1 (3,26)	28-40
urea (mmol/l)	4,65 (1,31)	2,8-8,0
kreatinin (umol/l)	73,4 (12,6)	55-96
ALP (ukat/l)	1,19 (0,36)	0,66-2,20
ALT (ukat/l)	0,50 (0,19)	0,17-0,78
AST (ukat/l)	0,54 (0,39)	0,16-0,72

GGT (ukat/l)	0,43 (0,30)	0,14-0,84
Bilirubin celkový (umol/l)	11,82 (5,43)	5,0-21,0
fT4 (pmol/l)	15,34 (1,68)	11,5-22,7
TSH (mIU/l)	1,69 (1,20)	0,35-4,80
paraprotein	negativní	
antiTTG IgA (mIU/l)	1,19 (1,44)	0,0-19,9
antigliadin IgA (mIU/l)	5,72 (5,22)	0,0-19,9
antigliadin IgG (mIU/l)	5,34 (2,16)	0,0-19,9
EMA IgA	negativní	

5.2.3. Mikronutrienty, vitaminy a stopové prvky

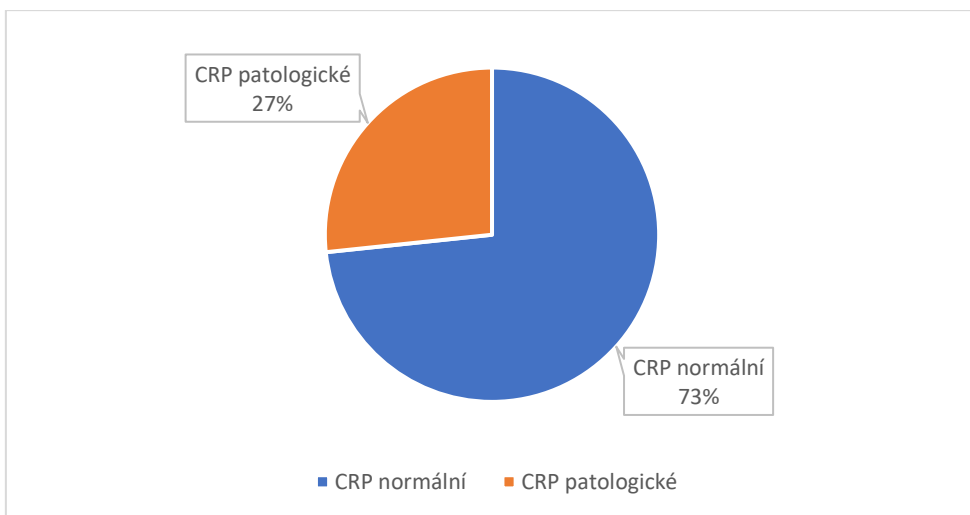
V hodnotách mikronutrientů, vitaminů a stopových prvků nebyla přítomna u žádného z pacientů v naší sledované skupině zásadní patologie (Tabulka 3):

Tab. 3 – Výsledky laboratorních hodnot – mikronutrienty, vitaminy a stopové prvky

Laboratorní parametr	Průměrná hodnota (SD)	Norma
vápník (mmol/l)	2,42 (0,10)	2,05-2,54
fosfor (mmol/l)	0,99 (0,15)	0,71-1,53
hořčík (mmol/l)	0,80 (0,07)	0,66-0,91
zinek (umol/l)	11,89 (1,97)	11,0-23,0
selen (ug/l)	103,0 (14,8)	46,0-143,0
vitamin B12 (ng/l)	414,9 (206,6)	223,0-1132,0
vitamin D (nmol/l)	74,84 (23,74)	50,00-250,00
kyselina listová (ug/l)	8,65 (4,60)	4,40-31,00

5.2.4. C-reaktivní protein

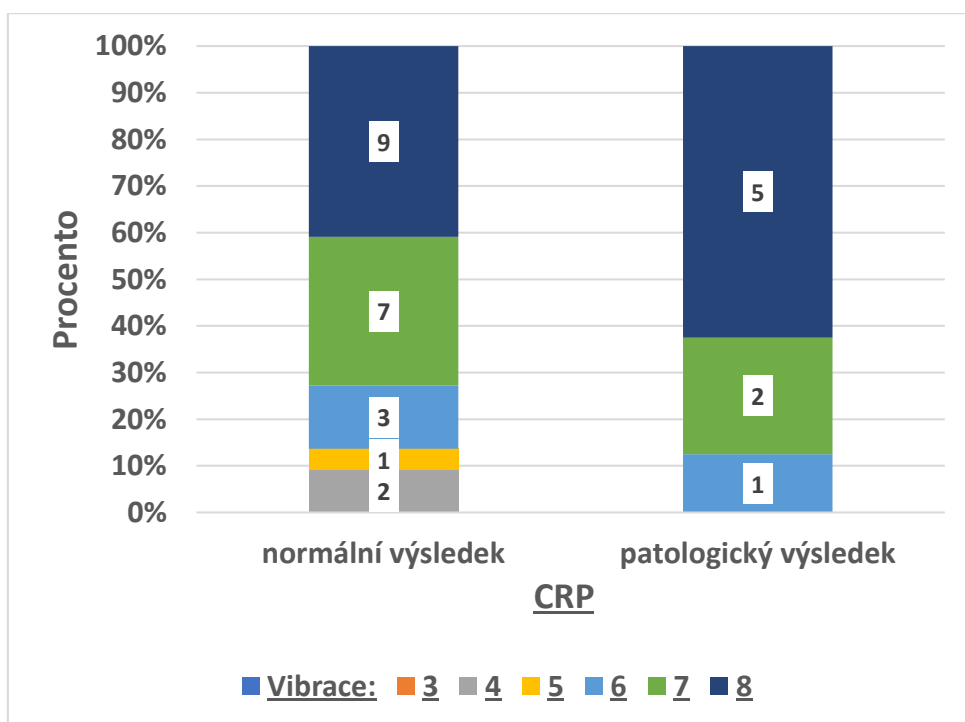
Průměrná hodnota CRP v souboru našich pacientů byla 3,78 mg/l (SD 7,28), norma: 0,00-5,00 mg/l. Hodnoty CRP byly normální (≤ 5 mg/l) u 22 (73,3 %) pacientů a patologické (> 5 mg/l) u 8 (26,7 %) pacientů.



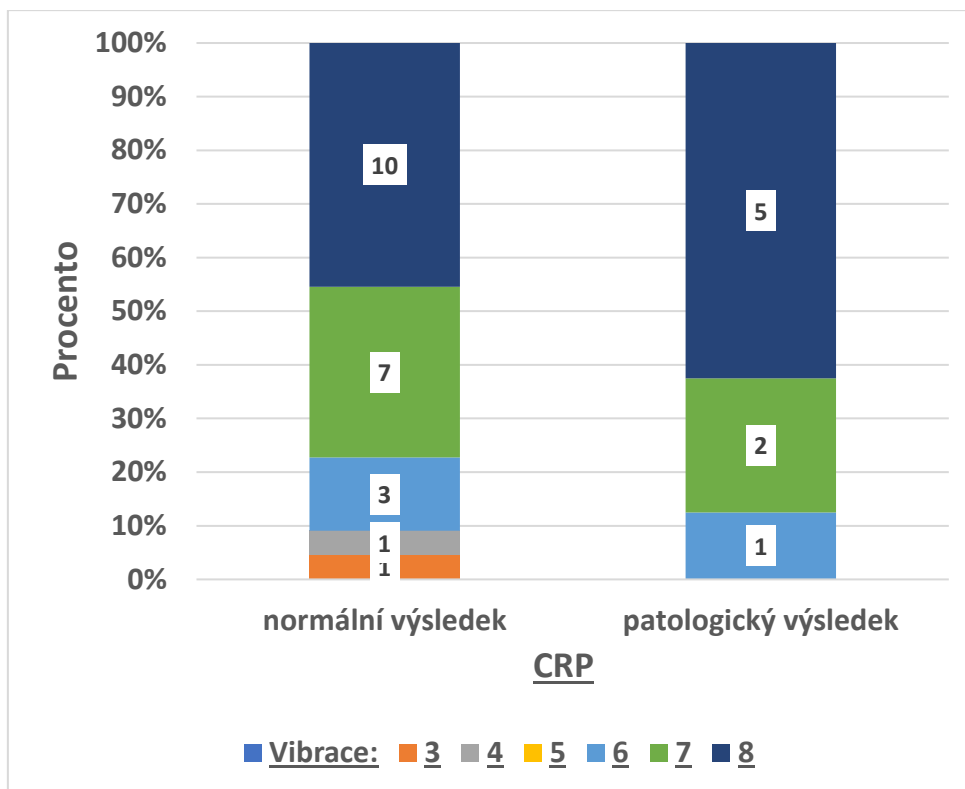
Graf 1 - Zastoupení normálních a patologických hodnot CRP u našich pacientů.

Byla prokázána mírná korelace patologických hodnot CRP s:

- výsledky dotazníku senzo-motorické neuropatie ($r_s = 0,480$, $p = 0,007$)
- výsledky vyšetření vibračního cití ($r_s = 0,519$, $p = 0,003$ pro levou nohu), ($r_s = 0,449$, $p = 0,013$ pro pravou nohu). Zastoupení jednotlivých výsledků měření vibračního cití pro levou i pravou dolní končetinu ve skupině normálních a patologických výsledků CRP ukazuje Graf 2 a Graf 3.



Graf 2 - Zastoupení normálních a patologických hodnot CRP vzhledem k výsledkům vyšetření vibračního cití pro levou dolní končetinu.



Graf 3 - Zastoupení normálních a patologických hodnot CRP vzhledem k výsledkům vyšetření vibračního cití pro pravou dolní končetinu.

Nebyla prokázána statisticky významná souvislost mezi patologickými hodnotami CRP a:

- souhrnnými výsledky klinického vyšetření periferní senzo-motorické nervové funkce ($r_{tet} = 0,018$, $p = 1,0$)
- výsledky Sudoscanu ($r_{tet} = 0,092$, $p = 1,0$)
- výsledky Ewingovy baterie testů ($r_{tet} = 0,121$, $p = 1,0$)
- výsledky spektrální analýzy variability srdeční frekvence ($r_{tet} = 0,280$, $p = 0,267$).

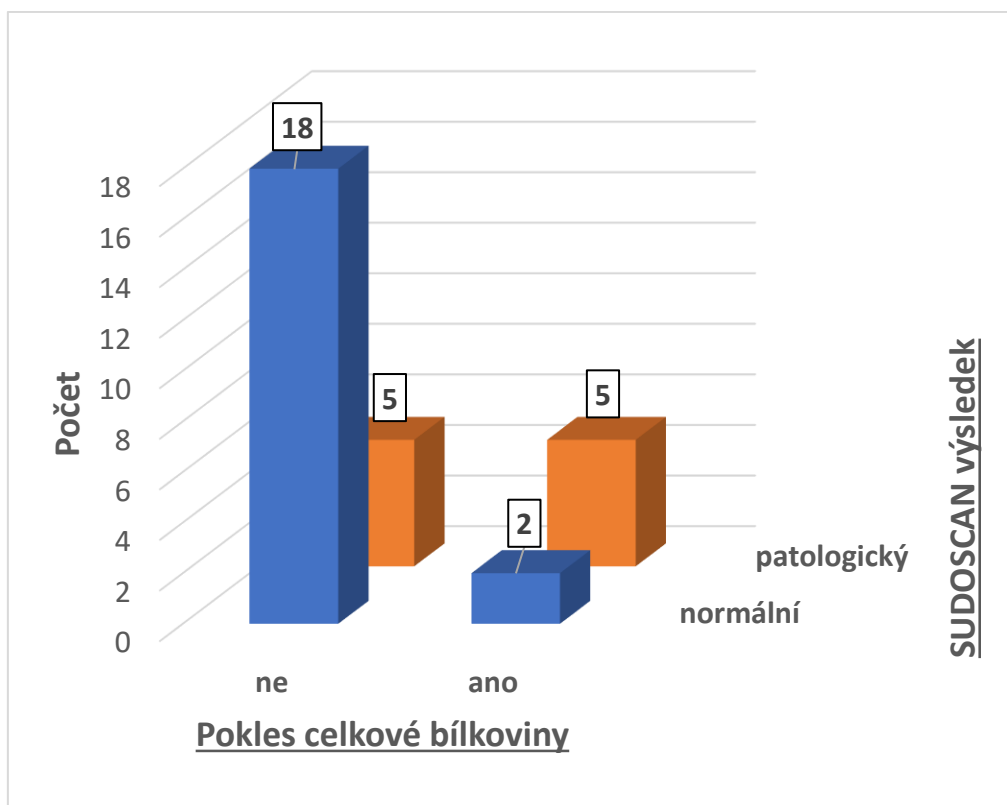
5.2.5. Markery nutričního stavu pacienta

5.2.5.1 Celková bílkovina

Průměrná hodnota aktuální celkové bílkoviny v souboru našich pacientů byla 70,7 g/l (SD 5,2), norma: 65,0-85,0 g/l. U 1 pacienta (3,3 %) byla v době provádění studie přítomna odchylka hodnot od normy ve smyslu velmi mírné hypoproteinémie.

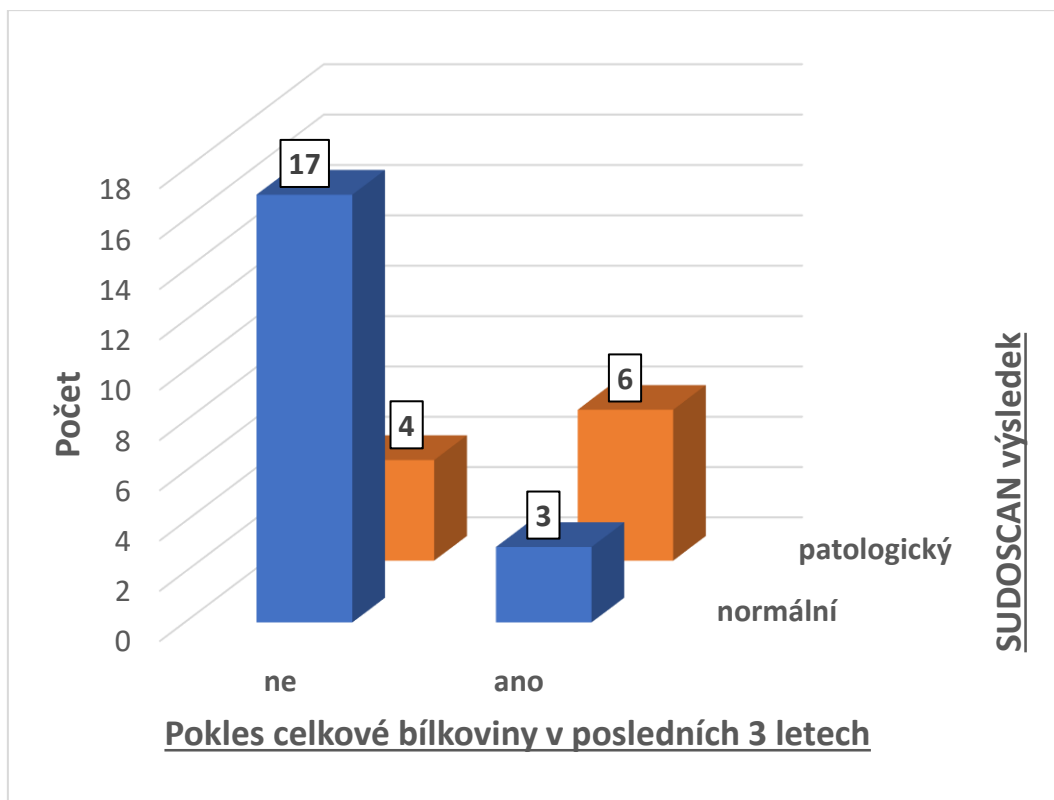
Pokles celkové bílkoviny v séru pacienta pod fyziologickou hranici v období 6 měsíců před měřením byl přítomen u 7 (23,3 %) pacientů. Na základě těchto dat byla prokázána mírná korelace poklesu celkové bílkoviny 6 měsíců před měřením s patologickým výsledkem Sudoscan testu ($r_{tet} = 0,679$, $p = 0,026$). Přítomnost CAN ($r_{tet} = -0,262$, $p = 0,666$) nebo

periferní senzo-motorické nervové funkce ($r_{tet} = 0,123$, $p = 1,0$) nebyla spojena se statisticky významným poklesem celkové bílkoviny v období 6 měsíců před měřením.



Graf 4 - Zastoupení přítomnosti poklesu celkové bílkoviny v séru pacienta pod fyziologickou hranici v období posledních 6 měsíců před měřením vzhledem k normálnímu či patologickému výsledku SUDOSCAN.

Pokles celkové bílkoviny v séru pacienta pod fyziologickou hranici v období posledních 3 letech před měřením byl přítomen u 9 (30,0 %) pacientů. Byla prokázána mírná korelace tohoto poklesu s patologickým výsledkem Sudoscan testu ($r_{tet} = 0,681$, $p = 0,030$). Přítomnost CAN na základě Ewingovy baterie testů ($r_{tet} = -0,485$, $p = 0,123$) nebo periferní senzo-motorické nervové funkce ($r_{tet} = 0,175$, $p = 0,687$) nebyla spojena se statisticky významným poklesem celkové bílkoviny v období posledních 3 letech před měřením.



Graf 5 - Zastoupení přítomnosti poklesu celkové bílkoviny v séru pacienta pod fyziologickou hranici v období posledních 3 let před měřením vzhledem k normálnímu či patologickému výsledku SUDOSCAN.

Pokles celkové bílkoviny v séru pacienta pod fyziologickou hranici kumulativně nejméně 12 měsíců v minulosti byl přítomen u 9 (30,0 %) pacientů. Nebylo zjištěno, že by tento pokles celkové bílkoviny významně ovlivňoval přítomnost CAN na základě Ewingovy baterie testů ($r_{tet} = -0,485$, $p = 0,123$), výsledek Sudoscan testu ($r_{tet} = 0,484$, $p = 0,116$) ani výsledek měření periferní senzo-motorické nervové funkce ($r_{tet} = 0,409$, $p = 0,225$).

5.2.5.2 Albumin

Průměrná hodnota aktuálního albuminu v souboru našich pacientů byla 43,9 g/l (SD 2,8), norma: 35,0-53,0 g/l. U žádného pacienta nebyla v době provádění studie přítomna odchylka hodnot od normy.

Pokles albuminu v séru pacienta pod fyziologickou hranici v období 6 měsíců před měřením nebyl přítomen u žádného z pacientů, v období posledních 3 let před měřením u 2 (6,7 %) pacientů, kumulativně nejméně 12 měsíců v minulosti u 1 (3,3 %) pacienta. Z důvodu takto nízkého počtu pacientů u těchto sledovaných znaků nebyly provedeny výše uvedené korelace jako v případě celkové bílkoviny.

5.3 Klinické vyšetření periferní senzo-motorické nervové funkce

5.3.1. Vyšetření taktilního čítí

Vyšetření taktilního čítí bylo patologické u 8 (26,7 %) pacientů. Průměr pozitivivity z 6 míst (bodů) měření byl na levé dolní končetině 5,63 (SD 0,76) a na pravé dolní končetině 5,67 (SD 0,71).

5.3.2. Vyšetření vibračního čítí

Vyšetření vibračního čítí bylo patologické u 1 (3,3 %) pacienta. Průměr hodnot z 8 škálové stupnice měření byl na levé dolní končetině 7,07 (SD 1,17) a na pravé dolní končetině 7,13 (SD 1,22).

V souboru našich pacientů byla prokázána statisticky významná souvislost mezi výsledky měření vibračního čítí a:

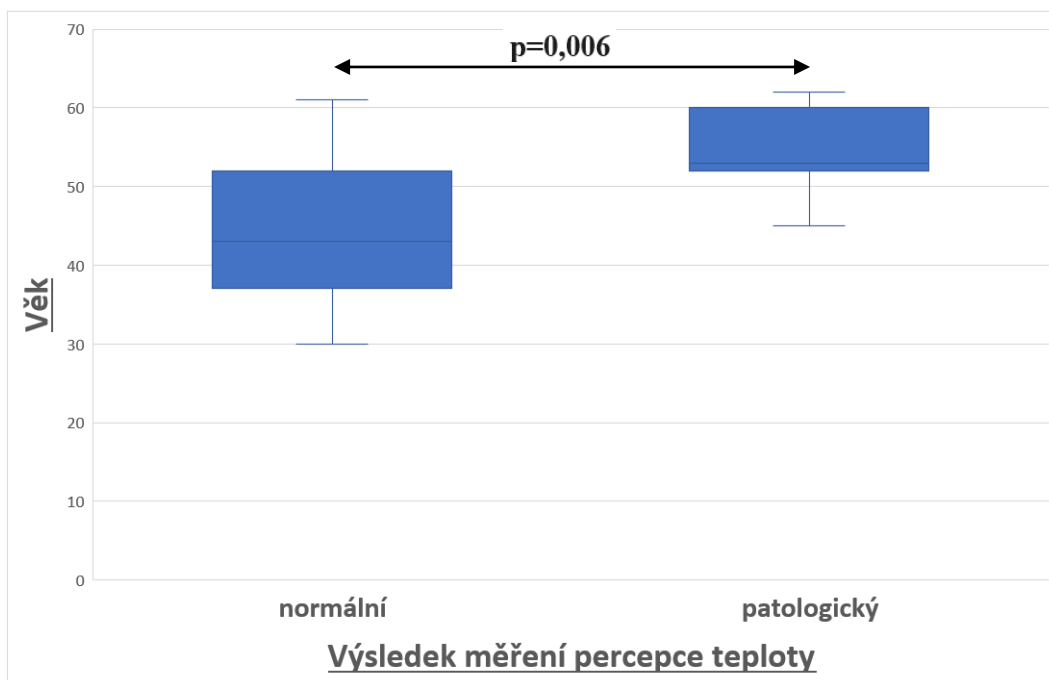
- věkem ($r_b = 0,828$, $p = 0,001$)
- délkou trvání CD ($r_b = 0,862$, $p = 0,002$)
- délkou podávání biologické léčby anti-TNF α ($r_b = 0,862$, $p < 0,001$)
- BMI ($r_b = 0,586$, $p = 0,006$)
- CDAI ($r_b = -0,931$, $p < 0,001$)

5.3.3. Vyšetření percepce teploty

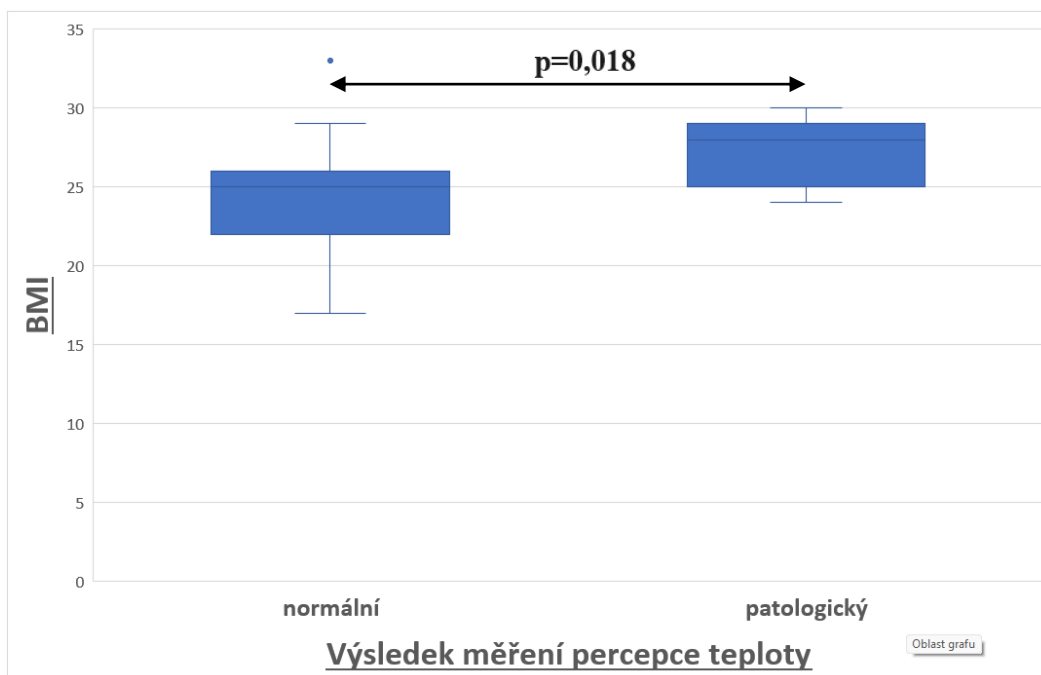
Vyšetření percepce teploty bylo patologické u 9 (30,0 %) pacientů, přičemž patologický výsledek vnímání nízkých teplot (chladu) byl u 8 (26,7 %) pacientů a vysokých teplot (tepla) u 6 (20,0 %) pacientů.

V souboru našich pacientů byla prokázána statisticky významná souvislost mezi výsledky měření percepce teploty a:

- věkem ($r_b = 0,661$, $p = 0,006$)
- BMI ($r_b = 0,587$, $p = 0,018$)



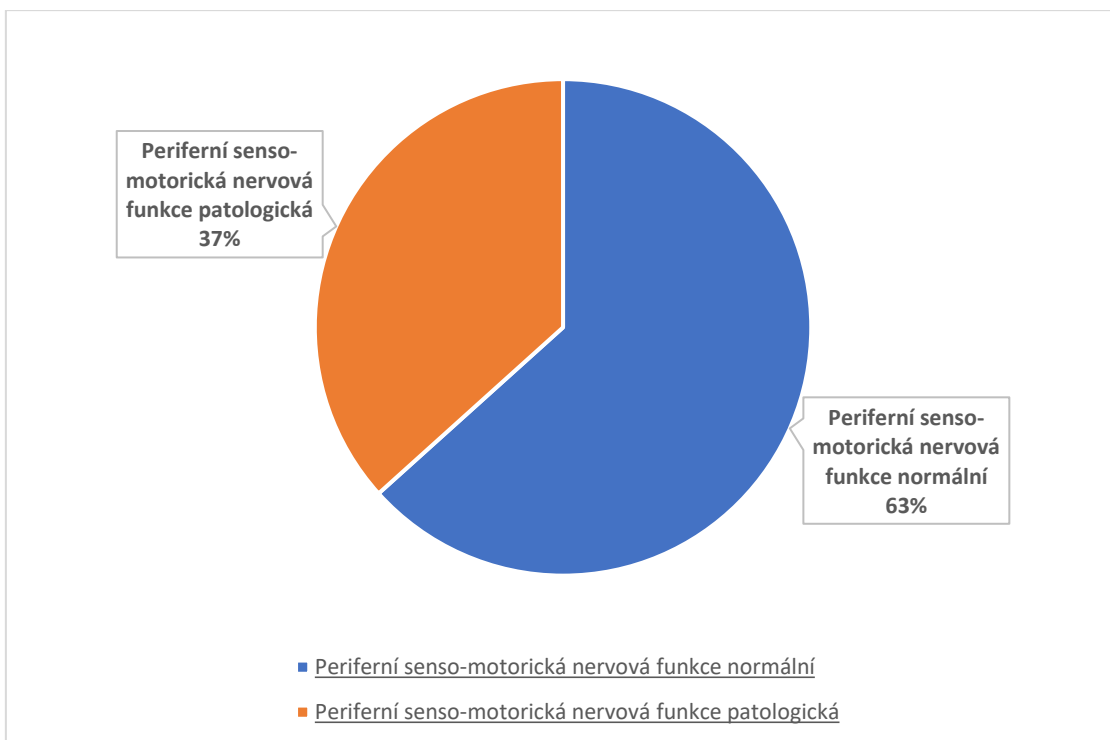
Graf 6 – Výsledek měření percepce teploty a věk pacientů.



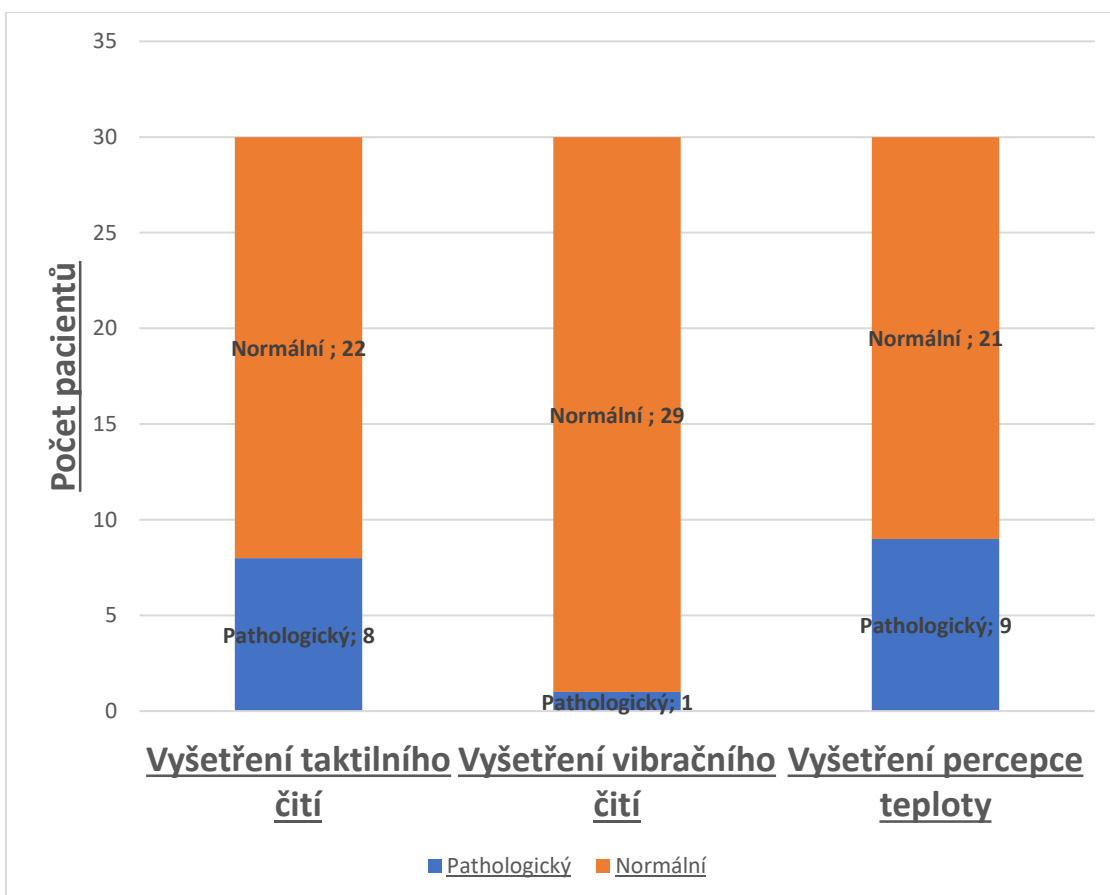
Graf 7 - Výsledek měření percepce teploty a BMI pacientů.

5.3.4. Celkové hodnocení

Periferní senzo-motorická nervová funkce byla celkově patologická u 11 pacientů (36,7 %), přičemž vyšetření taktilního čítí bylo patologické u 8 pacientů (26,7 %), vibračního čítí u 1 pacienta (3,3 %) a percepce teploty u 9 pacientů (30,0 %).



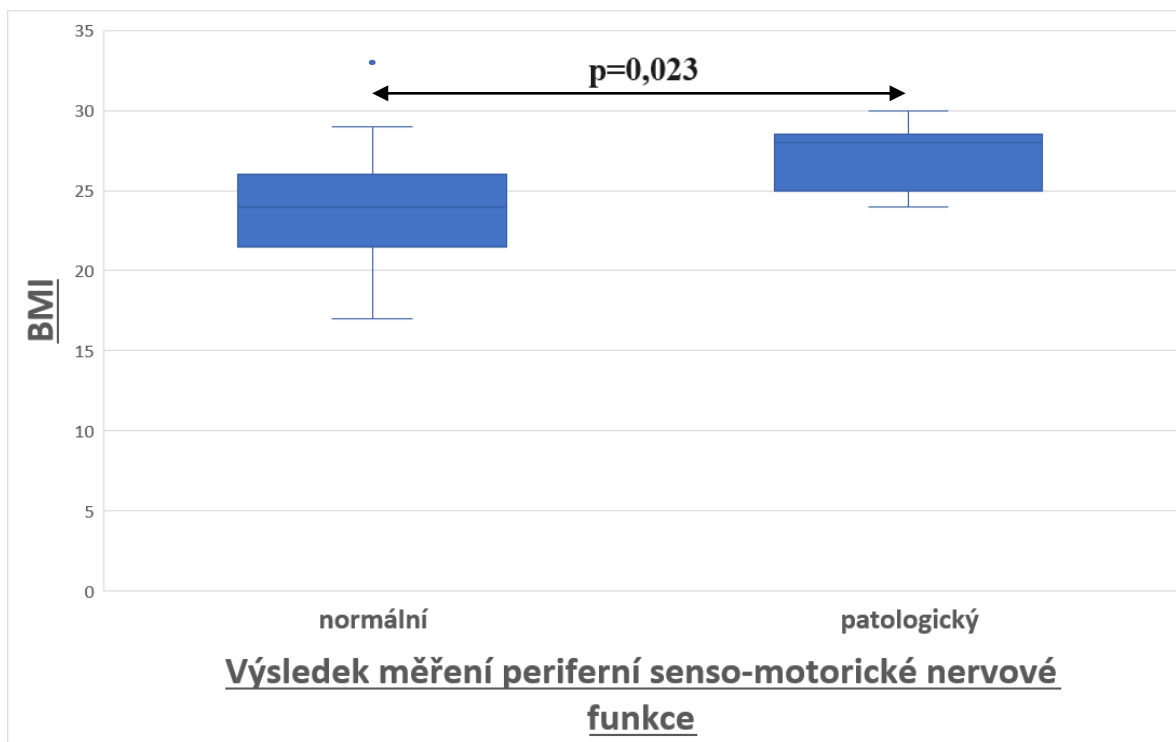
Graf 8 – Celkové hodnocení periferní senso-motorické nervové funkce u našich pacientů.



Graf 9 – Výsledky jednotlivých dílčích testů měření periferní senso-motorické nervové funkce.

V souboru našich pacientů byla prokázána statisticky významná souvislost mezi celkovými výsledky měření periferní senzo-motorické nervové funkce a:

- BMI ($r_b = 0,703$, $p = 0,023$)



Graf 10 – Výsledek měření periferní senzo-motorické nervové funkce a BMI pacientů.

Na druhé straně, v souboru našich pacientů nebyla prokázána statisticky významná souvislost mezi celkovými výsledky měření periferní senzo-motorické nervové funkce a:

- kouření ($r_{tet} = 0,081$, $p = 1,0$)
- délkou trvání CD ($r_b = 0,106$, $p = 0,577$)
- délkou podávání biologické léčby anti-TNF α ($r_b = 0,317$, $p = 0,088$)
- přítomností jiných EIM ($r_{tet} = 0,081$, $p = 1,0$)
- operačním výkonem asociovaným s CD v osobní anamnéze ($r_{tet} = -0,245$, $p = 0,466$)
- užíváním mesalazinu ($r_{tet} = -0,164$, $p = 0,702$)
- užíváním azathioprinu ($r_{tet} = -1,0$, $p = 0,268$)
- intenzifikovaným režimem biologické léčby ($r_{tet} = -0,167$, $p = 1,0$)
- hladinou léku biologické léčby ($r_{tet} = 0,190$, $p = 0,625$)
- patologickou hodnotou CDAI ($r_{tet} = -0,312$, $p = 0,626$)
- patologickou hodnotou CRP ($r_{tet} = 0,018$, $p = 1,0$)

5.4 Vyšetření autonomní neuropatie

5.4.1. Časová analýza variability srdeční frekvence (Ewingova baterie testů)

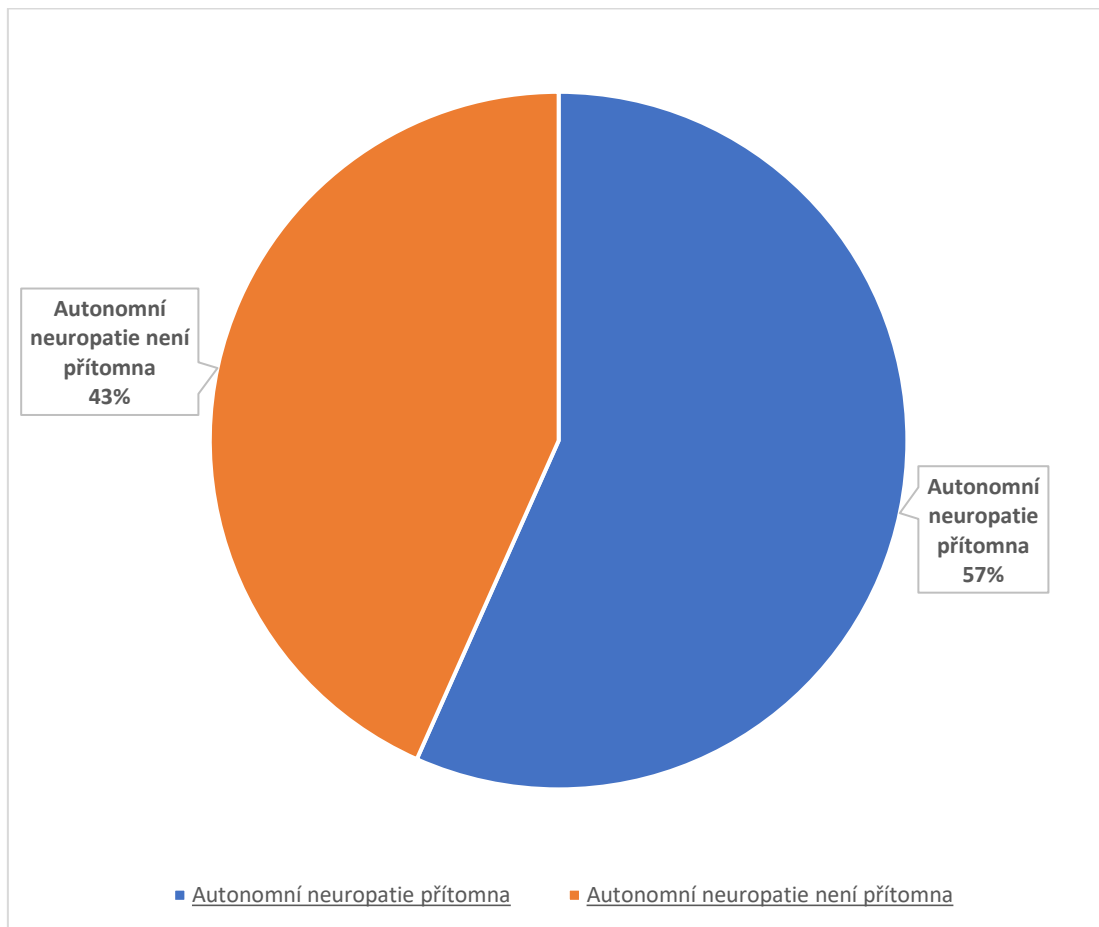
5.4.1.1 Výsledky jednotlivých typů měření

- Test hlubokého dýchání (I/E poměr)
 - patologický u 10 pacientů (33,3 %)
 - průměr výsledků hodnot poměru I/E v souboru našich pacientů byl 1,21 (SD 0,11)
- Valsalvův manévr (VR)
 - patologický u 5 pacientů (16,7 %)
 - průměr výsledků hodnot VR v souboru našich pacientů byl 1,51 (SD 0,33)
- Ortostatická zkouška (RRmax/RRmin poměr)
 - patologická u 9 pacientů (30,0 %)
 - průměr výsledků hodnot RRmax/RRmin poměru v souboru našich pacientů byl 1,26 (SD 0,15)
- Ortostatický pokles tlaku krve
 - patologické u 0 pacientů (0,0 %)
 - systolický krevní tlak:
 - průměrný systolický tlak krve vleže byl 132,4 mmHg (SD 15,2) a vestoje 131,5 mmHg (SD 13,8)
 - vzestup systolického tlaku krve po vertikalizaci byl přítomen u 12 (40,0 %) pacientů, a to průměrně o 8,7 mmHg (SD 7,1)
 - pokles systolického tlaku krve po vertikalizaci byl přítomen u 17 (56,7 %) pacientů, a to průměrně o 7,8 mmHg (SD 8,1)
 - stacionární systolický tlak krve po vertikalizaci byl přítomen u 1 (3,3 %) pacienta
 - diastolický krevní tlak
 - průměrný diastolický tlak krve vleže byl 84,9 mmHg (SD 10,6) a vestoje 87,0 mmHg (SD 8,9)
 - vzestup diastolického tlaku krve po vertikalizaci byl přítomen u 18 (60,0 %) pacientů, a to průměrně o 6,4 mmHg (SD 3,9)
 - pokles diastolického tlaku krve po vertikalizaci byl přítomen u 10 (33,3 %) pacientů, a to průměrně o 4,5 mmHg (SD 2,7)

- stacionární diastolický tlak krve po vertikalizaci byl přítomen u 2 (6,7 %) pacienta

5.4.1.2 Výsledky vyšetření autonomní neuropatie sumárně, včetně klasifikace tíže tohoto postižení

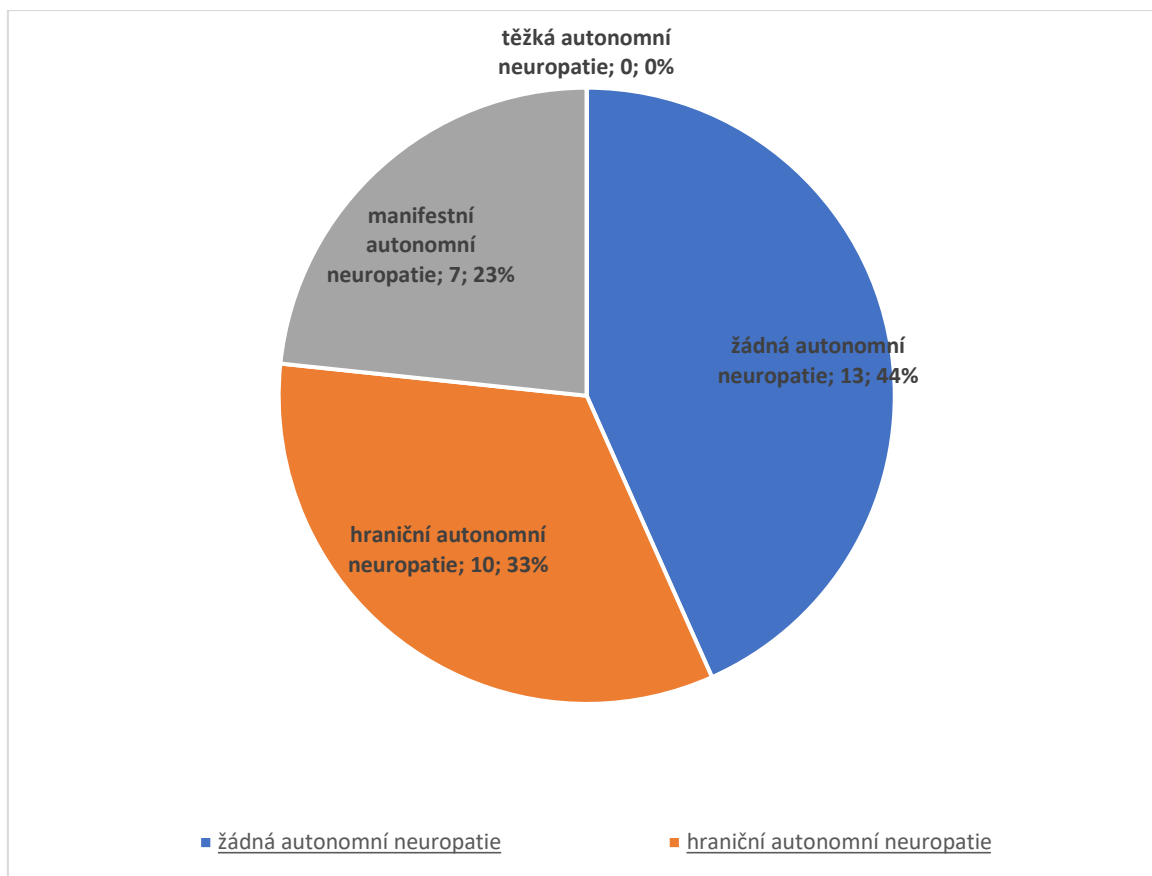
Na základě výše uvedených výsledků byla autonomní neuropatie přítomna u 17 (56,7 %) pacientů.



Graf 11 – Celkové hodnocení autonomní neuropatie dle Ewingovy baterie testů u našich pacientů.

Závažnost přítomné autonomní neuropatie u našich pacientů byla klasifikována jako následující:

- žádná autonomní neuropatie u 13 (43,3 %) pacientů
- hraniční autonomní neuropatie u 10 (33,3 %) pacientů
- manifestní autonomní neuropatie u 7 (23,3 %) pacientů
- těžká autonomní neuropatie u 0 (0,0 %) pacientů



Graf 12 – Celkové hodnocení autonomní neuropatie dle Ewingovy baterie testů u našich pacientů.

5.4.1.3 Výsledky vyšetření autonomní neuropatie sumárně – korelace s rizikovými faktory

V souboru našich pacientů nebyla prokázána statisticky významná souvislost mezi patologickými výsledky vyšetření autonomní neuropatie (Ewingova baterie testů) a:

- věkem ($r_b = -0,163$, $p = 0,500$)
- BMI ($r_b = -0,299$, $p = 0,228$)
- kouřením ($r_{tet} = -0,577$, $p = 0,056$)
- délkou trvání CD ($r_b = -0,262$, $p = 0,254$)
- délkou podávání biologické léčby anti-TNF α ($r_b = -0,127$, $p = 0,592$)
- přítomností jiného EIM ($r_{tet} = -0,154$, $p = 0,706$)
- operačním zákrokem asociovaným s CD v osobní anamnéze ($r_{tet} = 0,173$, $p = 0,708$)
- užíváním azathioprinu ($r_{tet} = -0,481$, $p = 0,290$)
- užíváním mesalazinu ($r_{tet} = -0,375$, $p = 0,255$)
- intenzifikovaným režimem biologické léčby ($r_{tet} = -0,515$, $p = 0,190$)

- hladinou léku biologické léčby ($r_{tet} = -0,126$, $p = 1,0$)
- hodnotou CDAI ($r_{tet} = -0,590$, $p = 0,138$)
- hodnotou CRP ($r_{tet} = 0,121$, $p = 1,0$)

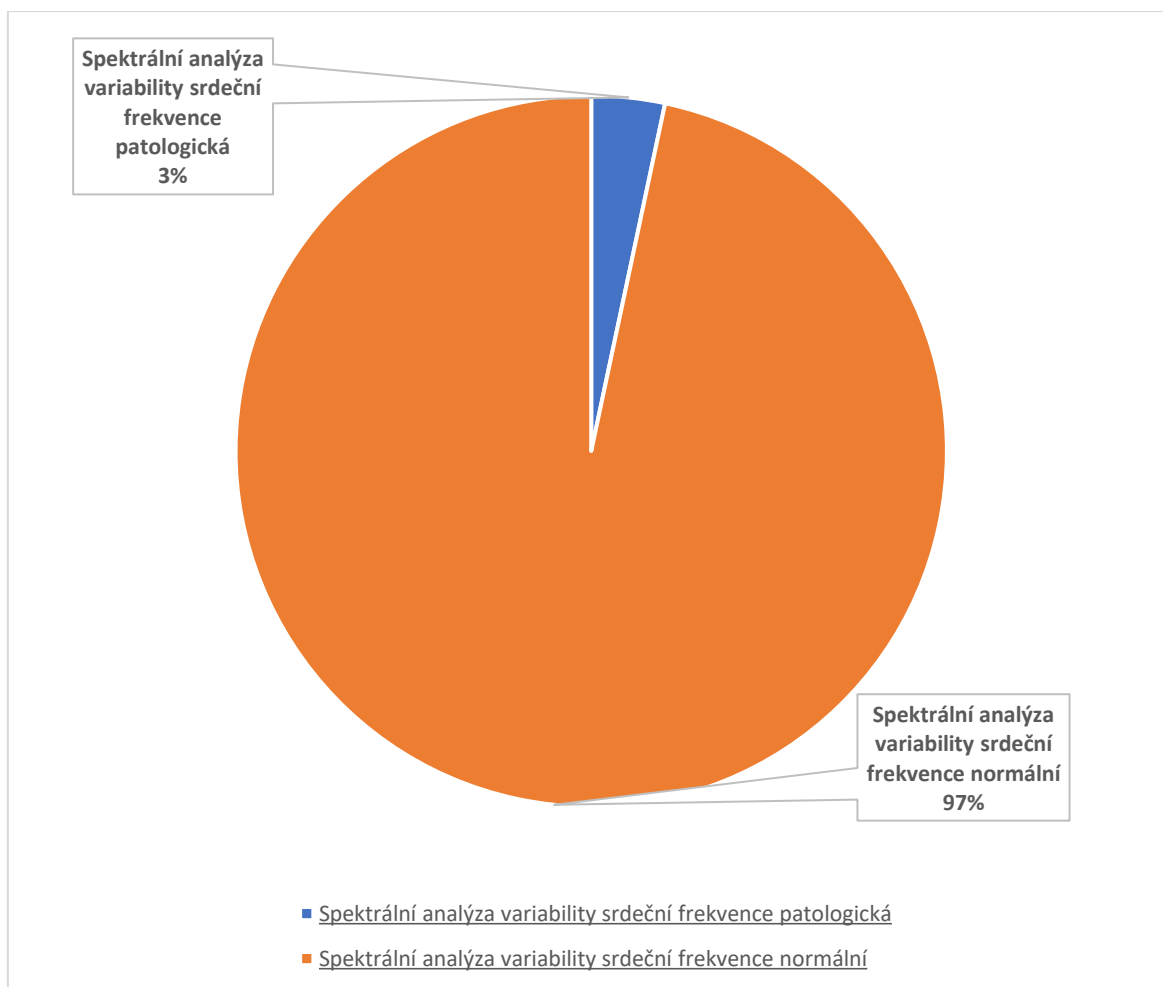
5.4.2. Spektrální analýza variability srdeční frekvence

5.4.2.1. Výsledky jednotlivých měření

- 1. LEH číslo 1
 - power LF – patologický výsledek byl přítomen u 0 (0,0 %) pacientů, průměrná hodnota byla 401,6 (SD 525,2)
 - power HF – patologický výsledek byl přítomen u 0 (0,0 %) pacientů, průměrná hodnota byla 481,3 (SD 586,8)
 - total power – patologický výsledek byl přítomen u 0 (0,0 %) pacientů, průměrná hodnota byla 1190,0 (SD 1113,2)
 - poměr LF/HF – patologický výsledek byl přítomen u 3 (10,0 %) pacientů, průměrná hodnota byla 1,3 (SD 0,9)
- 2. STOJ
 - power LF – patologický výsledek byl přítomen u 1 (3,3 %) pacienta, průměrná hodnota byla 466,6 (SD 556,5)
 - power HF – patologický výsledek byl přítomen u 0 (0,0 %) pacientů, průměrná hodnota byla 190,8 (SD 206,9)
 - total power – patologický výsledek byl přítomen u 0 (0,0 %) pacientů, průměrná hodnota byla 900,3 (SD 887,5)
 - poměr LF/HF – patologický výsledek byl přítomen u 6 (20,0 %) pacientů, průměrná hodnota byla 3,6 (SD 3,4)
- 3. LEH číslo 2
 - power LF – patologický výsledek byl přítomen u 0 (0,0 %) pacientů, průměrná hodnota byla 527,7 (SD 502,3)
 - power HF – patologický výsledek byl přítomen u 0 (0,0 %) pacientů, průměrná hodnota byla 621,3 (SD 849,9)
 - total power – patologický výsledek byl přítomen u 0 (0,0 %) pacientů, průměrná hodnota byla 1519,3 (SD 1416,7)
 - poměr LF/HF – patologický výsledek byl přítomen u 8 (26,7 %) pacientů, průměrná hodnota byla 1,6 (SD 1,7)

5.4.2.2. Výsledky spektrální analýzy variability srdeční frekvence sumárně

Patologický výsledek spektrální analýzy variability srdeční frekvence byl v naší skupině pacientů u 1 (3,3 %) pacienta. Tento pacient měl zároveň manifestní formu autonomní neuropatie dle Ewingovy baterie testů a rovněž sudomotorickou dysfunkci podle Sudoscanu. Na základě výše uvedených výsledků hodnot spektrální analýzy variability srdeční frekvence byli ostatní pacienti klasifikováni jako s normálním výsledkem.



Graf 13 – Celkové hodnocení autonomní neuropatie dle spektrální analýzy variability srdeční frekvence u našich pacientů.

5.4.2.3 Výsledky spektrální analýzy variability srdeční frekvence – korelace

Statisticky významná souvislost mezi výsledky spektrální analýzy variability srdeční frekvence s Ewingovou baterií testů nebyla prokázána ($r_{\text{tet}} = -0,075$, $p = 1,0$).

V souboru našich pacientů byla prokázána statisticky významná souvislost mezi celkovými výsledky měření spektrální analýzy variability srdeční frekvence a:

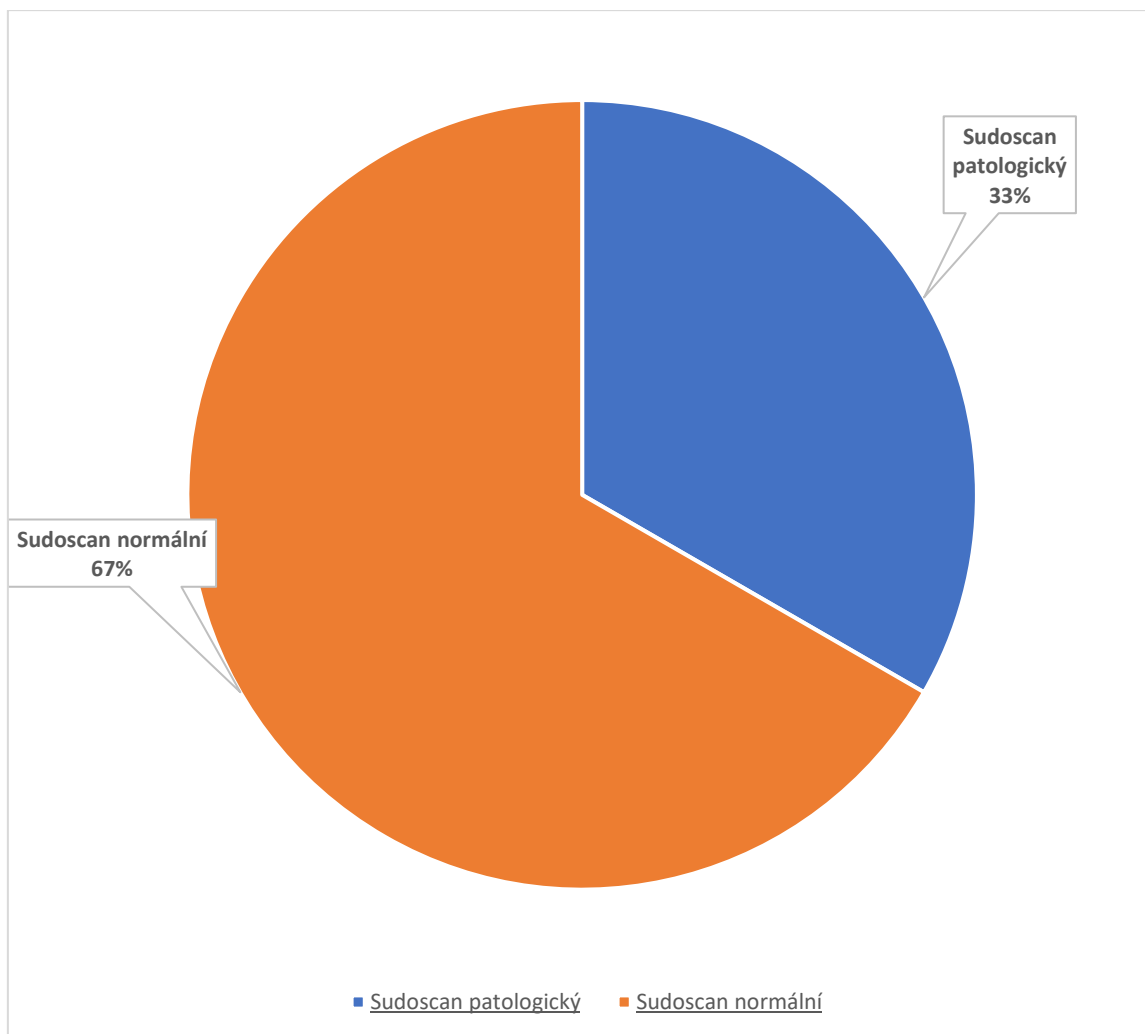
- délky trvání CD ($r_b = 0,690$, $p = 0,003$)

V souboru našich pacientů nebyla prokázána statisticky významná souvislost mezi celkovými výsledky měření spektrální analýzy variability srdeční frekvence a:

- věkem ($r_b = -0,276$, $p = 0,167$)
- BMI ($r_{tet} = -1,0$, $p = 0,367$)
- kouřením ($r_{tet} = -1,0$, $p = 1,0$)
- dobou podávání biologické léčby anti-TNF α ($r_{tet} = -0,207$, $p = 0,294$)
- přítomností jiných EIM ($r_{tet} = 1,0$, $p = 0,333$)
- operačním výkonem asociovaným s CD v osobní anamnéze ($r_{tet} = 1,0$, $p = 0,367$)
- užíváním azathioprinu ($r_{tet} = -1,0$, $p = 1,0$)
- užíváním mesalazinu ($r_{tet} = -1,0$, $p = 1,0$)
- intenzifikovaným režimem biologické léčby ($r_{tet} = -1,0$, $p = 1,0$)
- hladinou léku biologické léčby ($r_{tet} = -1,0$, $p = 1,0$)
- hodnotou CDAI ($r_{tet} = -1,0$, $p = 1,0$)
- hodnotou CRP ($r_{tet} = 0,280$, $p = 0,267$).

5.5 Sudoscan

Patologický výsledek Sudoscanu byl v naší skupině pacientů přítomen u 10 (33,3 %) pacientů. Průměrná hodnota výsledku elektrochemické kožní vodivosti (ESC) byla na horních končetinách 70,47 μ S (SD 14,98) a průměrná míra asymetrie 4,73 % (SD 6,41). Průměrná hodnota výsledku elektrochemické kožní vodivosti (ESC) byla na dolních končetinách 76,93 μ S (SD 10,54) a průměrná míra asymetrie 4,33 % (SD 6,90).



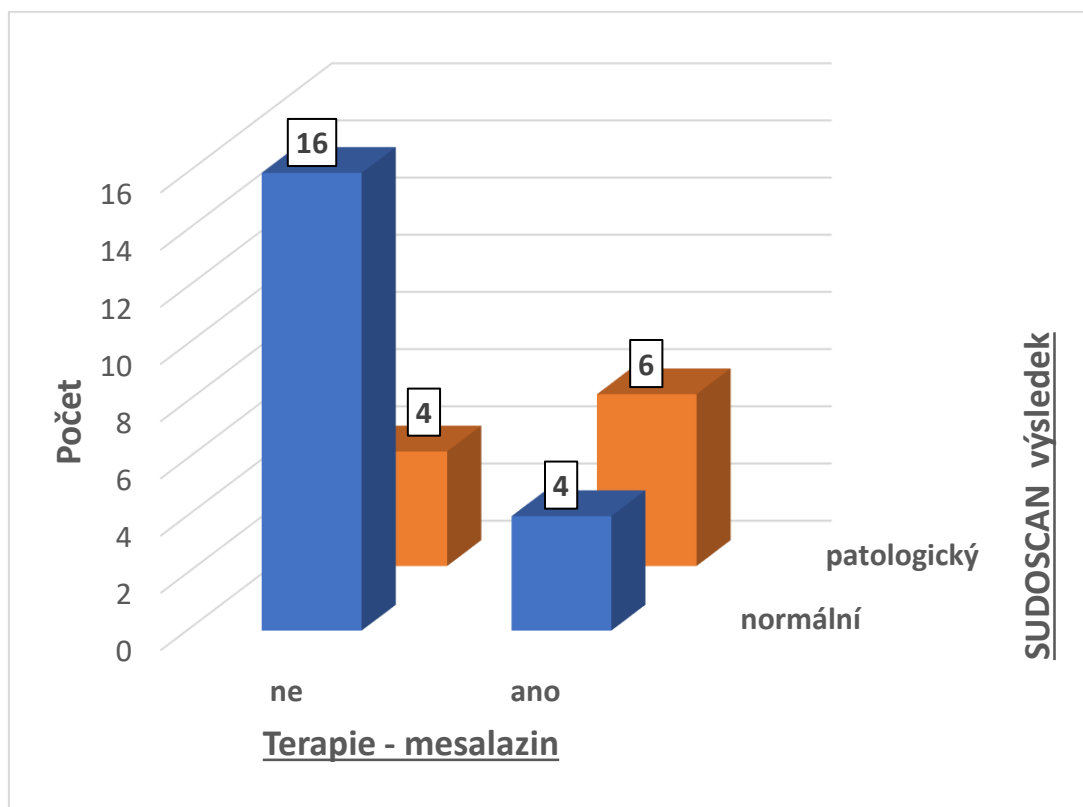
Graf 14 – Celkové hodnocení výsledku SUDOSCAN u našich pacientů.

Pokud se podíváme na typy konkrétních postižení u těchto deseti pacientů, tak byly přítomny tyto dysfunkce:

- středně těžká porucha sudomotorické funkce horních končetin u 5 (16,7 %) pacientů
- středně těžká porucha sudomotorické funkce dolních končetin u 3 (10,0 %) pacientů
- středně těžká porucha sudomotorické funkce horních i dolních končetin u 1 pacienta (3,3 %)
- těžká porucha sudomotorické funkce horních a dolních končetin u 1 pacienta (3,3 %)
- těžká porucha sudomotorické funkce horních končetin u 1 pacienta (3,3 %)

V souboru našich pacientů byla prokázána statisticky významná souvislost mezi výsledky Sudoscanu a:

- současnou léčbou mesalazinem ($r_{tet} = 0,601$, $p = 0,045$)



Graf 15 – Zastoupení přítomnosti terapie pacientů mesalazinem vzhledem k normálnímu či patologickému výsledku SUDOSCAN.

Na druhou stranu nebyla prokázána statisticky významná souvislost mezi patologickými výsledky Sudoscanu a:

- věkem ($r_b = 0,190$, $p = 0,446$)
- BMI ($r_b = -0,320$, $p = 0,189$)
- kouřením ($r_{tet} = -0,299$, $p = 0,431$)
- délkou trvání CD ($r_b = -0,015$, $p = 0,951$)
- délkou podávání biologické léčby anti-TNF α ($r_b = 0,0$, $p = 1,0$)
- přítomností dalších EIM ($r_{tet} = 0,397$, $p = 0,231$)
- operačním zákrokem asociovaným s CD v osobní anamnéze ($r_{tet} = 0,081$, $p = 1,0$)
- užíváním azathioprinu ($r_{tet} = 0,616$, $p = 0,095$)
- intenzifikovaným režimem biologické léčby ($r_{tet} = -0,101$, $p = 1,0$)
- hladinou léku biologické léčby ($r_{tet} = -1,0$, $p = 0,543$)

- hodnotou CDAI ($r_{tet} = 0,444$, $p = 0,300$)
- hodnotou CRP ($r_{tet} = 0,092$, $p = 1,0$)

Výsledky Sudoscanu byly následně porovnávány i s výsledky ostatních měření takto:

- výsledek Sudoscanu se shodoval s výsledky měření autonomní neuropatie pomocí Ewingovy baterie testů u 15 (50 %) pacientů, nebyla ovšem prokázána statisticky významná souvislost ($r_{tet} = 0,078$, $p = 1,0$)
- výsledek Sudoscanu se shodoval s výsledky měření autonomní neuropatie pomocí spektrální analýzy variability srdeční frekvence u 13 (43,3 %) pacientů, nebyla ovšem prokázána statisticky významná souvislost ($r_{tet} = 0,194$, $p = 0,333$)
- výsledek Sudoscanu se shodoval s výsledky měření periferní senzo-motorické nervové funkce u 21 (70 %) pacientů, nebyla ovšem prokázána statisticky významná souvislost ($r_{tet} = -0,411$, $p = 0,247$)

5.6 Dotazníky

5.6.1. Dotazník kvality života – The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ):

Průměrná hodnota výsledků dotazníku SIBDQ, který odráží kvalitu života našich pacientů, byl 54,1 bodů (maximum = 70 bodů, vyšší skóre znamená lepší kvalitu života) s rozmezím 31-69 bodů a SD 11,2.

V souboru našich pacientů bylo prokázáno:

- mírná inverzní korelace mezi dotazníkem kvality života a CDAI ($r_s = -0,597$, $p < 0,001$)
- mírná pozitivní korelace mezi dotazníkem kvality života a dotazníkem senzomotorické neuropatie ($r_s = 0,661$, $p < 0,001$)

5.6.2. Dotazník periferní senzo-motorické neuropatie:

Dotazník periferní senzo-motorické neuropatie byl pozitivní pouze u 1 (3,3 %) pacienta z naší studijní skupiny. Průměrný bodový výsledek tohoto dotazníku byl 21,9 bodů (SD 2,3).

V souboru našich pacientů byly prokázány slabé asociace mezi:

- dotazníkem senzo-motorické neuropatie a výsledky vyšetření Sudoscan ($r_{tet} = 0,270, p = 0,004$)
- dotazníkem senzo-motorické neuropatie a klinického vyšetření některých dílčích testů při testování senzomotorické nervové funkce
 - vyšetření taktilního čítí ($r_{tet} = 0,196, p = 0,039$)
 - vyšetření percepce teploty ($r_{tet} = 0,114, p = 0,022$).

Výsledky dotazníku senzo-motorické neuropatie nebyly statisticky významně asociovány s celkovými výsledky klinického vyšetření periferní senzo-motorické nervové funkce ($r_{tet} = -1,0, p = 1,0$).

5.6.3. Dotazník autonomní neuropatie:

Dotazník autonomní neuropatie byl pozitivní u 18 (60 %) pacientů z naší studijní skupiny.

Tento dotazník je rozdělen do 4 částí dle skupin symptomů autonomní neuropatie a výsledky pro jednotlivé části vypadaly v naší skupině pacientů takto:

- kardiovaskulární skupina příznaků: pozitivní u 20 (66,7 %) pacientů
- gastrointestinální skupina příznaků: pozitivní u 12 (40 %) pacientů
- urogenitální skupina příznaků: pozitivní u 14 (46,7 %) pacientů
- kožní skupina příznaků: pozitivní u 15 (50 %) pacientů

Nejčastějšími příznaky autonomní neuropatie byly:

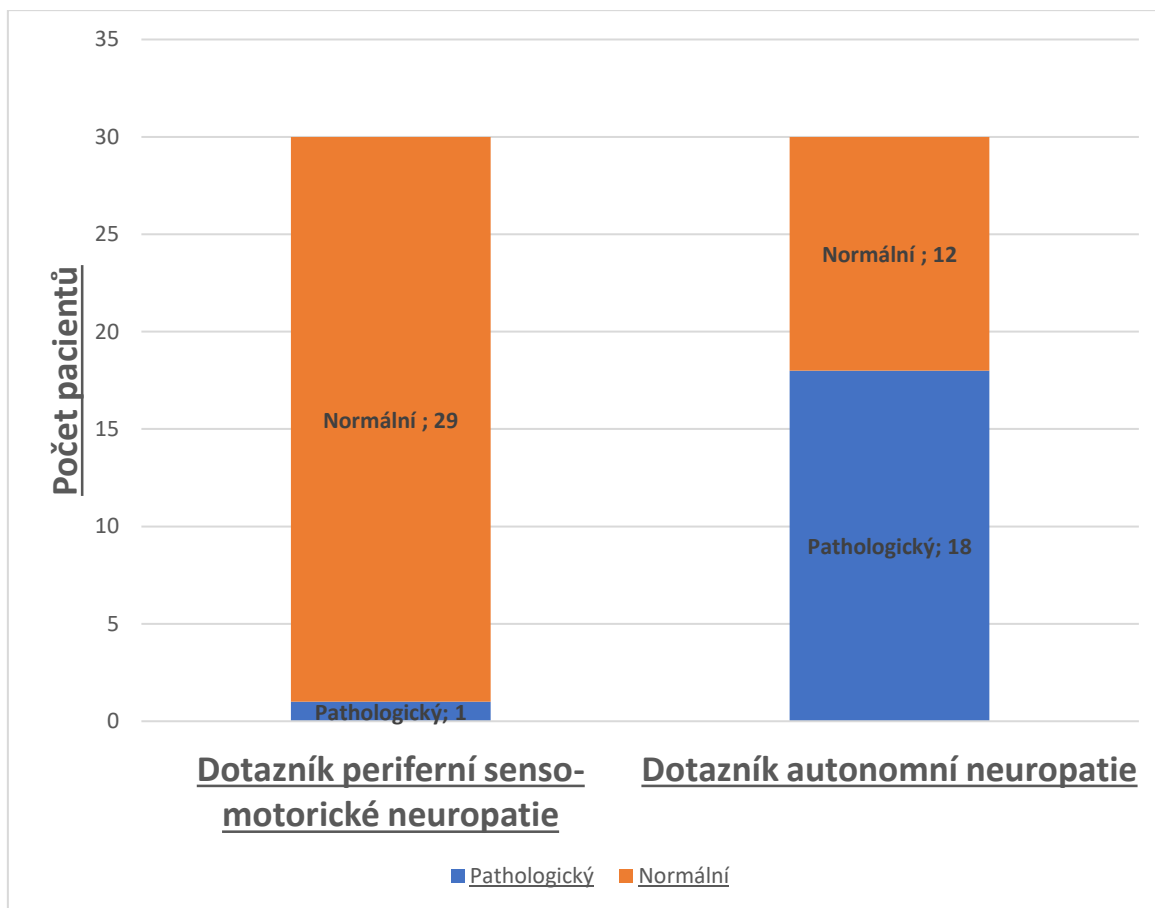
- palpitace u 14 (46,7 %) pacientů
- vertigo po vertikalizaci u (46,7 %) 14 pacientů
- poruchy pocení (pocení po jídle nebo v noci, pocení více v horních partiích těla) u 13 (43,3 %) pacientů
- pocity plnosti a škytání u 10 (33,3 %) pacientů
- problémy s močením u 9 (30,0 %) pacientů
- intolerance vyšších teplot u 7 (23,3 %) pacientů
- sexuální problémy u 5 (16,7 %) pacientů

Výsledky dotazníku autonomní neuropatie nebyly statisticky významně asociovány s:

- výsledky Sudoscan testu ($r_{tet} = 0,0, p = 1,0$)
- výsledky Ewingovy baterie testů ($r_{tet} = -0,262, p = 0,465$)
- výsledky spektrální analýzy variability srdeční frekvence ($r_{tet} = -1,0, p = 0,4$)

Tab. 4 – Konkrétní výsledky dotazníkových šetření u našich pacientů.

		Normální výsledek, počet pacientů [%]	Patologický výsledek, počet pacientů [%]
Dotazník senzo- motorické neuropatie	Celkový výsledek	29 [96.7]	1 [3.3]
Dotazník autonomní neuropatie	Celkový výsledek	12 [40.0]	18 [60.0]
<u>→ skupiny příznaků autonomní neuropatie</u>	Kardiovaskulární	10 [33.3]	20 [66.7]
	Gastrointestinální	18 [60.0]	12 [40.0]
	Urogenitální	16 [53.3]	14 [46.7]
	Kožní	15 [50.0]	15 [50.0]
<u>→ nejčastější příznaky autonomní neuropatie</u>	Palpitace	16 [53.3]	14 [46.7]
	Vertigo po vertikalizaci	16 [53.3]	14 [46.7]
	Poruchy pocení	17 [56.7]	13 [43.3]
	Pocit plnosti, škytavka	20 [66.7]	10 [33.3]
	Problémy s močením	21 [70.0]	9 [30.0]
	Intolerance vyšších teplot	23 [76.7]	7 [23.3]
	Sexuální problémy	25 [83.3]	5 [16.7]



Graf 16 – Výsledky jednotlivých dotazníkových šetření u našich pacientů.

6. DISKUZE

6.1 Laboratorní odběry

Vstupně byly separátně u každého pacienta provedeny rozsáhlé laboratorní odběry s detekcí markerů chronických onemocnění mající možný kauzální vztah s rozvojem periferní neuropatie z jiné příčiny (zejména vyloučení diabetes mellitus, závažné nefropatie či hepatopatie, tyreopatie, monoklonální gamapatie, celiakie, systémového či autoimunitního onemocnění). U žádného z našich pacientů výše uvedené nebylo prokázáno. Dále byly provedeny i laboratorní odběry zaměřené na mikronutrienty, vitaminy a stopové prvky. V době provedení studie nebyla přítomna u žádného z pacientů v naší sledované skupině zásadní patologie ani v těchto markerech. Nedostatek vitaminů a mikronutrientů byl prokázán jako možný významný faktor v etiopatogenezi periferní neuropatie u Crohnovy choroby – konkrétně se jedná o nedostatek vitamínu B12 a folátu sekundárně při malabsorpčním syndromu (83). Přestože v naší skupině pacientů nebyla v době měření zjištěna významná deplece těchto mikroživin a vitaminů, je pravděpodobné, že vzhledem k závažné formě základního onemocnění byl jejich nedostatek v určité míře a po určitou dobu v minulosti přítomen a mohl sehrát nezanedbatelnou patofyziologickou roli při rozvoji periferní neuropatie.

CRP řadíme mezi reaktanty akutní fáze a k jeho zvýšení dochází v souvislosti s akutním a chronickým zánětlivým procesem různé etiologie (infekčních, ale i neinfekčních afekcí). Z patofyziologického úhlu pohledu je nutné na CD pohlížet jako na systémové zánětlivé onemocnění s postižením nejen gastrointestinálního traktu, ale i s možnými pestrými extraintestinálními projevy, samozřejmě včetně těch neurologických. CRP, jako marker systémové zánětlivé reakce, koreluje s klinickými a endoskopickými nálezy u pacientů s IBD, zejména v případě transmurálního zánětu tak jako v případě CD (125). U naší zkoumané skupiny pacientů byla prokázána souvislost mezi patologickými hodnotami CRP a některých dílčích testů při vyšetření periferní senzo-motorické nervové funkce (konkrétně vibračního cití), což poukazuje ve svém důsledku na roli systémové zánětlivé reakce v etiopatogenezi periferní senzo-motorické neuropatie u pacientů s CD. Naše měření založená na aktuální hladině CRP mohou navíc význam systémové zánětlivé reakce v patofyziologii periferní neuropatie podhodnocovat. Vzhledem k závažné formě základního onemocnění byla jistě systémová zánětlivá reakce v minulosti (při každé zvýšené aktivitě onemocnění) výrazně akcentována a mohla sehrát nezanedbatelnou

patofyziologickou roli při rozvoji periferní senzo-motorické neuropatie. Časná a efektivní léčba základního onemocnění může mimo jiné hrát zásadní roli v prevenci rozvoje periferní senzo-motorické neuropatie. O patofyziologické roli systémové zánětlivé reakce (jejímž markerem je CRP) při rozvoji periferní neuropatie jsou k dispozici data zejména z oboru diabetologie (126,127).

Malnutrice u pacientů s IBD (častěji u pacientů s CD) je velmi častou a závažnou komplikací s možnými akutními i chronickými následky a v době stanovení diagnózy je přítomna až u 75 % pacientů (65). Příčiny malnutrice (snížený příjem potravy, poruchy střevní motility, zvýšený katabolismus, snížená absorpční plocha, depresivní syndrom a další) se často kombinují (65). Shoda výsledků fyziologických/patologických hodnot celkové bílkoviny s výsledky měření neuropatie u našich pacientů byla následující: ve 40 % případů byla v souladu s výsledky testu Ewingovy baterie, v 60 % případů byla v souladu s výsledky měření periferní senzomotorické neuropatie a v 76,7 % případů byla v souladu s výsledky Sudoscanu. Statisticky významná souvislost byla prokázána pouze v případě korelace s výsledky Sudoscanu. Výsledky mohly být jistě ovlivněny absencí dostupných údajů o závažnosti a délce trvání malnutrice před a v době stanovení diagnózy CD, jakož i v časných stádiích onemocnění, které byly vzhledem k četnosti malnutrice v časných stádiích onemocnění jistě přítomny (65). Podvýživa hraje významnou patogenetickou roli při rozvoji neuropatie u pacientů s IBD (67) a i dle našich výsledků je malnutrice jedním z hlavních faktorů, které se mohou podílet na vzniku periferní neuropatie v širším slova smyslu u pacientů s CD. Včasná diagnostika, terapie, a ještě lépe prevence malnutrice by mohla být zásadním krokem k minimalizaci akutních a zejména chronických následků (včetně periferních neurologických EIM) malnutrice. Podvýživa není spojena pouze s nedostatkem makronutrientů, ale také s deplecí mikronutrientů a vitaminů. O roli mikronutrientů a vitaminů je pojednáno výše.

6.2 Klinické vyšetření periferní senzo-motorické nervové funkce

Periferní senzo-motorická neuropatie se na základě našich měření vyskytovala u více než třetiny našich pacientů s Crohnovou chorobou. V dostupné literatuře existují pouze omezené údaje o výskytu periferní neuropatie u neurologicky asymptomatických pacientů (jako byli v naší studii) s CD. I přes toto uvedené koreluje výskyt periferní neuropatie z naší studie s dostupnými i když poněkud limitními daty (72, 77, 83).

V dnešní době jsou k dispozici velmi limitní data o rizikových faktorech periferní neuropatie u pacientů s IBD. Z obecných rizikových faktorů (neasociovaných přímo se základní střevní chorobou ani její léčbou) byly v naší studii identifikovány jako rizikové faktory periferní senzo-motorické neuropatie BMI (v rámci sumárních výsledků této neuropatie) a rovněž věk (v rámci některých dílčích testů). Obezita (respektive metabolický syndrom) sama o sobě dle dostupných dat zvyšuje riziko periferní neuropatie u diabetiků i nondiabetiků (128-131). V patofyziologii, která je velmi komplexní, hrají zásadní roli adipokiny, imunitní reakce, volné kyslíkové radikály a další (128). U našich pacientů ovšem zásadní vliv výše uvedeného nepředpokládáme s ohledem na to, že pouze jeden pacient byl dle BMI v pásmu lehké obezity (ostatní dle BMI převážně normální váha či maximálně nadváha) a ani nesplnily kritéria metabolického syndromu. Rizikové faktory rozvoje periferní senzo-motorické neuropatie asociovaných s CD či její léčbou byly identifikovány na základě našich měření (u některých dílčích testů používaných k měření periferní senzomotorické neuropatie) tyto: délka trvání CD, délka podávání biologické léčby anti-TNF α a hodnota CDAI. Délka trvání CD byla u našich pacientů prokázána jako rizikový faktor rozvoje periferní senzo-motorické neuropatie a dokazuje souvislost mechanismů přítomných v rámci patofyziologických dějů při CD (například poruchy bariérové funkce střeva, poruchy regulace imunitní reakce, poruchy adaptivní imunity a dalších) s poškozením periferního nervového systému. S tímto je v konzistenci retrospektivní studie z Mayo Clinic, jejíž závěry se shodují s našimi, a to že výskyt periferní neuropatie narůstá s délkou trvání onemocnění (77). S těmito závěry koreluje i další prokázaný rizikový faktor rozvoje periferní senzo-motorické neuropatie, a to CDAI. CDAI řadíme mezi nejčastěji užívané skórovací systémy používané k měření klinické aktivity CD (132,133). Na rozvoj periferní senzo-motorické neuropatie má dle našich výsledků tedy vliv nejen doba trvání ale i aktivita onemocnění. S tímto závěrem je ovšem v rozporu studie Gondim et al., ve které je na rozdíl od našich závěrů uváděna absence korelace rozvoje periferní neuropatie s aktivitou základního střevního onemocnění (79). V neposlední řadě by relativně vysoký výskyt periferní senzomotorické neuropatie v našem souboru pacientů mohl být mimo jiné způsoben i dalším prokázaným rizikovým faktorem, a to délkou užívání anti-TNF α biologické léčby u všech našich pacientů. Tento fakt je v korelaci s dostupnými studiemi o roli anti-TNF α biologické terapie v etiopatogenezi periferní neuropatie u CD (85,86). Patofyziologická souvislost rozvoje periferní senzo-motorické neuropatie s podáváním jiných farmak v rámci léčby základního onemocnění (5-ASA, azathioprin) nebyla v naší studii prokázána.

6.3 Vyšetření autonomní neuropatie

Na základě výsledků našich měření byla autonomní neuropatie testovaná pomocí Ewingovy baterie testů přítomna u více než poloviny pacientů, přičemž hraniční autonomní neuropatie byla přítomna u 58,8 % pacientů, manifestní u 41,2 % pacientů a těžká neprokázána u žádného z pacientů této studie. Výsledky našich měření v porovnání s dostupnými, i když značně limitními, daty prokazují výskyt autonomní neuropatie u asymptomatických pacientů s CD v mnohem častější frekvenci a problematika autonomní neuropatie u asymptomatických pacientů s CD je tedy velmi pravděpodobně v běžné klinické praxi poddiagnostikována (107). Výsledky dostupných klinických studií týkajících se dysfunkce autonomního nervového systému u pacientů s CD navíc nejsou ve svých závěrech zcela konzistentní, zejména v otázce průkazu asociace s délkou trvání základního onemocnění (117,118).

Dysfunkce autonomního nervového systému může být asymptomatická, a to i při jejím závažnějším poškození. Častější je však přítomnost příznaků vyplývajících z fyziologických funkcí autonomního nervového systému: palpitace, ortostatická hypotenze, dysfagie, pocit plnosti břicha, gastrointestinální dysmotilita, inkontinence stolice, inkontinence moči, potíže s močením, erektilní a ejakulační dysfunkce, poruchy pocení a intolerance tepla. Příznaky autonomní neuropatie související s gastrointestinálním traktem mohou imitovat symptomy vyšší aktivity CD a mohou ve svém důsledku rezultovat i v další (potencionálně zbytečně) diagnosticko-terapeutické kroky. Znalost vysoké prevalence autonomní neuropatie u pacientů s CD v běžné klinické praxi, tak jak dokládá tato práce, může tedy mít zásadní dopad na běžnou péči o pacienty s tímto onemocněním. Stejně tak je znalost dalších příznaků autonomní dysfunkce zásadní pro obecnou a kvalitní péči o tyto pacienty v rámci odborné péče ostatních specializací.

Podrobná analýza našich výsledků neidentifikovala statisticky významný rizikový faktor asociovaný se vznikem autonomní neuropatie na základě Ewingovy baterie testů. Ananthakrishnan et al. ve své práci prokázali, že podávání biologické léčby je spojeno s výskytem autonomní neuropatie, a že zvýšená frekvence autonomní dysfunkce u pacientů na biologické léčbě pravděpodobně souvisí s těžší formou onemocnění a potřebou vyšší míry eskalace léčby základního onemocnění (120). Tyto údaje jsou v souladu s relativně vysokou frekvencí autonomní neuropatie v naší skupině pacientů, která je charakterizovaná těžkou formou základního onemocnění na biologické léčbě. Závažnost tohoto problému dokládá fakt, že symptomatická forma autonomní neuropatie u pacientů s IBD je spojena s

nižší kvalitou života, častějšími psychiatrickými komorbiditami a vyšší mírou využívání zdravotní péče (120).

Spektrální analýza variability srdeční frekvence byla v souboru pacientů této studie patologická pouze u jednoho pacienta, ale Ewingova baterie testů prokázala přítomnost autonomní neuropatie u 17 z 30 pacientů (tj. u 56,7 % pacientů). Ewingova baterie testů, jako bezpečná neinvazivní a dobře standardizovaná metoda, vychází z našich výše uvedených výsledků ale zejména dle dostupných dat jako zlatý standard klinického testování autonomní neuropatie (134). Na základě našich výsledků byla Ewingova baterie testů citlivější v diagnostice autonomní neuropatie. Jediný pacient s patologickým výsledkem spektrální analýzy variability srdeční frekvence měl rovněž přítomnou manifestní formu autonomní neuropatie dle Ewingovy baterie testů a sudomotorickou dysfunkci dle Sudoscanu. I přes to, že přímá kauzalita nebyla v naší studii statisticky prokázána, tak spektrální analýza variability srdeční frekvence byla (a v klinické praxi může být) vhodná při diagnostice závažnějších forem autonomní neuropatie.

6.4 Sudoscan

Tato studie je dle dostupných dat první, která hodnotila úlohu Sudoscanu v diagnostice periferní neuropatie u pacientů s IBD. Sudoscan je jednoduchá a rychlá metoda založená na mechanismech reverzní iontoforézy a chronoamperetrie a hodnotí sympatickou inervaci potních žláz na všech čtyřech končetinách (135). Úloha Sudoscanu spočívá v diagnostice periferní neuropatie, zejména její autonomní složky a sudomotorické funkce. V klinické praxi má uplatnění a nejvíce dat z hodnocení diabetické polyneuropatie (136). Byla prokázána signifikantní korelace Sudoscanu s hustotou nervových vláken potních žláz v kožních biopsiích (137), konvenčními technikami hodnocení nervového vedení a elektromyografií (138) a s přítomností autonomní neuropatie (139,140). Další nespornou výhodou Sudoscanu byl průkaz její časně detekce periferní neuropatie (141).

Patologický výsledek Sudoscanu, a tedy i přítomnost sudomotorické dysfunkce periferního nervového systému byla prokázána u třetiny pacientů, častěji byla detekována patologie na horních (8 pacientů, tedy 26,7 %) končetinách než na těch dolních (5 pacientů, 16,7 %). Výsledek Sudoscanu se shodoval s výsledky měření autonomní neuropatie pomocí Ewingovy baterie testů u 15 (50 %) pacientů, s výsledky měření autonomní neuropatie pomocí spektrální analýzy variability srdeční frekvence u 13 (43,3

%) pacientů a s výsledky měření periferní senzo-motorické nervové funkce u 21 (70 %) pacientů. Statistická signifikance těchto asociací nebyla v naší studii prokázána. Tuto diskrepanci lze vysvětlit patofyziologicky rychlejší regenerační schopností tenkých nemyelinizovaných C-vláken zodpovědných za pocení (142).

6.5 Dotazníky

V naší studii byly použity tři druhy dotazníků.

První z nich, dotazník kvality života pacientů s IBD (SIBDQ), prokázal relativně dobrou kvalitu života našich pacientů v době provádění měření, což potvrdilo vstupní premisy o klinické remisi jejich základního onemocnění, a tedy i ve svém důsledku možnost zařazení pacienta do studie. Příznivý výsledek dotazníku kvality života koreloval s faktem o asymptomatickosti periferní neuropatie u našich pacientů (aktivně pacienti tento problém neuvádějí ani neřeší jinými specialisty) i přes to, že naše měření následně prokázala poměrně vysokou prevalenci periferní somatické i autonomní neuropatie.

Druhým z nich byl dotazník periferní senzo-motorické neuropatie. Vzhledem k nedostupnosti dotazníku zaměřeného na zjišťování periferní neuropatie u pacientů s IBD byl použit široce používaný dotazník pro zjišťování diabetické periferní neuropatie doporučený v guidelines České diabetologické společnosti. Dotazník periferní senzo-motorické neuropatie koreloval s výsledky Sudoscanu a s některými dílčími testy klinického vyšetření periferních senzo-motorických funkcí (konkrétně s klinickým vyšetřením taktilního cití a percepce teploty). Na základě výše uvedených údajů se tento dotazník jeví jako vhodná metoda k detekci periferní senzo-motorické neuropatie. Tento dotazník by tedy mohl být využíván v běžné klinické praxi jako screeningová metoda periferní senzo-motorické neuropatie u všech pacientů s CD a na jeho základě poté eventuálně indikovat další dovyšetření.

Třetí dotazník byl zaměřen na detekci autonomní neuropatie. Ani zde nemáme k dispozici specifický dotazník pro zjišťování autonomní neuropatie u pacientů s IBD, a proto byl také použit dotazník diagnostiky diabetické autonomní neuropatie doporučený v guidelines České diabetologické společnosti. Dotazník autonomní neuropatie byl pozitivní u 60 % pacientů této studie – ve 43,3 % případů byl výsledek shodný s výsledky měření autonomní neuropatie pomocí Ewingovy baterie testů a ve 46,7 % případů s výsledky měření Sudoscanu. Statisticky signifikantní korelace mezi těmito výsledky nebyly

prokázány. Na základě těchto faktů nemůžeme t.č. tento dotazník doporučit jako screeningovou metodu autonomní neuropatie u pacientů s CD v běžné klinické praxi. Citlivost tohoto dotazníku (nebo jeho budoucích modifikací) k detekci autonomní neuropatie u pacientů s IBD bude třeba znovu posoudit v dalších studiích.

6.6 Další

Relativně vysoký výskyt periferní senzo-motorické a autonomní neuropatie v této studii mohl být ovlivněn spektrem zařazených pacientů. Všichni pacienti v této studii měli CD na biologické léčbě inhibitory TNF α . Biologická léčba byla u našich pacientů indikována, pokud pro ni splňovali indikační kritéria dle Souhrnu údajů o přípravku pro tento biologický přípravek platný v České republice a dle obecně platných doporučených postupů indikace biologické léčby u pacientů s CD. To znamená, že biologická léčba inhibitory TNF α byla indikována k léčbě pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní CD nebo fistulující aktivní CD, kteří neodpověděli na léčbu i přes úplnou a adekvátní léčbu (kortikosteroidy nebo imunosupresivní léčbu), kteří tyto typy léčby netolerovali nebo měli zdravotní kontraindikace pro tento typ léčby. Z výše uvedeného vyplývá, že spektrum našich pacientů tvořila především skupina pacientů s těžkou formou CD s možnými patofyziologickými důsledky tohoto chronického zánětlivého onemocnění, jak i dokládají některé naše výše uvedené závěry.

Všechny extraintestinální manifestace Crohnovy choroby jsou obvykle spojeny s těžší formou onemocnění (66,67). Patofyziologicky hrají u CD mimo jiné zásadní roli mechanismy dysregulace imunitního systému a jejich rozšíření do mimostřevních lokalit těla je důležitým patofyziologickým mechanismem při vzniku extraintestinálních projevů základního onemocnění. Tyto imunitně zprostředkované mechanismy byly popsány jako klíčové pro vznik neurologických extraintestinálních projevů (67,82,83,143). Navzdory v době studie přítomným nízkým hodnotám CDAI, které odrážejí pouze recentní nízkou aktivitu CD, mohly být tyto imunitní mechanismy v rámci systémového charakteru zánětlivé reakce v minulosti s ohledem na těžkou formu základního onemocnění se špatnou kompenzací vedoucí k rozhodnutí o podání biologické léčby akcentovány a nyní mohou hrát významnou patofyziologickou roli v relativně vyšší frekvenci našich pozitivních výsledků měření periferní neuropatie.

Na místě je přiznat si i nedostatky této práce, mezi které patří zejména relativně malý počet zařazených pacientů a rovněž absence kontrolní skupiny pacientů.

7. ZÁVĚRY

Hypotéza č.1: U neurologicky asymptomatických pacientů s těžkou formou Crohnovy choroby na biologické léčbě anti-TNF α je přítomna ve vysoké četnosti periferní senzo-motorická i autonomní neuropatie.

→ **Prokázali jsme vysokou prevalenci periferní senzo-motorické neuropatie a zejména periferní autonomní neuropatie u neurologicky asymptomatických pacientů s těžkou formou Crohnovy choroby na biologické léčbě preparáty anti-TNF α .** Periferní senzo-motorická neuropatie (měřeno testy periferní senzomotorické nervové funkce) byla přítomna u 36,7 % a periferní autonomní neuropatie (měřeno Ewingovou baterií testů) dokonce u 56,7 % případů.

Hypotéza č.2: Doba trvání Crohnovy choroby a její aktivita hraje patofyziologickou roli v rozvoji periferní senzo-motorické a autonomní neuropatie.

→ **Prokázali jsme signifikantní vazbu mezi dobou trvání Crohnovy choroby, hodnotou CRP a indexem aktivity Crohnovy choroby s některými dílčími testy klinického vyšetření periferní senzomotorické nervové funkce. Neproklázali jsme signifikantní vazbu výše uvedených faktorů s výsledky měření periferní autonomní neuropatie.** Na základě výsledků našich měření byly prokázány statisticky signifikantní asociace měřením vibračního cití s délkou trvání CD a s indexem aktivity Crohnovy choroby. Dále byla prokázána signifikantní souvislost patologických hodnot CRP s výsledky měření vibračního cití. Tyto výsledky ve svém důsledku naznačují patofyziologickou roli systémové zánětlivé reakce (s ohledem na těžkou formu onemocnění jistě akcentovanou v minulosti) v rozvoji periferní senzo-motorické neuropatie u pacientů s Crohnovou chorobou.

Hypotéza č.3: Podávání biologické léčby preparáty anti-TNF α hraje patofyziologickou roli v rozvoji periferní senzo-motorické a autonomní neuropatie.

→ **Prokázali jsme signifikantní vazbu mezi délkou podávání biologické léčby preparáty anti-TNF α s dílčím testem klinického vyšetření periferní senzomotorické nervové funkce. Neproklázali jsme signifikantní vazbu tohoto faktoru s výsledky měření periferní autonomní neuropatie.** Na základě výsledků našich měření byla

prokázána statisticky signifikantní asociace měření vibračního čítí s délkou podávání biologické léčby preparáty anti-TNF α . Biologická léčba preparáty anti-TNF α může hrát patofyziologickou roli v rozvoji periferní senzo-motorické neuropatie u pacientů s Crohnovou chorobou.

***Hypotéza č.4:** Malnutrice hraje patofyziologickou roli v rozvoji periferní senzo-motorické a autonomní neuropatie.*

→ **Prokázali jsme signifikantní korelaci poklesu celkové bílkoviny v séru pacienta pod fyziologickou hranici v minulosti s patologickým výsledkem Sudoscanu. Neprokázali jsme souvislost recentních ani v minulosti přítomných patologických hodnot celkové bílkoviny v séru s výsledky dalších klinických měření periferní senzo-motorické ani autonomní nervové funkce.** Přestože v době provádění studie byla přítomna odchylka hodnot celkové bílkoviny v séru od normy ve smyslu velmi mírné hypoproteinémie pouze u 1 (3,3 %) pacienta, byl přítomen pokles celkové bílkoviny v séru pacienta pod fyziologickou hranici v období 6 měsíců před měřením u 7 (23,3 %) pacientů a v období posledních 3 letech před měřením u 9 (30,0 %) pacientů, což statisticky významně korelovalo s patologickými výsledky Sudoscanu. Tyto výsledky ve svém důsledku naznačují patofyziologickou roli v minulosti pacienta přítomné malnutrice (s deplecí nejen makronutrientů, ale i mikronutrientů) v rozvoji periferní neuropatie dokumentované měřeními Sudoscanem.

***Hypotéza č.5:** Sudoscan lze využít v diagnostice periferní neuropatie u pacientů s Crohnovou chorobou a koreluje s výsledky ostatních klinických měření.*

→ **Neprokázali jsme statisticky signifikantní korelaci výsledků měření Sudoscanu s výsledky měření ostatních testů periferní senzo-motorické ani autonomní neuropatie.** Výsledek Sudoscanu se shodoval s výsledky měření autonomní neuropatie pomocí Ewingovy baterie testů u 15 (50 %) pacientů a s výsledky měření periferní senzo-motorické nervové funkce dokonce u 21 (70 %) pacientů. Statistická signifikance těchto asociací nebyla ovšem v naší studii prokázána. S ohledem na výše uvedené pokládáme za nezbytné další testování této diagnostické metody k verifikaci pozice při hodnocení periferní neuropatie u pacientů s Crohnovou chorobou.

Hypotéza č.6: Dotazník periferní senzo-motorické neuropatie a dotazník autonomní neuropatie koreluje s výsledky klinických měření periferní senzo-motorické a autonomní neuropatie a jsou tedy sensitivními screeningovými metodami detekce přítomnosti neuropatie v běžné klinické praxi.

→ **Prokázali jsme signifikantní korelaci dotazníku periferní senzo-motorické neuropatie s některými dílčími testy klinického vyšetření periferní senzomotorické nervové funkce a s výsledky Sudoscanu. Neprokáali jsme signifikantní korelaci dotazníku periferní autonomní neuropatie s výsledky klinického vyšetření periferní autonomní neuropatie.** Na základě výsledků našich měření byly prokázány statisticky signifikantní asociace výsledků dotazníku periferní senzo-motorické neuropatie s klinickým vyšetřením taktilního čítí a percepce teploty a se Sudoscanem. Na základě výše uvedených údajů se tento dotazník jeví jako vhodná screeningová metoda detekce periferní senzo-motorické neuropatie u všech pacientů s Crohnovou chorobou. Dotazník autonomní neuropatie koreloval ve 43,3 % případů s výsledky měření autonomní neuropatie pomocí Ewingovy baterie testů. Statisticky signifikantní korelace mezi těmito výsledky nebyla prokázána. Na základě těchto faktů nemůžeme t.č. tento dotazník doporučit jako screeningovou metodu autonomní neuropatie v běžné klinické praxi. Citlivost tohoto dotazníku (nebo jeho budoucích modifikací) k detekci autonomní neuropatie u pacientů s IBD bude třeba znovu posoudit v dalších studiích.

8. SOUHRN

Crohnova choroba může být spojena s celým spektrem nejružnějších extraintestinálních projevů, včetně těch neurologických. Neurologické poruchy mohou postihovat jak centrální, tak i periferní nervový systém. Skutečná prevalence periferní neuropatie u idiopatických střevních zánětů zůstává nejasná a publikované studie nejsou navíc průkazné ani v problematice její etiopatogeneze. Tato disertační práce si klade za cíl prokázat přítomnost periferní somatické a autonomní neuropatie u pacientů s těžkou Crohnovou chorobou na biologické léčbě anti-TNF α a nalézt rizikové faktory mající patofyziologickou souvislost s jejím rozvojem.

Tato práce prokázala vysokou prevalenci periferní senzo-motorické neuropatie a zejména periferní autonomní neuropatie u pacientů s těžkou formou Crohnovy choroby na biologické léčbě preparáty anti-TNF α . Periferní senzo-motorická neuropatie byla přítomna u 36,7 % a periferní autonomní neuropatie měřená Ewingovou baterií testů dokonce u 56,7 % pacientů.

Statisticky signifikantní asociace mezi dobou trvání Crohnovy choroby, hodnotou CRP a indexem aktivity Crohnovy choroby s některými dílčími testy klinického vyšetření periferní senzomotorické nervové funkce poukazuje na roli systémové zánětlivé reakce (jistě akcentovanou v minulosti s ohledem na těžkou formu onemocnění) a asociace mezi délkou podávání biologické léčby preparáty anti-TNF α s dílčím testem klinického vyšetření periferní senzomotorické nervové funkce poukazuje na roli biologických preparátů anti-TNF α v patofyziologii rozvoje periferní senzo-motorické neuropatie u pacientů s Crohnovou chorobou. Naše výsledky poukázali rovněž na roli v minulosti přítomné malnutrice (s deplecí nejen makronutrientů, ale i mikronutrientů) v patofyziologii rozvoje periferní senzo-motorické neuropatie. Statisticky významné rizikové faktory rozvoje periferní autonomní neuropatie u pacientů s Crohnovou chorobou nebyly na základě našich měření identifikovány. Byla prokázána statisticky signifikantní korelace výsledků dotazníku periferní senzo-motorické neuropatie s některými dílčími testy klinického vyšetření periferní senzomotorické nervové funkce a s výsledkem rovněž i Sudoscanu. Na základě našich výsledků se tento typ dotazníku jeví jako vhodná screeningová metoda detekce periferní senzo-motorické neuropatie u všech pacientů s Crohnovou chorobou v běžné klinické praxi. U dotazníku autonomní neuropatie toto naše výsledky neprokázaly.

Závěrem lze konstatovat, že tato studie prokázala poměrně vysokou prevalenci periferní (zejména autonomní) neuropatie a identifikovala některé rizikové faktory (zejména dobu trvání a aktivitu Crohnovy choroby, dobu podávání biologické léčby a v minulosti přítomnou malnutrici) v patofyziologii rozvoje periferní somatické neuropatie u neurologicky asymptomatických pacientů s těžkou formou Crohnovy choroby na biologické léčbě anti-TNF α . Výsledky našich měření potvrdily větší část námi vyslovených hypotéz.

9. SUMMARY

Crohn's disease can be associated with a wide spectrum of extraintestinal manifestations, including neurological ones. Neurological disorders can affect both the central and peripheral nervous system. The true prevalence of peripheral neuropathy in idiopathic bowel diseases remains unclear and, moreover, published studies are not conclusive on the issue of its etiopathogenesis. This dissertation aims to demonstrate the presence of peripheral somatic and autonomic neuropathy in patients with severe form of Crohn's disease on anti-TNF α biological therapy and also to identify risk factors having a pathophysiological association with its development.

This study demonstrated a high prevalence of peripheral sensory-motor neuropathy and especially peripheral autonomic neuropathy in patients with severe form of Crohn's disease on anti-TNF α biological therapy. Peripheral sensory-motor neuropathy was present in 36,7 % and peripheral autonomic neuropathy measured by the Ewings battery tests in 56,7 % of patients.

Statistically significant association between duration of Crohn's disease, CRP value and Crohn's disease activity index with some subtests of the clinical examination of peripheral sensory-motor nerve function points to the role of the systemic inflammatory response (certainly accelerated in the past with regard to the severe form of the disease) and the association between the duration of anti-TNF α biological therapy administration with a subtest of clinical examination of peripheral sensory-motor nerve function points to a role for anti-TNF α biologics in the pathophysiology of the development of peripheral sensory-motor neuropathy in patients with Crohn's disease. Our results also highlighted the role of pre-existing malnutrition (with depletion of not only macronutrients but also micronutrients) in the pathophysiology of the development of peripheral sensory-motor neuropathy. Statistically significant risk factors for the development of peripheral autonomic neuropathy in our patients with Crohn's disease patients were not identified based on our measurements. A statistically significant correlations of the results of the peripheral sensory-motor neuropathy questionnaire with some subtests of the clinical examination of peripheral sensory-motor nerve function and with the results of the Sudoscan were demonstrated. Based on our results, this type of questionnaire appears to be a suitable screening method for detecting peripheral sensory-motor neuropathy in all patients with Crohn's disease in routine clinical practice. In the term of the autonomic neuropathy questionnaire, our results did not demonstrate this.

In conclusion, this study demonstrated a relatively high prevalence of peripheral (especially autonomic) neuropathy and identified some risk factors (especially duration and activity of Crohn's disease, duration of biologic therapy, and history of malnutrition) in the pathophysiology of the development of peripheral somatic neuropathy in neurologically asymptomatic patients with severe Crohn's disease on anti-TNF α biologic therapy. The results of our measurements confirmed most of our hypotheses.

10. SEZNAM LITERATURY

1. Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, et al. Yamada's Textbook of Gastroenterology, 6th edition, John Wiley & Sons, New Jersey, 2016; 1418-1449
2. Feldman M, Friedman L, Brandt L et al. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management, 11th edition. Elsevier, Philadelphia: 2016; 1868-1897.
3. Zbořil V a kol. Idiopatické střevní záněty, 1.vydání, Mladá fronta, Praha, 2018
4. Zavoral M et al. Mařatkova gastroenterologie, Univerzita Karlova, 2021
5. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2769-2778.
6. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54.e42; quiz e30.
7. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen W et al. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jun;15(6):857-863.
8. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;5(1):17-30.
9. Jarkovský J, Benešová K, Hejduk K et al. Epidemiologie, hospitalizační léčba a migrace IBD pacientů za specializovanou péčí v České republice. *Gastroenterologie a hepatologie*, Praha, Česká lékařská společnost J.E. Purkyně, 2017, 1804-7874.
10. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M et al. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Feb;16(2):347-53.
11. Nerich V, Monnet E, Etienne A et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Mar;12(3):218-26.
12. Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault MC et al. Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Apr;33(8):940-5.

13. Mayberry JF, Judd D, Smart H et al. Crohn's disease in Jewish people--an epidemiological study in south-east Wales. *Digestion*. 1986;35(4):237-40.
14. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1504-17.
15. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1559-68.
16. Torres J, Mehandru S, Colombel JF et al. Crohn's disease. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1741-1755.
17. Satsangi J, Jewell DP, Bell JI. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40:572.
18. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324:84.
19. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, et al. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003; 124:1767.
20. Fielding JF. The relative risk of inflammatory bowel disease among parents and siblings of Crohn's disease patients. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8:655.
21. Satsangi J, Grootsholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38:738.
22. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015;47: 979–86.
23. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119–24.
24. McGovern DP, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2015; 149: 1163–1176.e2.
25. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, et al. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 2002; 359:1661.
26. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42:1118.

27. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314:1461.
28. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet* 2007; 39:207.
29. Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet* 2007; 39:830.
30. Noble CL, Nimmo ER, Drummond H, et al. The contribution of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus to disease susceptibility and severity in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 129:1854.
31. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol.* 2012 Sep;107(9):1399-406.
32. Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J Gastroenterol.* 2016 Jul 21;22(27):6296-317.
33. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106(4):563-73.
34. Kleessen B, Kroesen AJ, Buhr HJ, et al. Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scand J Gastroenterol.* 2002 Sep;37(9):1034-41.
35. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut.* 2006 Feb;55(2):205-11.
36. Boltin D, Perets TT, Vilkin A, et al. Mucin function in inflammatory bowel disease: an update. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 106–11.
37. Benjamin JL, Sumpter R, Levine B, et al. Intestinal epithelial autophagy is essential for host defense against invasive bacteria. *Cell Host Microbe* 2013; 13: 723–34.
38. Hansen JJ. Immune responses to intestinal microbes in inflammatory bowel diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15: 61.
39. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 298–306.

40. Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jun;17(6):1415-22.
41. Chamouard P, Richert Z, Meyer N, et al. Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity level of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jul;4(7):882-7.
42. van Rheeën PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jul 15;341:c3369.
43. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Dec;7(12):982-1018.
44. Magro F, Langner C, Driessen A, et al.; European Society of Pathology (ESP); European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov;7(10):827-51.
45. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al.; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan;11(1):3-25.
46. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, et al.. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jul;34(2):125-45.
47. Migaletto V, Quiaia E, Scano D, et al. Inflammatory activity in Crohn disease: ultrasound findings. *Abdom Imaging*. 2008 Sep-Oct;33(5):589-97.
48. Church PC, Turner D, Feldman BM, et al.; ImageKids Study Group. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography signs for the detection of inflammation and intestinal damage in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jan;41(2):153-66.
49. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):4-22.
50. Papi C, Luchetti R, Gili L, et al. Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000 Nov;14(11):1419-28.

51. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106(4):590-9; quiz 600.
52. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;2008(2):CD006792.
53. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, et al. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 3;7(7):CD008870.
54. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106(4):617-29.
55. Holdam AS, Bager P, Dahlerup JF. Biological therapy increases the health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease in a clinical setting. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(6): 706–711.
56. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S et al. Infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis: effectiveness and predictors of clinical and endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19 (5): 1065–1072..
57. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9317): 1541–1549.
58. Rungoe C, Langholz E, Andersson M et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979–2011. *Gut* 2014; 63(10): 1607–1616.
59. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME et al. Risk of surgery for IBD has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013;145(5): 996–1006.
60. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128(4): 862–869.
61. Bortlík M, Ďuricová D, Kohout P, et al. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: třetí, aktualizované vydání. *Gastroent Hepatol* 2016; 70(1): 11–26.

62. Aratari A, Papi C, Leandro G et al. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(10): 1303– 1312.
63. Burisch J, Weimers P, Pedersen N et al. Health-related quality of life improves during one year of medical and surgical treatment in a European population-based inception cohort of patients with inflammatory bowel disease – an ECCO- EpiCom study. *J Crohns Colitis* 2014; 8(9): 1030– 1042.
64. Šerclová Z, Ryska O, Bortlík M, et al. Doporučené postupy chirurgické léčby pacientů s idiopatickými střevními záněty - 2.část: Crohnova choroba. *Gastroent Hepatol* 2015; 69(3): 223-238.
65. Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR, et al. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:8646495.
66. Ott C, Scholmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology.* 2013;10(10):585-95.
67. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016 Mar;10(3):239-54.
68. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, et al. Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016 Apr;10(4):429-36.
69. Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2005 Dec 14;11(46):7227-36.
70. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1116-22.
71. Elsehety A, Bertorini TE. Neurologic and neuropsychiatric complications of Crohn's disease. *South Med J* 1997;90:606-10.
72. Oliveira GR, Teles BC, Brasil EF, et al. Peripheral neuropathy and neurological disorders in an unselected Brazilian population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:389-95.
73. Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005;129:819-26.

74. Ferro JM, Oliveira Santos M. Neurology of inflammatory bowel disease. *J Neurol Sci.* 2021 May 15;424:117426.
75. Cetinkaya ZA, Cetinkaya Y, Gencer M, et al. The Relationship between Quiescent Inflammatory Bowel Disease and Peripheral Polyneuropathy. *Gut Liver.* 2011 Mar;5(1):57-60.
76. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129:827–36.
77. Figueroa JJ, Loftus Jr EV, Harmsen WS, Dyck PJ, et al. Peripheral neuropathy incidence in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Neurology* 2013; 80:1693–7.
78. Sassi SB, Kallel L, Ben Romdhane S, et al. Peripheral neuropathy in inflammatory bowel disease patients: a prospective cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1268–9.
79. Gondim FA, Brannagan TH, 3rd, Sander HW, et al. Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. *Brain* 2005;128:867-79.
80. García-Cabo C, Morís G. Peripheral neuropathy: an underreported neurologic manifestation of inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med.* 2015 Sep;26(7):468-75.
81. Spagnoli C, Pisani F, Di Mario F, et al. Peripheral neuropathy and gastroenterologic disorders: an overview on an underrecognized association. *Acta Biomed.* 2018 Dec 17;89(9-S):22-32.
82. Fichera A, Krane MK. *Crohn's Disease: Basic Principles.* Springer: 2015. 250-251.
83. Duffy LF, Daum F, Fisher SE, et al.. Peripheral neuropathy in Crohn's disease patients treated with metronidazole. *Gastroenterology.* 1985 Mar;88(3):681-4.
84. Boyce EG, Cookson ET, Bond WS, Persistent metronidazole-induced peripheral neuropathy, *DICP* 24 (1) (1990) 19–21.
85. Deepak P, Stobaugh DJ, Sherid M, et al. Neurological events with tumour necrosis factor alpha inhibitors reported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Aug;38(4):388-96.
86. Fernández-Menéndez S, González Nafría N, Redondo-Robles L, et al. Multifocal-motor-neuropathy-like disease associated with Infliximab treatment in a patient with Crohn's disease. *J Neurol Sci.* 2015 Feb 15;349(1-2):246-8.

87. Lee JH, Park JS, Park D. Successful IVIG treatment without discontinuation of TNF-alpha blocker in Guillain-Barre syndrome induced by adalimumab in patient with Crohn's disease, *Neurol. Sci.* 39 (3) (2018) 595–598.
88. Lozeron P, Denier C, Lacroix C, et al. Long-term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor-alpha-blocker therapy. *Arch Neurol* 2009;66:490–7.
89. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol* 2014;120:915–26.
90. Kim KN, Yao Y, Ju SY. Heart rate variability and inflammatory bowel disease in humans: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Nov 25;99(48):e23430.
91. Taylor CT, Keely SJ. The autonomic nervous system and inflammatory bowel disease. *Auton Neurosci.* 2007 Apr 30;133(1):104-14.
92. Boissé L, Chisholm SP, Lukewich MK, et al. Clinical and experimental evidence of sympathetic neural dysfunction during inflammatory bowel disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009 Oct;36(10):1026-33.
93. Hollander D. Inflammatory bowel diseases and brain-gut axis. *J Physiol Pharmacol.* 2003 Dec;54 Suppl 4:183-90. PMID: 15075459.
94. Hart A, Kamm MA. Review article: mechanisms of initiation and perpetuation of gut inflammation by stress. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 Dec;16(12):2017-28.
95. Bhatia V, Tandon RK. Stress and the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Mar;20(3):332-9.
96. Maunder RG, Greenberg GR, Nolan RP, et al. Autonomic response to standardized stress predicts subsequent disease activity in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Apr;18(4):413-20.
97. Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut.* 2005 Oct;54(10):1481-91.
98. Farhadi A, Keshavarzian A, Van de Kar LD, et al. Heightened responses to stressors in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2005 Aug;100(8):1796-804.
99. Boyer L, Ghoreishi M, Templeman V, et al. Myenteric plexus injury and apoptosis in experimental colitis. *Auton Neurosci.* 2005 Jan 15;117(1):41-53.
100. Vasina V, Barbara G, Talamonti L, et al. Enteric neuroplasticity evoked by inflammation. *Auton Neurosci.* 2006 Jun 30;126-127:264-72.

101. Schneider J, Jehle EC, Starlinger MJ, et al. Neurotransmitter coding of enteric neurones in the submucous plexus is changed in non-inflamed rectum of patients with Crohn's disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2001 Jun;13(3):255-64.
102. Opavský J. *Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie.* Galén, Praha, 2002.
103. Berntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg DL, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997; 34:623–48.
104. Rajendra Acharya U, Paul JK, Kannathal N, et al. Heart rate variability: A review. *Med Biol Eng Comput* 2006;44(12):1031–51.
105. Metelka R. Heart rate variability--current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014 Sep;158(3):327-38. doi: 10.5507/bp.2014.025. Epub 2014 Jul 4. PMID: 25004914.
106. Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng* 1993;21:245–311.
107. Straub RH, Herfarth H, Falk W, Andus T, Scholmerich J. Uncoupling of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in inflammatory bowel disease? *J Neuroimmunol* 2002;126:116–25.
108. Ganguli SC, Kamath MV, Redmond K, et al. A comparison of autonomic function in patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls. *Neurogastroenterol Motil.* 2007 Dec;19(12):961-7.
109. Maule S, Pierangeli G, Cevoli S, Grimaldi D, Gionchetti P, Barbara G, et al. Sympathetic hyperactivity in patients with ulcerative colitis. *Clin Auton Res* 2007;17(4):217–20.
110. Topal F, Yuksel ES, Kahya N, Cekiç C, Ekinçi N, Akpınar Z, et al. Is there Autonomic Dysfunction in Inflammatory Bowel Disease in Turkish Population? *J Gastroenterol Hepatol Res* 2014;3(8):1202–5.
111. Ghia JE, Blennerhassett P, Kumar-Ondiveeran H, et al. The vagus nerve: a tonic inhibitory influence associated with inflammatory bowel disease in a murine model. *Gastroenterology.* 2006;131: 1122–1130.
112. Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med.* 2000;51:289–298.

113. Von Känel R, Carney RM, Zhao S, et al. Heart rate variability and biomarkers of systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Clin Res Cardiol.* 2011;100:241–247.
114. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001;103:2072–7.
115. Mouzas IA, Pallis AG, Kochiadakis GE, et al. Autonomic imbalance during the day in patients with inflammatory bowel disease in remission. Evidence from spectral analysis of heart rate variability over 24 hours. *Dig Liver Dis.* 2002 Nov;34(11):775-80.
116. Zawadka-Kunikowska M, Słomko J, Kłopocka M, et al. Cardiac and autonomic function in patients with Crohn's disease during remission. *Adv Med Sci.* 2018 Sep;63(2):334-340.
117. Ohlsson B, Sundkvist G, Lindgren S. Subclinical sympathetic neuropathy appears early in the course of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2007 Aug 14;7:33.
118. Lindgren S, Lilja B, Rosén I, et al. Disturbed autonomic nerve function in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1991 Apr;26(4):361-6.
119. Straub RH, Antoniou E, Zeuner M, etl. Association of autonomic nervous hyperreflexia and systemic inflammation in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Neuroimmunol* 80:149–157.
120. Ananthakrishnan AN, Issa M, Barboi A, et al. Impact of autonomic dysfunction on inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2010 Apr;44(4):272-9.
121. Engel T, Ben-Horin S, Beer-Gabel M. Autonomic Dysfunction Correlates with Clinical and Inflammatory Activity in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Oct;21(10):2320-6.
122. Hoover DB. Cholinergic modulation of the immune system presents new approaches for treating inflammation. *Pharmacol Ther* 2017;179:1–6.
123. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Vagus nerve stimulation: a new promising therapeutic tool in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2017;282:46–63.

124. Vlčková E, Bednařík J, Buršová Š, Šajgalíková K, Mlčáková L. Spektrální analýza variability srdeční frekvence - normativní data a variabilita metodiky. In Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie. 2010. ISSN 1210-7859.
125. Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 28;21(40):11246-59.
126. Baka P, Escolano-Lozano F, Birklein F. Systemic inflammatory biomarkers in painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2021 Oct;35(10):108017.
127. Baum P, Toyka KV, Blüher M, et al.. Inflammatory Mechanisms in the Pathophysiology of Diabetic Peripheral Neuropathy (DN)-New Aspects. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 7;22(19):10835.
128. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig*. 2017 Sep;8(5):646-655.
129. Visser NA, Vrancken AF, Van Der Schouw YT, et al. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2013; 36: 817–822.
130. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 436–442.
131. Davidson EP, Coppey LJ, Calcutt NA, et al Diet-induced obesity in Sprague-Dawley rats causes microvascular and neural dysfunction. *Diabetes Metab Rev* 2010; 26: 306–318.
132. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018 Feb;64(2):20-57.
133. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980 Mar 8;1(8167):514.
134. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017 Oct 6;10:419-434.
135. Lefaucheur JP. The value of electrochemical skin conductance measurement by SudoScan® for assessing autonomic dysfunction in peripheral neuropathies beyond diabetes. *Neurophysiol Clin*. 2023 Apr;53(2):102859.
136. Mayaudon H, Miloche PO, Bauduceau B. A new simple method for assessing sudomotor function: relevance in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2010 Dec;36(6 Pt 1):450-4.

137. Novak P. Electrochemical Skin Conductance Correlates with Skin Nerve Fiber Density. *Front Aging Neurosci.* 2016 Aug 24;8:199.
138. Chae CS, Park GY, Choi YM, Jung S, Kim S, Sohn D, et al. Rapid, Objective and Non-invasive Diagnosis of Sudomotor Dysfunction in Patients With Lower Extremity Dysesthesia: A Cross-Sectional Study. *Ann Rehabil Med.* 2017 Dec;41(6):1028-1038.
139. Xu X, Liao J, Dong Q, Qin F, Li J, Sun X, et al. Clinical utility of SUDOSCAN in predicting autonomic neuropathy in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019 Jul;64:60-65.
140. D'Amato C, Greco C, Lombardo G, Frattina V, Campo M, Cefalo CMA, et al. The diagnostic usefulness of the combined COMPASS 31 questionnaire and electrochemical skin conductance for diabetic cardiovascular autonomic neuropathy and diabetic polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2020 Mar;25(1):44-53.
141. Carbajal-Ramírez A, Hernández-Domínguez JA, Molina-Ayala MA, Rojas-Uribe MM, Chávez-Negrete A. Early identification of peripheral neuropathy based on sudomotor dysfunction in Mexican patients with type 2 diabetes. *BMC Neurol.* 2019 May 31;19(1):109.
142. Lozeron P, Krarup C, Schmalbruch H. Regeneration of unmyelinated and myelinated sensory nerve fibres studied by a retrograde tracer method. *J Neurosci Methods.* 2004 Sep 30;138(1-2):225-32.
143. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis.* 2019 Apr 26;13(5):541-554.

11. SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA PRÁCE

11.1. Publikace, které jsou podkladem disertační práce

11.1.1. S IF

Wasserbauer M, Mala S, Stechova K, Hlava S, Cernikova P, Stovicek J, Drabek J, Broz J, Pichlerova D, Kucerova B, Liskova P, Kral J, Bartuskova L, Keil R. Dysfunction of peripheral somatic and autonomic nervous system in patients with severe forms of Crohn's disease on biological therapy with TNF α inhibitors-A single center study. PLoS One. 2023 Nov 15;18(11):e0294441. IF₂₀₂₂ = 3,7

Keil R, Wasserbauer M, Zádorová Z, Hajer J, Drastich P, Wohl P, Beneš M, Bojková M, Svoboda P, Konečný M, Falt P, Vaňásek T, Pešta M, Pešek F, Bouchner L, Koželuhová J, Novotný A, Bartůsková L, Špičák J. Clinical monitoring: infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol. 2016 Sep;51(9):1062-8. IF₂₀₁₆ = 2,199

Wasserbauer M, Hlava S, Drabek J, Stovicek J, Minarikova P, Nedbalova L, Drasar T, Zadorova Z, Dolina J, Konecny S, Kojecky V, Kozeluhova J, Cernikova P, Pichlerova D, Kucerova B, Coufal S, Keil R. Adalimumab biosimilars in the therapy of Crohn's disease and ulcerative colitis: Prospective multicentric clinical monitoring. PLoS One. 2022 Aug 8;17(8):e0271299. IF₂₀₂₂ = 3,7

Wasserbauer M, Hlava S, Trojanek M, Stovicek J, Milota T, Drabek J, Koptová P, Cupkova A, Pichlerová D, Kucerova B, Coufal S, Keil R. Efficacy and safety of SARS-CoV-2 vaccination in patients with inflammatory bowel disease on immunosuppressive and biological therapy: Prospective observational study. PLoS One. 2022 Sep 2;17(9):e0273612 IF₂₀₂₂ = 3,7

11.1.2. Posterová sdělení

Periferní nervový systém a jeho dysfunkce u pacientů s IBD. Wasserbauer M, Hlava Š, Šťovíček J, Ročková P, Keil R. Vědecká konference 2.LF UK, 1-2.10.2020

11.2. Publikace bez vztahu k tématu disertační práce

11.2.1. S IF

Keil R, Wasserbauer M, Zádorová Z, Kojecký V, Hlava Š, Šťoviček J, Chudý J, Roznětinská M, Drábek J, Kubišová N, Lochmannová J. Adherence, risk factors of non-adherence and patient's preferred treatment strategy of mesalazine in ulcerative colitis: multicentric observational study. *Scand J Gastroenterol.* 2018 Apr;53(4):459-465.

IF₂₀₁₈ = 2,629

Keil R, Koželuhová J, Dolina J, Hep A, Kroupa R, Kojecký V, Krejčí T, Havlín J, Hadačová I, Segethová J, Koptová P, Zádorová Z, Matouš J, Frýbová B, Chmátal P, Wasserbauer M, Šťoviček J, Bae M, Guven T, Zaeem M, Hlava Š. Acute portal vein thrombosis in noncirrhotic patients - different prognoses based on presence of inflammatory markers: a long-term multicenter retrospective analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2019 Nov;54(11):1379-1384. **IF₂₀₁₉ = 2,152**

Keil R, Drábek J, Lochmannová J, Šťoviček J, Koptová P, Wasserbauer M, Frýbová B, Šnajdauf J, Matouš J, Kotalová R, Rygl M, Hlava Š. ERCP in infants, children, and adolescents-Different roles of the methods in different age groups. *PLoS One.* 2019 Jan 17;14(1):e0210805. **IF₂₀₁₉ = 2,74**

Keil R, Hlava Š, Stanovský P, Ždímal V, Šťoviček J, Trojáněk M, Drábek J, Frýbová B, Petráček V, Wasserbauer M. Commonly available but highly effective protection against SARS-CoV-2 during gastrointestinal endoscopies. *PLoS One.* 2021 Jul 23;16(7):e0254979. **IF₂₀₂₂ = 3,752**

Kucerova B, Kovacova AS, Polivka N, Cejnarová K, Doucha M, Coufal S, Hlava S, Wasserbauer M, Dotlacil V, Kyncl M, Snajdauf J, Koucky V, Pohunek P, Rygl M. CT findings predicting lung resection in children with complicated community-acquired pneumonia. *Pediatr Surg Int.* 2022 Jan 29. **IF₂₀₂₂ = 1,8**

Romanová A, Lustigová M, Urbanová J, Keil R, Krollová P, Šťoviček J, Wasserbauer M, Hlava Š, Malinovská J, Drábek J, Brož J. Factors affecting participation in the colorectal cancer screening program: a cross-sectional population study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023 Oct;149(13):11135-11143. **IF₂₀₂₂ = 3,6**

11.2.2. BEZ IF

Wasserbauer M, Lochmannová J, Keil R. OVESCO klip jako řešení komplikace ERCP. Gastroenterologie a Hepatologie, 2014

Lochmannová J, Wasserbauer M, Keil R, et al. 20 let urgentního ERCP ve FN Motol. Gastroenterologie a Hepatologie, 2015

Horvatová M, Keil R, Chudý J, Wasserbauer M, et al. Stenóza tlustého střeva neobjasněné etiologie. Gastroenterologie a Hepatologie, 2016

Roznětinská M, Lochmannová J, Keil R, Wasserbauer M, et al. Krvácení do gastrointestinálního traktu – velké riziko pro geriatrické pacienty. Geriatrie a gerontologie. 2017, roč. 6, č. 4, s. 168-171.

Wasserbauer M. Osmotická diuretika v terapii zácpy. Practicus 6/2019.

11.2.3. Přednášková sdělení

Kazuistiky 2014 - Jak portální hypertenze hypertenzí nebyla, 9/2014, Praha

Kazuistiky 2015 - Život ohrožující komplikace ERCP a její urgentní řešení, 2/2015, Praha

Kazuistiky 2016 - Sutura rozpadu anastomózy systémem APOLLO, 2/2016, Praha

Kazuistiky 2017 - Vzácná příčina krvácení do GIT, 16.2.2017, Praha

Kazuistiky 2019 - Trestuhodná příčina sebepoškození GIT, 27.2.2019, Praha

Kazuistiky 2022 - „BUDIŽ SVĚTLO“, řekla biologická léčba, 22.2.2022, Praha

Kazuistiky 2023 - Vzácnější extraintestinální komplikace IBD, 21.2.2023, Praha

Konference Gastro-Revma-Derma - Onemocnění trávicího traktu při sportu a na cestách, 11.5.2019, Praha

Konference Gastro-Revma-Derma - Kazuistiky - „Co předchází správné diagnóze pacienta?“ - klinická praxe z pohledu gastroenterologa..., 9.10.2021, Praha

Pražské podzimní gastroenterologické dny 2022 - EFEKTIVITA a bezpečnost očkování proti SARS-CoV-2 u pacientů s IBD, 3.11.2022, Praha

Pražské podzimní gastroenterologické dny 2023 - EFTR kolon, 14.11.2023, Praha

15.vzdělávací a diskuzní gastroenterologické dny v Karlových Varech - Demyelinizační onemocnění centrální nervové soustavy u pacientů s Crohnovou chorobou, 29.11.2018, Karlovy Vary

XXXVII. Sjezd českých a slovenských alergologů a klinických imunologů 2020 - Biologická léčba u idiopatických střevních zánětů v klinické praxi, 9.10.2020, Praha

XXXIX. Sjezd českých a slovenských alergologů a klinických imunologů 2022 - Biologická léčba u idiopatických střevních zánětů 8.10.2022, Praha

Infekční komplikace imunosupresivní a biologické léčby - Imunosupresivní a Biologická léčba v gastroenterologii - 1.11.2022, Praha

Kongres Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP 2019 - Osmotická laxativa v terapii zácpy, 27.4.2019, Praha

11.2.4. Knihy

Diabetologie 2021, Milan Kvapil (ed.) – spoluautor

12. PŘÍLOHY

Příloha č.1 - Dotazník na přítomnost senzo-motorické neuropatie

1. Mate pocit zhoršení citlivosti rukou nebo nohou?
ANO (1bod) NE (2 body)
2. Měl jste někdy pocit pálivé bolesti nohou?
ANO (1bod) NE (2 body)
3. Mate pocit těžkých a slabých nohou?
ANO (1bod) NE (2 body)
4. Jsou Vaše nohy přecitlivěle na dotyk?
ANO (1bod) NE (2 body)
5. Měl jste někdy píchání nebo bodání v nohou?
ANO (1bod) NE (2 body)
6. Vnímáte bolestivě i dotyk příkrývky na pokožku?
ANO (1bod) NE (2 body)
7. Jste schopen určit místo bolesti?
ANO (1bod) NE (2 body)
8. Jste schopen při koupání rozlišit teplou a studenou vodu?
ANO (1bod) NE (2 body)
9. Řekl Vám již někdy lékař, že máte neuropatii?
ANO (1bod) NE (2 body)
10. Jsou Vaše příznaky horši v noci?
ANO (1bod) NE (2 body)
11. Máte na nohou tak suchou kůži, že vznikají praskliny?
ANO (1bod) NE (2 body)
12. Prodělal jste amputaci?
ANO (1bod) NE (2 body)

Přílohač.2 - Dotazník na přítomnost autonomní neuropatie

I. Kardiovaskulární systém:

1. Míváte bušení srdce?
2. Omdléváte nebo míváte točení hlavy po postavení?

II. Gastrointestinální systém:

1. Míváte pocit plnosti po jídle nebo potíže s polykáním, škytavky?
2. Míváte potíže s vyprazdňováním – průjmy nebo zácpy?
3. Neudržíte stolici?

III. Urogenitální systém:

1. Míváte potíže s udržením moče?
2. Míváte jiné potíže s močením?
3. Máte problémy v pohlavním životě (např. poruchy erekce)?

IV. Kůže:

1. Míváte návaly pocení po jídle nebo v noci?
2. Potíte se nápadně více na horní polovině těla?
3. Nepotíte se na dolních končetinách? (ano, nepotím)
4. Snášíte špatně horko a vyšší teploty?