

UNIVERZITA KARLOVA

2. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



**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

Martin Wasserbauer

Praha, 2024

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Fyziologie a patofyziologie člověka na Interní klinice 2.lékařské fakulty Univerzity Karlovy a FN Motol

Školitel: prof. MUDr. Radan Keil Ph.D., Interní klinika 2.LF UK a FNM

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady Fyziologie a patofyziologie člověka

dne v od hod.

Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:

prof. MUDr. Otomar Kittnar, MBA, Csc.; Fyziologický ústav 1.LF UK

Děkan fakulty: prof. MUDr. Marek Babjuk Csc.

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (tel. 224 435 836).

Abstrakt: Hlavním cílem naší práce bylo prokázat přítomnost periferní somatické a autonomní neuropatie u pacientů s těžkou Crohnovou chorobou (CD) na biologické léčbě anti-TNF α a nalézt rizikové faktory mající patofyziologickou souvislost s jejím rozvojem. Vyšetřovali jsme 30 neurologicky asymptomatických pacientů s těžkou CD 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 CD, délkou podávání biologické léčby, indexem tělesné hmotnosti a indexem aktivity CD. 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 hypoproteinémie v minulosti byla spojena 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 CD, dobu podávání biologické léčby a v minulosti přítomnou malnutrici) v patofyziologii rozvoje periferní somatické neuropatie u neurologicky asymptomatických pacientů s těžkou formou CD na biologické léčbě anti-TNF α .

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

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 (CD) on anti-TNF α biological therapy and to find risk factors pathophysiologically related to its development. We investigated 30 neurologically asymptomatic outpatients with severe CD 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 CD 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. Hypoproteinemia in the past 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 CD, 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 CD on anti-TNF α biological therapy.

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

OBSAH

1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY	9
2. HYPOTÉZY A CÍLE DISERTAČÍ PRÁCE	13
3. MATERIÁL A METODIKA	14
4. VÝSLEDKY	19
5. DISKUZE	27
6. ZÁVĚR	32
7. SOUHRN	34
8. SUMMARY	36
9. LITERATURA	38
10. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA	46

1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

1.1 Crohnova choroba

Crohnova choroba (CD), která se řadí mezi idiopatické střevní záněty (IBD), je chronické nevy léčitelné zánětlivé onemocnění charakterizované zánětlivým postižením gastrointestinálního traktu (GIT). Typickými znaky jsou zejména: transmurální postižení stěny střevní, segmentální postižení GIT a možnost postižení jakékoli části GIT. Prevalence i incidence CD stoupá a její výskyt vykazuje výraznou geografickou, socioekonomickou i věkovou variabilitu (Molodecky et al., 2012). IBD vykazují vyšší výskyt v ekonomicky vyspělých zemích, kde nejvíce postihují pacienty v mladém produktivním věku (Loftus et al., 2004). Etiopatogeneze CD není doposud známa, ale na základě současných poznatků se předpokládá, že rozhodujícími faktory v etiopatogenezi CD jsou u geneticky predisponovaného jedince změny složení střevního mikrobiomu spolu s vlivem environmentálních faktorů rezultující v abnormální slizniční imunitní reakci s poruchou bariérové funkce epitelu střeva (Torres et al., 2017). V rámci CD může docházet nejen k postižení GIT, ale i k široké škále extraintestinálních projevů. EIM jsou přítomny až u 35 % pacientů s CD (Harbord et al., 2016). Většina extraintestinálních projevů CD odráží aktivitu střevního onemocnění a jsou asociovány s těžší formou CD (Ott et al., 2013). U CD jsou přítomny tyto EIM: kloubní, kožní, oční, hepatobiliární a rovněž neurologické. Neurologické poruchy jako jedna skupina EIM u pacientů s CD mohou postihnout jak periferní nervový systém (PNS), tak i centrální nervový systém (CNS). Prevalence neurologických EIM je popisována u 3-39 % pacientů s IBD (Oliveira et al., 2018).

1.2 Periferní neuropatie (PN)

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

Epidemiologie: Skutečná prevalence PN u pacientů s IBD zůstává nejasná – frekvence se pohybuje v rozmezí 0 - 40 % (Bernstein et al., 2005).

Typy periferní neuropatie: Postižení PNS u CD rozlišujeme jako kraniální neuropatie (postižení některých hlavových nervů) a PN v užším slova smyslu (Ferro et al., 2021). Samotné PN dále rozdělujeme dle charakteru postižení nervových vláken na léze axonální a demyelinizační (Ferro et al., 2021).

Etiopatogeneze: Etiopatogeneze PN u CD není doposud objasněna, ale dle dostupných dat je zřejmé, že mohou hrát stěžejní roli zejména tyto patofyziologické mechanismy a faktory (García-Cabo et al., 2015; Spagnoli et al., 2018): imunitně podmíněné mechanismy (demyelinizační postižení neuronů humorálními a T-buňkami zprostředkovanými imunitními mechanismy, axonální postižení neuronů), deficiencie vitamínu a stopových prvků (zejména vitamínu B12 a folátu), interkurentní virové infekce a nežádoucí efekt farmakoterapie (metronidazol, sulfasalazin, BL preparáty ze skupiny anti-TNF α).

Klinický obraz: Nejčastějšími příznaky PN jsou: slabost končetin, parestézie a poruchy cití.

Diagnostika: Po pečlivém odebrání anamnézy s detailním popisem 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.

Terapie: V léčbě PN u pacientů s CD uplatňuje imunomodulační léčba (systémové kortikosteroidy či intravenózní imunoglobuliny).

1.3 Autonomní neuropatie (AN)

Osa mozek-střevo může ovlivnit samotnou patogenezi IBD pravděpodobně díky rozvoji morfologických a funkčních změn autonomního nervového systému (ANS) (Taylor et al., 2007). Zánětlivé postižení střevní stěny u CD může zásadním způsobem alterovat ANS trávicího traktu a ANS může následně hrát aktivní roli

v odpovědi organismu na chronický zánět, data jsou ovšem limitní (Taylor et al., 2007). 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 (Boissé et al., 2009, Hollander, 2003). Dle dostupných dat se zdá, že SYMP podporuje zánětlivou odpověď, zatímco PSYMP podporuje protizánětlivou odpověď (Taylor et al., 2007). 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 (Boyer et al., 2005; Schneider et al., 2001). Dysbalance SYMP a PSYMP skrze ENS může tedy dle dostupných dat modulovat zánětlivou reakci u pacientů s IBD.

Klinická manifestace dysfunkce ANS: 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: 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).

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 (Berntson et al., 1997; Metelka et al., 2014). Zlatým standardem je časová analýza HRV pomocí Ewingovy baterie testů (Opavský, 2002). Během těchto testů jsou sledovány změny vzdálenosti R-R intervalů při monitoraci srdeční aktivity. Mezi Ewingovy testy řadíme: test hlubokého dýchání (poměr I/E), Valsalvův manévr (VR) a ortostatickou zkoušku (poměr RRmax/RRmin). 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. 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 (Kamath et al., 1993).

1.3.3. Dysfunkce ANS u CD: Dostupná data nejsou ve svých závěrech zejména ve věci výskytu a závažnosti AN konzistentní. Tyto výsledky mohou souviset s rozdíly v metodách hodnocení AN, rozdílech v aktivitě onemocnění a s různými kritérii výběru pacientů. Dostupné studie uvádějí, že IBD mohou být spojeny se zvýšenou aktivitou ANS (Ganguli et al., 2007), sníženou aktivitou (Straub et al., 2002) ANS či z hlediska funkce ANS stav nelišící se od běžné populace (Topal et al., 2014). Mouzas et al. ve své práci prokázal u pacientů s IBD v remisi relativní predominanci PSYMP. Naopak práce Zawadka-Kunikowska et al. uvádí u pacientů s CD v klidu predominanci SYMP. 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 (Ohlsson et al., 2007). Ananthakrishnan et al. prokázali, že symptomatická forma AN u pacientů s IBD je spojena s nižší kvalitou života, četnějšími psychiatrickými komorbiditami a vyšší mírou nutnosti využívání zdravotní péče. V této studii bylo ženské pohlaví a podávání biologické léčby (BL) nezávisle asociováno s AN. Zvýšená četnost autonomní dysfunkce u pacientů na BL je pravděpodobně asociována se závažnější formou onemocnění a nutností vyšší míry eskalace terapie základního onemocnění. Studie Strauba et al. prokázala korelaci mezi systémovou zánětlivou reakcí a přítomností autonomní hyperreflexie u pacientů s vyšší aktivitou onemocnění (vyšším skóre CDAI).

Terapie dysfunkce ANS u CD: Terapie AN se v dnešní době opírá zejména o terapii základního střevního onemocnění a dále symptomatickou terapii (Hoover et al., 2017).

2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE DISERTAČNÍ PRÁCE

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.

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.

3. MATERIÁL A METODIKA

3.1 Soubor pacientů

Do studie byli zařazeni muži i ženy s CD starší 18 let užívající BL anti-TNF α (infliximab, adalimumab). Vylučovacími kritérii byly: diagnóza CD méně než 2 roky, BL méně než 6 měsíců, aktivní forma CD, závažná komplikace CD, psychiatrické onemocnění, současná (v posledních 6 měsících) a/nebo dlouhodobá (kumulativně delší než 1 rok) medikace Metronidazolem, komorbidity asociované s postižením PNS (diabetes mellitus, onemocnění štítné žlázy, alkoholismus, amyloidóza, nefropatie, kardiovaskulární onemocnění), syndrom krátkého střeva.

U pacientů, kteří splňovali vstupní kritéria pro zařazení do studie, byla sbírána tato data: věk, BMI, komorbidity, podrobnosti o CD (lokalizace, aktivita – CDAI, doba trvání, fistule, EIM, operace), informace o léčbě CD (mesalazin a/nebo azathioprin v medikaci, preparát anti-TNF α BL, dávka a interval BL, celková délka podávání BL, hladina preparátu, intenzifikace BL).

3.2 Laboratorní odběry

U všech pacientů byly provedeny tyto laboratorní odběry: krevní obraz, jaterní testy (ALP, AST, ALT, GGT), bilirubin, albumin, celková bílkovina, CRP, lipidogram, glykémie na lačno, glykovaný hemoglobin, parametry štítné žlázy, urea a kreatinin, paraprotein, vitaminy a stopové prvky (vápník, hořčík, fosfáty, zinek, selen, vit.B12, vit.E, vit.D, folát), imunologický panel (ANA, ASCA, ANCA, ENA, dsDNA, revmatoidní faktor, antiCCP, CIK PEG, IgA, IgM, IgG, IgD, IgE), antiTTG IgA

3.3 Klinické vyšetření periferní senzo-motorické nervové funkce

Klinické vyšetření periferní senzo-motorické nervové funkce bylo provedeno za pomoci těchto testů: vyšetření taktilního cití pomocí speciálního mikrofilamenta (hodnoceno na 6 různých bodech obou nohou), vyšetření vibračního cití pomocí graduované ladičky (3 po sobě jdoucí měření pro každou nohu zvlášť) a vyšetření percepce teploty pomocí zkumavky naplněné studenou či horkou vodou (nejméně

na 2 místech na každé noze). Každý pacient byl vstupně vyšetřen atestovaným neurologem k vyloučení event. jiné neurologické patologie.

3.4 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: režimová opatření (nalačno, bez kouření či kávy či 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)

- Typy testů: test hlubokého dýchání (poměr průměrné hodnoty srdeční frekvence v inspiriu a expiriu = poměr I / E), Valsalvův manévr (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), ortostatická zkouška (poměr nejdelšího k nejkratšímu úseku R-R po vertikalizaci = RRmax / RRmin), ortostatický pokles tlaku krve (patologický v případě snížení systolického tlaku 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 – patologie v 1–3. testu Ewingovy baterie a i ve 4. testu
- Výsledky testů pro jednotlivé pacienty byly aproximovány s věkem pacientů s použitím normativních údajů pro českou populaci dle Vlčkové.

B) Spektrální analýza variability srdeční frekvence

Vyšetření spektrální analýza variability srdeční frekvence se provádí v poloze leh-leh. Při vyšetření jsou hodnoceny v poloze leh, stoj a poté opět leh: LF power – spektrální výkon nízkofrekvenčního pásma, HF power – spektrální výkon vysokofrekvenčního pásma, TP – celkový spektrální výkon, LF/HF ratio – poměr spektrálního výkonu nízkofrekvenčního a vysokofrekvenčního pásma. Výsledky našich měření byly porovnány se standardy hodnot pro českou populaci dle práce Vlčkové v závislosti na pohlaví a věku.

3.5 Sudoscan

Sudoscan (Impeto Medical SAS) hodnotí funkci potních žláz (sudomotorickou funkci), které jsou inervovány PNS. 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 (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 (%).

3.6 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. Dotazník se skládá z 10 otázek, které odrážejí fyzický, sociální a emoční stav a obecnou pohodu pacienta. 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: 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: Dotazník se skládá z 12 otázek rozdělených do 4 skupin symptomů autonomní neuropatie – kardiovaskulární, gastrointestinální, urogenitální a kožní. V naší skupině pacientů byl dotazník hodnocen jako pozitivní, pokud byly přítomny příznaky 2 nebo více skupin symptomů autonomní neuropatie. Tento dotazník je dle doporučení České diabetologické společnosti doporučován pro diagnostiku diabetické autonomní neuropatie.

3.7 Další

Dále byl proveden index kotníkových tlaků (ankle-brachial index, ABI), aby se vyloučily patologie (zejména ischemická choroba dolních končetin), které by mohly ovlivnit výsledky měření. Výsledek je patologický při hodnotě $<0,9$.

3.8 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 proměnnými, tetrachorické korelační koeficienty byly použity pro korelaci mezi dvěma binárními proměnnými a biseriální korelační koeficienty byly použity pro korelaci mezi binárními a spojitými proměnnými. Ve všech třech typech korelací 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).

4. VÝSLEDKY

4.1 Demografická data

Do naší studie bylo zařazeno 30 pacientů (15 mužů a 15 žen) s CD na biologické terapii antiTNF α . Základní demografická data jsou uvedeny v tabulce níže.

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 BL	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]
EIM	Celkově, počet [%]	10 [33.3]
	Kloubní, počet [%]	9 [30.0]
	Oční, počet [%]	1 [3.3]
Chirurgický výkon v rámci CD v OA	Celkově, počet [%]	11 [36.7]
	Resekce tenk.střevo, počet [%]	6 [20.0]
	Ileocekální resekce, počet [%]	5 [16.7]
	Strikturoplastika, počet [%]	3 [10.0]
	Hemikolektomie l.dx, počet [%]	2 [6.7]
Konkomit. terapie CD	5-aminosalicyláty, počet [%]	10 [33.3]
	azathioprin, počet [%]	4 [13.3]

4.2 Laboratorní odběry

4.2.1. 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: diabetes mellitus (glykémie nalačno, glyk. hemoglobin), nefropatie (urea, kreatinin), hepatopatie (ALP, AST, ALT, GGT), onemocnění štítné žlázy (fT4, TSH), monoklonální gamapatie, celiakie (antiTTG IgA), systémové/autoimunitní onemocnění (imunologický panel vyhodnotil atestovaný klinický imunolog).

4.2.2. Mikronutrienty, vitaminy a stopové prvky

V hodnotách níže uvedených mikronutrientů, vitaminů a stopových prvků nebyla přítomna u žádného z pacientů zásadní patologie: vápník, fosfor, hořčík, zinek, selen, vitamin B12, vitamin D, folát.

4.2.3. C-reaktivní protein

Průměrná hodnota CRP byla 3,78 mg/l (SD 7,28). Hodnoty CRP byly normální (≤ 5 mg/l) u 22 (73,3 %) pacientů a patologické (> 5 mg/l) u 8 (26,7 %) pacientů. Byla prokázána mírná korelace patologických hodnot CRP s: výsledky dotazníku senzomotorické neuropatie ($r_s = 0,480$, $p = 0,007$) a výsledky vyšetření vibračního cití ($r_s = 0,519$, $p = 0,003$ pro levou nohu), ($r_s = 0,449$, $p = 0,013$ pro pravou nohu).

4.2.4. Markery nutričního stavu pacienta

Celková bílkovina: Průměrná hodnota aktuální celkové bílkoviny byla 70,7 g/l (SD 5,2). U 1 pacienta (3,3 %) byla v době provádění studie přítomna velmi mírná hypoproteinémie. Hypoproteinémie v období 6 měsíců před měřením byla přítomna u 7 (23,3 %) pacientů. Byla prokázána mírná korelace poklesu celkové bílkoviny 6 měsíců před měřením s patologickým výsledkem Sudoscan testu ($r_{tet} = 0,679$, $p = 0,026$). Hypoproteinémie v období posledních 3 letech před měřením byla přítomna u 9 (30,0 %) pacientů. Byla prokázána mírná korelace tohoto poklesu s patologickým výsledkem Sudoscanu ($r_{tet} = 0,681$, $p = 0,030$).

Albumin: U žádného pacienta nebyla v době měření hypoalbuminémie. Z důvodu minimálního počtu pacientů s poklesem albuminu v minulosti nebyly provedeny výše uvedené korelace jako v případě celkové bílkoviny.

4.3 Klinické vyšetření periferní senzo-motorické nervové funkce

4.3.1. Vyšetření taktilního čítí

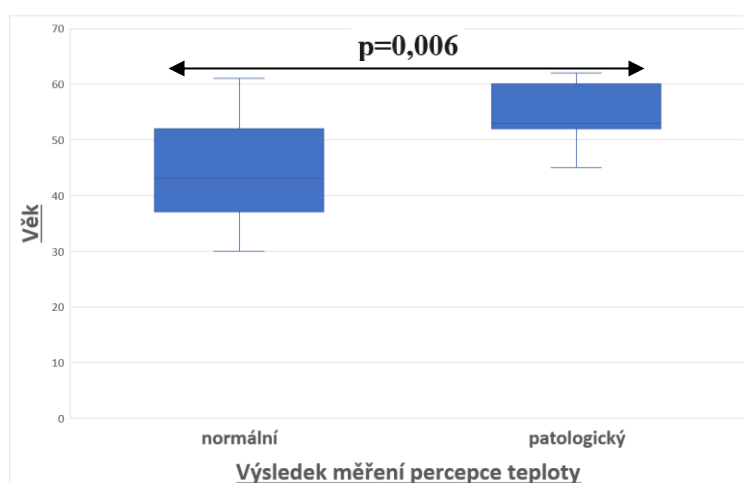
Vyšetření taktilního čítí bylo patologické u 8 (26,7 %) pacientů.

4.3.2. Vyšetření vibračního čítí

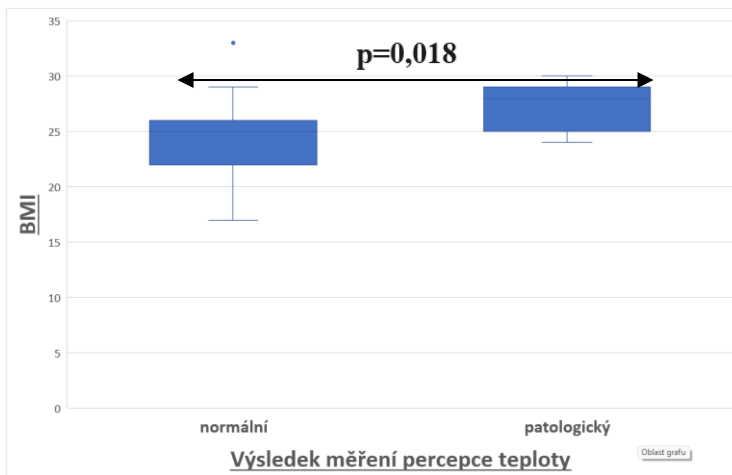
Vyšetření vibračního čítí bylo patologické u 1 (3,3 %) pacienta. Byla prokázána statisticky významná souvislost mezi výsledky tohoto měření a: věkem ($r_b = 0,828$, $p = 0,001$), dobou trvání CD ($r_b = 0,862$, $p = 0,002$), délkou podávání BL anti-TNF α ($r_b = 0,862$, $p < 0,001$), BMI ($r_b = 0,586$, $p = 0,006$) a CDAI ($r_b = -0,931$, $p < 0,001$).

4.3.3. Vyšetření percepce teploty

Vyšetření percepce teploty bylo patologické u 9 (30,0 %) pacientů (patologický výsledek vnímání chladu u 26,7 % pacientů a tepla u 20,0 % pacientů). Byla prokázána statisticky významná souvislost mezi výsledky měření percepce teploty a: věkem ($r_b = 0,661$, $p = 0,006$) a BMI ($r_b = 0,587$, $p = 0,018$).



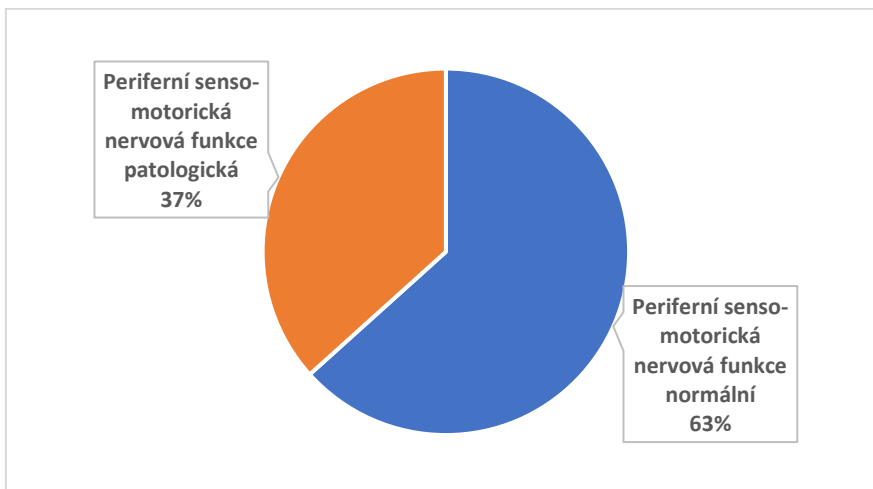
Graf 1 – Výsledek měření percepce teploty a věk pacientů.



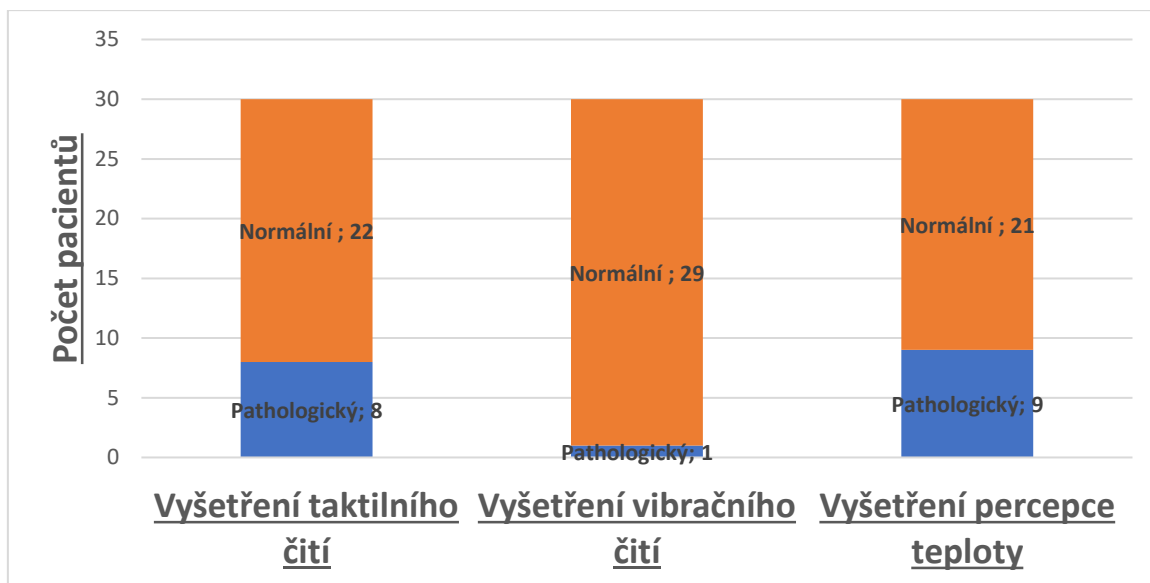
Graf 2 - Výsledek měření percepce teploty a BMI pacientů.

4.3.4. Celkové hodnocení

Periferní senzo-motorická nervová funkce byla celkově patologická u 11 pacientů (36,7 %).

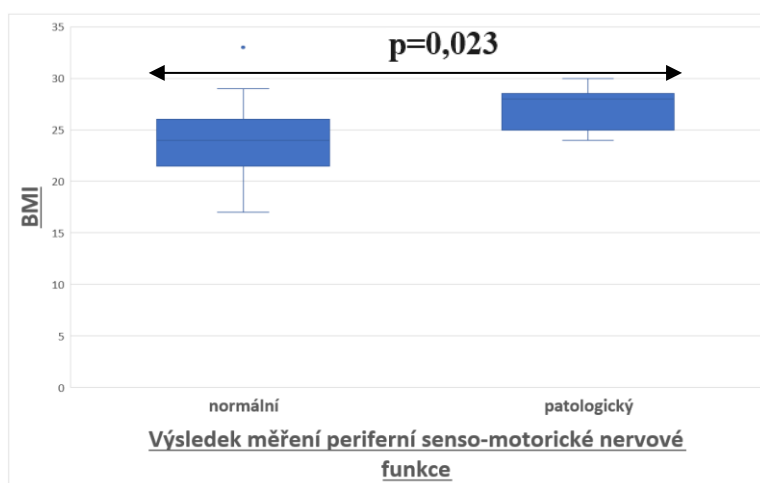


Graf 3 – Celkové hodnocení periferní senzo-motorické nervové funkce.



Graf 4 – Výsledky dílčích testů měření periferní senzo-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 5 – Výsledek měření periferní senzo-motorické nervové funkce a BMI.

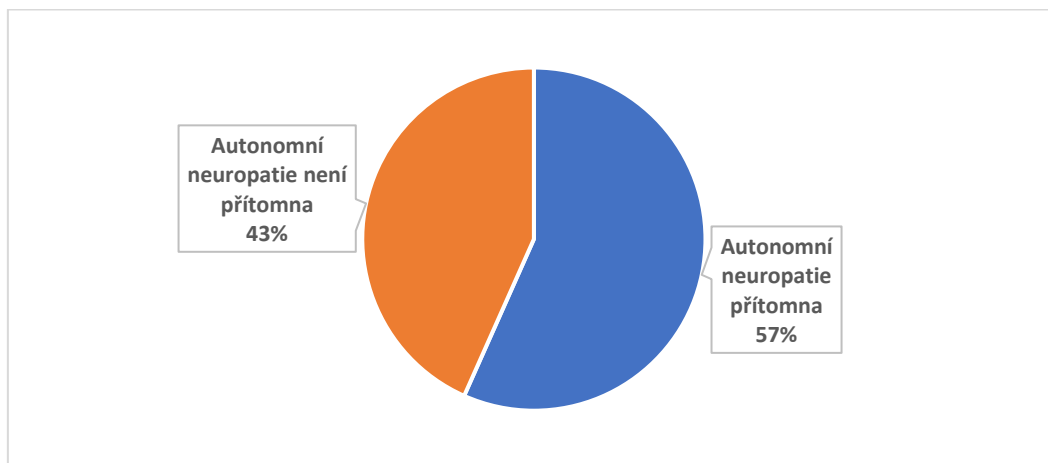
4.4 Vyšetření autonomní neuropatie

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

Výsledky jednotlivých typů měření: Test hlubokého dýchání (I/E poměr) byl patologický u 10 pacientů (33,3 %), Valsalvův manévr (VR) u 5 pacientů (16,7 %),

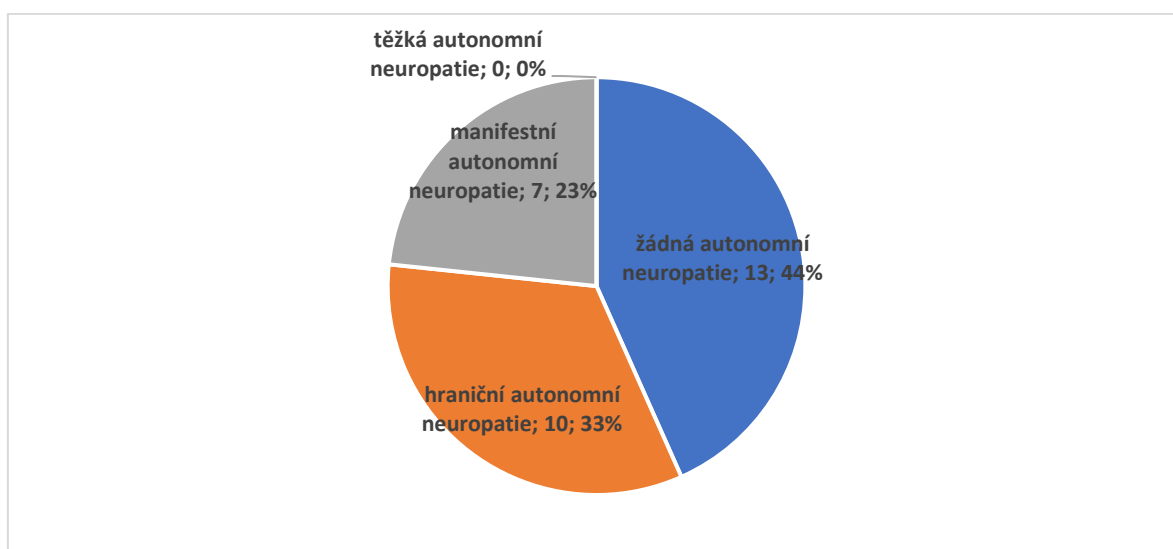
ortostatická zkouška (RRmax/RRmin poměr) u 9 pacientů (30,0 %) a ortostatický pokles tlaku krve u 0 pacientů (0,0 %).

Výsledky vyšetření AN sumárně, včetně klasifikace tíže tohoto postižení: Na základě výše uvedených výsledků byla AN přítomna u 17 (56,7 %) pacientů.



Graf 6 – Celkové hodnocení AN dle Ewingovy baterie testů u našich pacientů.

Závažnost přítomné autonomní neuropatie u našich pacientů byla klasifikována jako následující: žádná AN u 13 (43,3 %) pacientů, hraniční AN u 10 (33,3 %) pacientů, manifestní AN u 7 (23,3 %) pacientů a těžká AN u 0 (0,0 %) pacientů.



Graf 7 – Celkové hodnocení AN dle Ewingovy baterie testů u našich pacientů.

Výsledky vyšetření AN sumárně – korelace s rizikovými faktory: Nebyla prokázána statisticky významná souvislost mezi patologickými výsledky vyšetření autonomní

neuropatie (Ewingova baterie testů) a zkoumanými rizikovými faktory (věk, BMI, kouření, délka trvání CD a podávání BL, EIM, operací v OA, užíváním azathioprinu či mesalazinu, intenzifikace BL, hladina BL, CRP a CDAI).

4.4.2. Spektrální analýza variability srdeční frekvence

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.

Výsledky spektrální analýzy variability srdeční frekvence – korelace: Byla prokázána statisticky významná souvislost mezi celkovými výsledky měření spektrální analýzy variability srdeční frekvence a: délkou trvání CD ($r_b = 0,690$, $p = 0,003$). Souvislosti s ostatními zkoumanými rizikovými faktory (viz. výše) a výsledky Ewingovou baterií testů nebyly statisticky prokázány.

4.5 Sudoscan

Patologický výsledek Sudoscanu byl v naší skupině pacientů přítomen u 10 (33,3 %) 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 ($r_{tet} = 0,601$, $p = 0,045$). Souvislosti s ostatními zkoumanými rizikovými faktory (viz. výše) a výsledky měření periferní neuropatie nebyly statisticky prokázány.

4.6 Dotazníky

4.6.1. Dotazník kvality života –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.

4.6.2. Dotazník periferní senzo-motorické neuropatie

Dotazník periferní senzo-motorické neuropatie byl pozitivní u 1 (3,3 %) pacienta z naší skupiny. Byly prokázány slabé asociace mezi: dotazníkem senzo-motorické neuropatie a výsledky vyšetření Sudoscan ($r_{\text{tet}} = 0,270$, $p = 0,004$) a dotazníkem senzo-motorické neuropatie a klinického vyšetření některých dílčích testů při testování senzomotorické nervové funkce (vyšetření taktilního čítí: $r_{\text{tet}} = 0,196$, $p = 0,039$, vyšetření percepce teploty: $r_{\text{tet}} = 0,114$, $p = 0,022$).

4.6.3. Dotazník autonomní neuropatie

Dotazník autonomní neuropatie byl pozitivní u 18 (60 %) pacientů z naší studijní skupiny. Nejčastějšími příznaky autonomní neuropatie byly: palpitace u 14 (46,7 %) pacientů, vertigo po vertikalizaci u (46,7 %) 14 pacientů, poruchy pocení 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 a sexuální problémy u 5 (16,7 %) pacientů. Výsledky dotazníku autonomní neuropatie nebyly statisticky významně asociovány s výsledky Sudoscanu ani autonomní neuropatie.

5. DISKUZE

5.1 Laboratorní odběry

U naší skupiny pacientů byla prokázána souvislost mezi patologickými hodnotami CRP a dílčím testem (vibrační čítí) vyšetření periferní senzo-motorické nervové funkce, což poukazuje ve svém důsledku na roli systémové zánětlivé reakce v etiopatogenezi periferní senzo-motorické neuropatie (PSMN) u pacientů s CD. Naše měření založená na aktuálním CRP mohou význam systémové zánětlivé reakce v patofyziologii periferní neuropatie (PN) podhodnocovat. Vzhledem k závažné formě základního onemocnění byla jistě systémová zánětlivá reakce v minulosti výrazně akcentována a mohla sehrát nezanedbatelnou patofyziologickou roli při rozvoji PSMN. Časná a efektivní léčba CD může hrát zásadní roli v prevenci rozvoje PSMN. O patofyziologické roli systémové zánětlivé reakce (jejímž markerem je CRP) při rozvoji PN jsou k dispozici data z diabetologie (Baum et al., 2021).

Malnutrice je u pacientů s CD častou a závažnou komplikací a v době diagnózy je přítomna až u 75 % pacientů (Scaldaferri et al., 2017). Shoda hodnot celkové bílkoviny s výsledky měření periferní neuropatie byla u našich pacientů následující: ve 40 % s výsledky Ewingovy baterie testů (EBT), v 60 % s výsledky měření PSMN a v 76,7 % s výsledky Sudoscanu. Statisticky významná souvislost byla prokázána pouze v případě korelace s výsledky Sudoscanu. Výsledky mohly být jistě ovlivněny absencí dat o závažnosti a délce trvání malnutrice před a v době stanovení diagnózy a v časných stádiích CD, které byly vzhledem k četnosti malnutrice v časných stádiích onemocnění jistě přítomny (Scaldaferri et al., 2017). Malnutrice hraje významnou patogenetickou roli při rozvoji PN u pacientů s IBD (Harbord et al., 2016) a i dle našich výsledků je malnutrice jedním z hlavních faktorů, které se mohou podílet na vzniku PN u pacientů s CD. Rovněž i nedostatek mikronutrientů (zejména vitamínu B12 a folátu) sekundárně při malabsorpčním syndromu byl prokázán jako možný faktor v etiopatogenezi PN u CD (García-Cabo et al., 2016). Přestože v naší skupině pacientů nebyla v době měření zjištěna významná deplece

mikronutrientů, je pravděpodobné, že vzhledem k závažné formě CD u našich pacientů byl jejich nedostatek v určité míře a po určitou dobu v minulosti přítomen a mohl sehrát nezanedbatelnou patofyziologickou roli při rozvoji PN. Včasná diagnostika, terapie, a ještě lépe prevence malnutrice by mohla být zásadním krokem k minimalizaci následků (včetně rozvoje PN) malnutrice.

5.2 Klinické vyšetření periferní senzo-motorické nervové funkce

PSMN se na základě našich měření vyskytovala u více než třetiny našich pacientů s CD. I přes v dostupné literatuře existující pouze limitní údaje o výskytu PN u neurologicky asymptomatických pacientů s CD, koreluje výskyt PN z naší studie s dostupnými i když poněkud limitními daty (Figuroa et al., 2013).

Rovněž i v problematice rizikových faktorů PN u pacientů s IBD jsou v současnosti k dispozici pouze limitní data. Rizikové faktory rozvoje PSMN asociovaných s CD či její léčbou byly identifikovány na základě našich měření (u některých dílčích testů) 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 PSMN a dokazuje souvislost mechanismů přítomných v rámci patofyziologických dějů při CD (porucha bariérové funkce střeva, poruchy regulace imunitní reakce, poruchy adaptivní imunity a další) 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 PN narůstá s délkou trvání onemocnění (Figuroa et al., 2013). S těmito závěry koreluje i další prokázaný rizikový faktor rozvoje PSMN, a to CDAI. CDAI řadíme mezi nejčastěji užívané skórovací systémy používané k měření klinické aktivity CD (Harvey et al., 1980). Na rozvoj PSMN 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 uváděna absence korelace rozvoje PN s aktivitou základního střevního onemocnění. V neposlední řadě by relativně vysoký výskyt PSMN v našem souboru pacientů mohl být způsoben i dalším prokázaným rizikovým faktorem, a to délkou užívání

anti-TNF α biologické léčby. Tento fakt je v korelaci s dostupnými studiemi o roli anti-TNF α biologické terapie v etiopatogenezi PN u CD (Deepak et al., 2013). Patofyziologická souvislost rozvoje PSMN s podáváním jiných farmak v rámci léčby základního onemocnění (5-ASA, azathioprin) nebyla v naší studii prokázána.

5.3 Vyšetření autonomní neuropatie

Na základě výsledků měření byla autonomní neuropatie (AN) testovaná pomocí Ewingovy baterie testů přítomna u více než poloviny pacientů, přičemž hraniční AN byla přítomna u 58,8 % pacientů, manifestní u 41,2 % pacientů a těžká neprokázána u žádného z pacientů. Výsledky našich měření v porovnání s dostupnými, i když značně limitními, daty prokazují výskyt AN u asymptomatických pacientů s CD v mnohem častější frekvenci. Problematika AN u asymptomatických pacientů s CD je velmi pravděpodobně v běžné klinické praxi poddiagnostikována (Straub et al., 2002). Příznaky AN související s gastrointestinálním traktem mohou navíc imitovat symptomy vyšší aktivity CD a mohou rezultovat i v další (potencionálně zbytečné) diagnosticko-terapeutické kroky. Ananthakrishnan et al. ve své práci prokázali, že podávání biologické léčby je spojeno s výskytem AN, a že zvýšená frekvence autonomní dysfunkce u pacientů na biologické léčbě pravděpodobně souvisí s těžší formou onemocnění. Tyto údaje jsou v souladu s relativně vysokou frekvencí AN v naší skupině pacientů, která je charakterizovaná těžkou formou CD na biologické léčbě. Podrobná analýza našich výsledků neidentifikovala statisticky významný rizikový faktor asociovaný se vznikem AN na základě Ewingovy baterie testů.

Spektrální analýza variability srdeční frekvence byla u našich pacientů patologická pouze u 1 pacienta, ale Ewingova baterie testů u 17 pacientů. Ewingova baterie testů vychází z našich výše uvedených výsledků ale zejména dle dostupných dat jako zlatý standard klinického testování AN (Fisher et al., 2017). Na základě našich výsledků byla Ewingova baterie testů sensitivnější v diagnostice AN. Jediný pacient s patologickým výsledkem spektrální analýzy variability srdeční frekvence měl rovněž přítomnou manifestní formu AN 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 AN.

5.4 Sudoscan

Tato studie je dle dostupných dat první, která hodnotí úlohu Sudoscanu v diagnostice PN u pacientů s IBD. Úloha Sudoscanu spočívá v diagnostice PN (zejména autonomní složky) a rovněž sudomotorické funkce. Byla prokázána signifikantní korelace Sudoscanu s hustotou nervových vláken potních žláz v kožních biopsiích (Novak et al., 2016), konvenčními technikami hodnocení nervového vedení a elektromyografií (Chae et al., 2017) a s přítomností AN (Xu et al., 2017). Patologický výsledek Sudoscanu, a tedy i přítomnost sudomotorické dysfunkce periferního nervového systému byla prokázána u třetiny pacientů. Výsledek Sudoscanu se shodoval s výsledky měření AN pomocí Ewingovy baterie testů u 15 (50 %) pacientů a pomocí spektrální analýzy variability srdeční frekvence u 13 (43,3 %) pacientů a s výsledky měření PSMN 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).

5.5 Dotazníky

Dotazník periferní senzo-motorické neuropatie (primárně užívaný k detekci diabetické PSMN) koreloval u našich pacientů s výsledky Sudoscanu a s některými dílčími testy klinického vyšetření periferních senzo-motorických funkcí (vyšetření taktilního cití a percepce teploty). Na základě výše uvedených údajů by tento dotazník mohl být využíván v běžné klinické praxi jako screeningová metoda PSMN u všech pacientů s CD a na jeho základě poté eventuálně indikovat další dovyšetření.

Dotazník autonomní neuropatie (opět primárně užívaný k detekci diabetické AN) byl pozitivní u 60 % pacientů této studie – ve 43,3 % případů byl výsledek shodný s výsledky měření AN 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 v běžné klinické praxi jako screeningovou metodu AN u pacientů s CD. Citlivost tohoto dotazníku (nebo jeho budoucích modifikací) k detekci AN u pacientů s IBD bude třeba znovu posoudit v dalších studiích.

5.6 Další

Relativně vysoký výskyt PSMN a AN v této studii mohl být ovlivněn spektrem námi zařazených pacientů. Všichni naši pacienti s CD byli léčeni biologickou léčbou inhibitory TNF α . Obecně jsou k biologické léčbě v České republice v souladu s platnými doporučenými postupy indikováni pacienti se závažnou formou CD. Z výše uvedeného vyplývá, že spektrum našich pacientů tvořila skupina pacientů s těžkou formou CD s možnými patofyziologickými důsledky tohoto těžkého chronického zánětlivého onemocnění, jak dokládají i některé naše výše uvedené závěry. Zároveň všechny extraintestinální manifestace CD, včetně těch neurologických, jsou obvykle spojeny s těžší formou onemocnění (Ott et al., 2013). 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 tuto 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 PN.

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

6. ZÁVĚRY

1. Prokázali jsme vysokou prevalenci periferní senzo-motorické neuropatie (36,7 % pacientů) a zejména periferní autonomní neuropatie (56,7 % pacientů) u neurologicky asymptomatických pacientů s těžkou formou Crohnovy choroby na biologické léčbě preparáty anti-TNF α .
2. 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. 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. Neprokázali jsme signifikantní vazbu výše uvedených faktorů s výsledky měření periferní autonomní neuropatie.
3. Prokázali jsme signifikantní vazbu mezi délkou podávání biologické léčby preparáty anti-TNF α s dílčím testem klinického vyšetření periferní senzomotorické nervové funkce. Biologická léčba preparáty anti-TNF α může hrát patofyziologickou roli v rozvoji periferní senzo-motorické neuropatie u pacientů s Crohnovou chorobou. Neprokázali jsme signifikantní vazbu tohoto faktoru s výsledky měření periferní autonomní neuropatie.
4. Prokázali jsme signifikantní korelaci poklesu celkové bílkoviny v séru pacienta pod fyziologickou hranici v minulosti (6 měsíců a 3 roky před naším měřením) s patologickým výsledkem 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. 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.

5. Neproukázali jsme statisticky signifikantní korelaci výsledků měření Sudoscanu s výsledky měření ostatních testů periferní senzo-motorické ani autonomní neuropatie. 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.
6. Prokázali jsme signifikantní korelaci dotazníku periferní senzo-motorické neuropatie s některými dílčími testy klinického vyšetření periferní senzomotorické nervové funkce a s výsledky Sudoscanu. Na základě výše uvedených údajů se tento dotazník jeví jako vhodná screeningová metoda detekce periferní senzo-motorické neuropatie u všech pacientů s Crohnovou chorobou. Neproukázali jsme signifikantní korelaci dotazníku periferní autonomní neuropatie s výsledky klinického vyšetření periferní autonomní neuropatie. 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.

7. SOUHRN

Crohnova choroba může být spojena s celým spektrem nejrůznějších 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.

8. 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.

9. 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, Grootcholten 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, Quaia 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. Scaldaferrri 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. Garcia-Cabo C, Moris G. Peripheral neuropathy: an underreported neurologic manifestation of inflammatory bowel disease, *Eur. J. Int. Med.* 26 (7) (2015) 468–475.
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, Ekinci N, Akpinar 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, Kłopotcka 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.

10. SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA PRÁCE

10.1. Původní vědecké práce, které jsou podkladem disertace

10.1.1. 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**

10.1.2. 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

10.2. Původní vědecké práce, které nejsou podkladem disertace

11.2.1. S IF

Keil R, Wasserbauer M, Zádorová Z, Kojecký V, Hlava Š, Šťovíček 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, Koječký 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, Trojánek 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 - Vzácna 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

