

VYUŽITÍ SHEAR WAVES ELASTOGRAFIE K DIAGNOSTICE ZMĚN OKOHYBNÝCH SVALŮ U PACIENTŮ S ENDOKRINNÍ ORBITOPATIÍ

SOUHRN

Úvod: Shear waves elastografie (SWE) je zobrazovací modalita využívající předností ultrazvuku ke zjištění rozdílu v mechanické tuhosti (elasticitě) tkání. Napříč medicínskými obory SWE nachází uplatnění v diagnostických postupech v hepatologii, urologii a onkologii. Na poli oftalmologie byly publikovány práce o možnostech využití SWE k hodnocení mechanických vlastností rohovky, biomechanických vlastností peripapilární oblasti u pacientů s glaukomem a také studie prokazující bezpečnost techniky stran mechanických účinků ultrazvuku.

Cílem této práce je pojednání o SWE a možnostech jejího využití při vyšetřování pacientů s endokrinní orbitopatií (EO). Praktická část práce je věnována stanovení průměrné hodnoty elasticity přímých okohybných svalů zdravé populace, stanovení hodnoty elasticity okohybných svalů u pacientů s EO, a to ve stádiu edému a ve stádiu fibrotických změn. V práci jsou rovněž srovnány výsledky měření tloušťky přímých okohybných svalů pomocí ultrazvukového elastografu a metodou konvenčního ultrazvukového vyšetření.

Metody: Do hodnoceného souboru bylo zařazeno 60 očí 30 nemocných s EO. Soubor pacientů s EO byl porovnáván se zdravou populací (20 osob, 40 očí). Všichni testovaní byli vyšetřeni na elastografickém ultrazvukovém systému Aixplorer firmy SuperSonic, za standardních podmínek a vždy stejným uživatelem. Měření byla prováděna opakovaně, za účelem redukce chyby měření. Získané hodnoty elasticity okohybných svalů pro obě testované skupiny byly srovnány s fyziologickou hodnotou elasticity z kontrolní skupiny. Šíře okohybných svalů byly měřeny na téže přístroji a srovnány s hodnotami získanými pomocí klasického ultrazvukového vyšetření.

Výsledky: Elasticita okohybných svalů zdravé populace zjištěná pomocí SWE je u horního přímého svalu (musculus rectus superior - MRS) $19,7 \pm 3,2$ kPa, u vnitřního přímého svalu (musculus rectus medialis - MRM) $20,5 \pm 3,6$ kPa, u dolního přímého svalu (musculus rectus inferior - MRI) $20,4 \pm 3,1$ kPa a u zevního přímého svalu (musculus rectus temporalis - MRT) $20,2 \pm 1,7$ kPa. Analýza rozptylu ukázala, že hodnoty elasticity pro jednotlivé svaly se statisticky neliší ($p > 0,05$), výsledná hodnota elasticity okohybných svalů zdravé populace je tedy $20,3 \pm 3,0$ kPa. U testované skupiny EO ve stádiu edému byl medián elasticity $18,4 \pm 3,2$ kPa, u skupiny EO ve stádiu fibrózy potom $34,6 \pm 7,5$ kPa. V obou případech se jedná o statisticky významné rozdíly ($p < 0,05$). Výsledky měření tloušťky okohybných svalů získané metodou SWE jsou v porovnání s výsledky získanými pomocí klasického ultrazvukového měření přesnější.

Závěr: Výsledky práce ukazují možnost použití SWE při diagnostice EO, kde elasticita okohybného svalu koreluje se stupněm poškození jak ve fázi edému a zánětlivé infiltrace, tak ve stádiu fibrózy. Zařazení metody do diagnostických postupů by usnadnilo a zpřesnilo vyšetření pacientů s EO. Metoda by se mohla stát alternativou k vyšetření magnetickou rezonancí, které je časově i finančně náročnější.

Klíčová slova: endokrinní orbitopatie, thyroid associated orbitopathy, ultrazvuk, elastografie, shear-wave, oftalmologie, okohybné svaly

Zemanová M.

Oční klinika FN a LF MU, Brno
přednosta prof. MUDr. Eva Vlková,
CSc.

Autorka práce prohlašuje, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmu a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou.



MUDr. Markéta Zemanová, Ph.D.
Oční klinika FN a LF MU Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: Zemanova.Marketa@fnbrno.cz

Do redakce doručeno dne: 23. 7. 2018
Do tisku přijato dne: 4. 2. 2019

SUMMARY

USAGE OF SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY FOR DIAGNOSIS OF CHANGES OF OCULOMOTOR MUSCLES IN ENDOCRINE ORBITOPATHY

Background: Shear wave elastography (SWE) is an imaging modality using advantage of ultrasound to detect differences of elastic properties (mechanical rigidity) of tissues. SWE increasingly develops across medical specialities and is already used in hematology, urology and oncology. In the field of ophthalmology using SWE to evaluate corneal mechanical properties, peripapillary biomechanical qualities in glaucoma patients several papers were published. Also SWE ultrasound mechanical specificity safety studies were published.

Aim of this work is to review SWE technique and its potential using during examination in patients with endocrine orbitopathy (EO). In practical part of this work is evaluated the elasticity of oculomotor rectus muscles in healthy population, in patients with EO in early stage of disease (oculomotor muscles oedema) and in patients with EO in terminal stage of this disease (oculomotor muscles fibrosis) is determinate. Also possibility of using SWE (in comparison with standard ultrasound examination) for measuring thickness of oculomotor muscles is evaluated.

Methods: There were 60 eyes in 30 patients with EO examined and the elasticity of oculomotor muscles was determined. Results were compared with values of elasticity in 40 eyes in healthy population of 20 people. All measurements were performed with ultrasonic system Aixplorer of SuperSonic manufacturer in standardized terms and been undertaken by the same performer. Each value was measured several times to reduce measurement errors.

Results: Oculomotor rectus muscle elasticity values in healthy population measured by using SWE were as follows: musculus rectus superior (MRS) 19.7 ± 3.2 kPa, musculus rectus medialis (MRM) 20.5 ± 3.6 kPa, musculus rectus inferior (MRI) 20.4 ± 3.1 kPa and musculus rectus temporalis (MRT) 20.2 ± 1.7 kPa. As statistical analysis shows, there is no significant difference between muscles (ANOVA test $p > 0.05$); overall elasticity of oculomotor muscles in healthy population is 20.3 ± 3.0 kPa. Elasticity of muscles in group of EO patients in oedema stage and EO patients in fibrosis stage is 18.4 ± 3.2 kPa and 34.6 ± 7.5 kPa respectively. Both values show statistical significance in the comparison with healthy population ($p < 0.05$).

Conclusion: This work result shows SWE as an EO diagnostic possibility. Elasticity of oculomotor muscles correlates with stages of the disease. Higher elasticity in oedema stage and higher stiffness in fibrosis stage. By involving and including into diagnostic algorithm, SWE could help with EO patient's examination, offer chance to confirm more accurately the diagnosis and in some cases might even replace magnetic resonance (MRI), which is more expensive and time consuming method.

Key words: endocrine orbitopathy, thyroid associated orbitopathy, ultrasound, elastography, shear-wave, ophthalmology, extraocular muscles

Čes. a slov. Oftal., 75, 2019, No.1, p. 14–24

ÚVOD

Tato práce se zabývá zkoumáním možného přínosu diagnostické zobrazovací metody shear waves elastografie (SWE) v diagnostice změn okohybných svalů u pacientů s endokrinní orbitopatií (EO). Ačkoliv se SWE čím dál častěji využívá v diagnostice napříč medicínskými obory, publikované práce o jejím využití v oftalmologii se zabývají zejména hodnocením vlastností rohovky, případně peripapilárních struktur u pacientů s glaukomem. Tato práce demonstuje výsledky hodnocení okohybných sva-

lů metodou SWE, která doposud zatím nebyla nikde jinde v České republice při vyšetření orbity využita.

Endokrinní orbitopatie (EO) je chronické onemocnění všech orbitálních struktur (zevní oční svaly, periorbitální tuková a pojivová tkáň, orbitální septum a slzná žláza) charakterizované zánětem v parabulbárním a retrobulbárním prostoru se sekundárním postižením oka. EO je asociovaná s tyreopatiemi, nejčastěji (až u 90 % pacientů) s autoimunitní Graves-Basedowovou (G-B) tyreotoxikózou. Při EO dochází ke zvětšení objemu tkání orbity,

k protruzi bulbů (exoftalmu), zhoršení venózního návratu s projevy kongesce na předním očním segmentu, ke změně elastických vlastností okohybných svalů a sekundárně k rozvoji diplopie. U závažných případů se může vyvinout expoziční keratopatie, rohovkové vředy a útlak optického nervu (neuropatie) [11]. V současné době se EO dle její závažnosti rozděluje na formu lehkou, střední a těžkou dle Bartalena a kol. z roku 2008 [2]. Klinická aktivita onemocnění se hodnotí podle skóre klinické aktivity (Clinical Activity Score – CAS), který určuje stupeň probíhajícího zánětlivého procesu [11,12,24]. Průběh EO je charakterizován několika fázemi. EO začíná úvodní fází aktivity, během které se onemocnění manifestuje a progresivně se zhoršují klinické známky onemocnění. Následuje fáze plateau s postupnou stabilizací, která může trvat i řadu let. V této fázi nepozorujeme další zhoršování stavu, někdy dokonce dojde i k mírnému zlepšení. V terminální fázi dochází ke spontánnímu zlepšení a aktivita onemocnění zcela vyhasíná. Klinický obraz EO je velmi rozmanitý a pestrý. Mezi příznaky EO patří příznaky víčkové (retrakce víček, preseptální edémy víček), spojivkové (injekce a chemóza spojivek, syndrom suchého oka) a orbitální (exoftalmus, okohybné poruchy, neuropatie optiku, sekundární glaukom). Léčba EO by měla směřovat ke snížení objemu a tlaku v orbitě. Terapeutickými možnostmi jsou opatření režimová (nekouření), lokální lubrikační terapie, farmakologická léčba (léčba poruch štítné žlázy úpravou do eufunkce, glukokortikoidy, imunosupresiva), léčba chirurgická (dekomprese očníce, plastiky okohybných svalů a víček, strumektomie) a radioterapie (ozáření orbit, terapie radiojodem po totální tyreoidektomii) [11].

Změny okohybných svalů a orbitálních struktur u EO standardně diagnostikujeme zobrazovacími metodami jakými jsou ultrasonografie, magnetická rezonance (MRI) nebo výpočetní tomografie (CT). Zobrazovací metody nám verifikují stupeň postižení okohybných svalů, určí fázi onemocnění a v neposlední řadě nám pomáhají sledovat efekt terapie [12,24].

Tématem práce je hodnocení elasticity okohybných svalů (která se během trvání EO mění) pomocí modalit SWE.

Shear-wave elastografie (SWE): SWE je ultrazvukovým konceptem, který zobrazuje elastické vlastnosti tkání, zvyšuje specifitu ultrazvukového vyšetření a tím zlepšuje diagnostickou jistotu. Metoda je založena na automatickém generování přechodné příčné vlny (shear waves). SWE je schopna velmi přesně lokalizovat a zobrazovat elasticitu malých lézí s milimetrovým rozlišením. Poskytuje kvantitativní informace (hodnoty v kPa) o elasticitě lidských tkání skenovaných v reálném čase. Opírá se o fakt, že změna mechanických vlastností tkáně (především změna tuhosti) je často odrazem patologických procesů. Mezi klinické benefity SWE patří velmi vysoká reprodukovatelnost díky akvizici SWE map, vysoká spolehlivost měření velikosti a elasticity lézí a vysoká senzitivita i specifita ve srovnání s konvenčními ultrasonografickými vyšetřeními. Nevýhodou SWE je zejména větší technologická náročnost a vyšší cena ve srovnání se standardním ultrazvukovým

(UZ) vyšetřením [3,10,29]. Výstupem SWE je ultrazvukový obraz B-mode překrytý barevně kódovanou mapou, kdy každému bodu tkáně je přiřazena barva, která kóduje jeho elastické vlastnosti. Barevné kódování obrazu je ve škále červené až modré, kdy tužší tkáně jsou vykresleny teplými odstíny (červeně, žlutě) a měkké tkáně studenými barvami (modře, fialově) [16,29].

Inspirací pro práci byla studie řeckých autorů z roku 2010 [6] srovnávající elastografické obrazy horizontálních okohybných svalů a jejich rozdílnou elasticitu v primárním postavení a v krajních pohledových směrech. V době započetí tohoto výzkumu se jednalo o jedinou publikovanou práci, která se zabývala elasticitou okohybných svalů. Fakt, že během trvání EO se právě elasticita okohybných svalů mění, pomohl realizovat tento výzkum.

CÍLE PRÁCE

Zjištění průměrné hodnoty elasticity přímých okohybných svalů zdravé populace.

Vyhodnocení elasticity přímých okohybných svalů v iniciační fázi EO ve stadiu zánětlivé infiltrace a edému svalů.

Vyhodnocení elasticity přímých okohybných svalů v terminální fázi EO s fibrózou svalů.

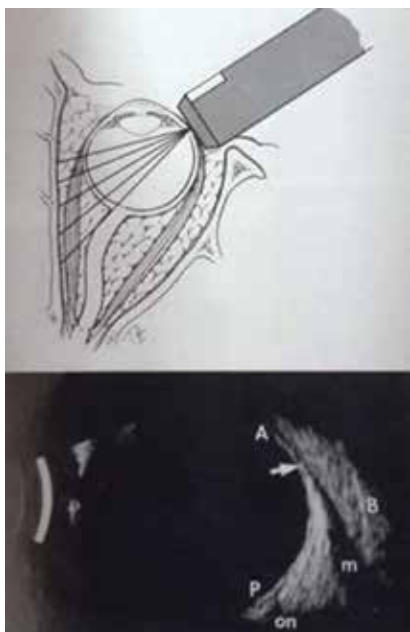
Srovnání modalit SWE a standardního ultrazvukového (UZ) vyšetření při měření šíře přímých okohybných svalů.

SOUBOR A METODIKA

Do hodnoceného souboru bylo zařazeno celkem 50 testovaných (100 orbit), kteří byli vyšetřeni na elastografickém ultrazvukovém systému Aixplorer firmy SuperSonic (obrázek 1) [16] na Interní gastroenterologické klinice



Obrázek 1. Supersonic Image Aixplorer



Obrázek 2. Longitudinální ultrazvukový obraz vnitřního přímého svalu

(IGEK) ve Fakultní nemocnici (FN) Brno, za standardních podmínek a vždy stejným uživatelem. Měření byla prováděna opakovaně, za účelem redukce chyby měření. U všech testovaných se používala metoda transpalpebrálního vyšetření (přes zavřená víčka) v longitudinálním obrazu (obrázek 2), kdy je sonda kolmo k rohovkovému limbu, značka sondy směrem k rohovce [14]. Při této metodě vyšetření je jednotlivý přímý okohybný sval zobrazen ve své délce od ekvátoru po svalový konus (předozadní řez oční), sonda přiložena vždy kontralaterálně k vyšetřovanému sval. U všech testovaných byly vyšetřovány všechny čtyři přímé okohybné svaly obou očí. Vyšetření bylo prováděno lineární konvexní sondou SuperMicroConvex 12-3 (obrázek 3) [16]. Elasticita okohybných svalů byla měřena mimo oblast úponu, kde je fyziologicky vyšší echogenita, aby nedošlo ke špatné interpretaci výsledků. Jednotlivé okohybné svaly byly měřeny vždy v primárním postavení bulbu. Každý jednotlivý sval byl změřen kolmo



Obrázek 3. SuperMicroConvex 12-3 sonda

k ose svalu. Vzhledem k tomu, že svaly nejsou solidní tkáně a mají heterogenní vnitřní strukturu, byla elasticita měřena v oblasti zájmu (ROI), jejíž průměr odpovídal tloušťce měřeného svalu. Při hodnocení šíře jednotlivých svalů byl měřen vždy jejich kratší průměr.

Na souboru pacientů byla testována použitelnost elastografického přístroje pro měření tloušťky postižených okohybných svalů. Výsledky byly srovnány s měřením těchto svalů pomocí standardního UZ vyšetření přístrojem Compact Touch firmy Quantel medical s 10MHz sondou na Oční klinice Fakultní nemocnice Brno. U všech testovaných bylo navíc provedeno komplexní oftalmologické vyšetření zahrnující stanovení centrální zrakové ostrosti, změření nitroočního tlaku, standardní biomikroskopické vyšetření předního a zadního segmentu na štěrbinové lampě, vyšetření motility bulbů a exoftalmometrie pomocí Hertelova exoftalmometru.

Z celkového souboru sta orbit bylo 60 orbit u 30 nemocných s klinickými příznaky EO a prokázanou tyreopatií, kteří byli v období od září 2014 do září 2017 odesláni z endokrinologie IGK FN Brno. Jednalo se o 8 mužů a 22 žen ve věku od 27 do 75 let (medián věku 58,5). Všichni tito pacienti měli Graves-Basedovu chorobou (tyreotoxikózu) a všichni podstoupili totální thyreoidektomii v různém časovém období od vyšetření. U pacientů s EO byly definovány průměrné hodnoty elasticity okohybných svalů v jednotlivých fázích onemocnění – v akutní fázi edému a zánětlivé infiltrace svalů, a ve fázi chronické s podílem fibrotických změn svalů. V akutní fázi EO bylo vstupně celkem 20 pacientů (40 orbit), z čehož u 9 z nich byla během sledovací doby patrná progresse do fáze inaktivity, a tedy 9 pacientů bylo měřeno jak v aktivním, tak inaktivním stadiu onemocnění. Do skupiny akutní fáze EO byli zařazeni pacienti s klinicky vyjádřenou aktivitou choroby (CAS>3), s pozitivními víčkovými příznaky a protruzí bulbu. Pacienti měli nasazenou celkovou imunosupresi či byli těsně před indikací bolusu Solu-Medrolu i.v. V chronické fázi inaktivity bylo celkem 10 pacientů (20 orbit). U těchto pacientů byla zcela vyhasnutá aktivita choroby (CAS≤1), pacienti měli deviaci bulbu s trvalou diplopií a byli indikováni k operaci strabismu. U všech testovaných byly měřeny všechny čtyři přímé okohybné svaly a teprve poté pak vyhodnoceny jen ty rozšířené. Za rozšíření bylo považováno rozšíření kratšího průměru nad fyziologické hodnoty (MRS do 6,8 mm, MRM do 4,7 mm, MRI do 3,6 mm, MRT do 3,8 mm) dle normativních hodnot pro zdravou populaci s přihlédnutím k věku, pohlaví a tělesné konstituci [4].

Oba soubory pacientů s EO byly srovnány se zdravou populací o četnosti 40 orbit 20 osob (5 mužů, 15 žen) ve věku od 25 do 77 let (medián věku 40,5). Okohybné svaly u zdravé populace jsou charakteristické svým elipsoidním tvarem na příčném řezu, proto při jejich měření rozlišujeme hodnocení kratšího a delšího průměru. V souboru testovaných osob byl vždy hodnocen kratší průměr.

Ke statistickému vyhodnocení a analýze byla v rámci práce použita analýza rozptylu (ANNOVA test), která vzá-

jemně porovnávala jednotlivé přímé okohybné svaly u kontrolní zdravé skupiny. Dále byl použit dvojvýběrový jednostranný Studentův T - TEST, při kterém byly porovnány vždy dva odlišné soubory (zdravá populace v porovnání se souborem aktivní fáze EO; zdravá populace v porovnání s terminální fází EO). Jako další analytická metoda byla použita Spearmanova korelační analýza, která vyhodnotila hodnoty tloušťky okohybných svalů u pacientů s EO měřené klasickým UZ přístrojem a elastografem.

Četnost postižení jednotlivých přímých okohybných svalů nebyla cílem této práce, avšak při zpracování výsledků byla zjištěna následující četnost u pacientů s EO. Horní přímý sval (musculus rectus superior - MRS), vnitřní přímý sval (musculus rectus medialis - MRM) i dolní přímý sval (musculus rectus inferior - MRI) byl postižen v 55 %, zevní přímý sval (musculus rectus temporalis – MRT) byl postižen ve 33,3 %. Pokud byl postižen izolovaně jen jeden okohybný sval (u 8 orbit), pak byl nejčastěji postižen sval vertikální (v 50 % se jednalo o MRS, ve 25 % o MRI, postižení MRM a MRT zachyceno u 12,5 % - vždy se jednalo o jeden případ). Při postižení dvou okohybných svalů byl nejčastěji postižen MRS, dále MRM. Postižení dvou okohybných svalů bylo zachyceno u 13 orbit, při postižení tří okohybných svalů se jednalo o celkem 17 orbit. Všechny okohybné svaly byly postiženy u celkem 9 orbit. Při izolovaném postižení jen jednoho okohybného svalu u pacientů s EO je nejčastěji postižen sval vertikální. Pokud byl rozšířen jen jeden sval, nejčastěji se jednalo o MRS (48,8 %),

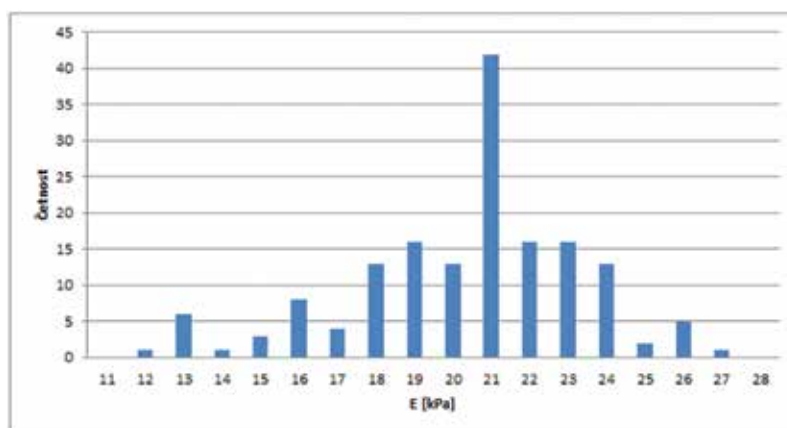
dále MRI (31,7 %) nebo MRM (19,5 %), MRL nebyl izolovaně postižen ani v jednom případě. Při postižení dvou okohybných svalů byl MRS rozšířen v 64,3 %, MRI i MRM v 60,7 % a MRL v 14,3 %. Při postižení tří okohybných svalů byl nejčastěji rozšířen MRM (93,1 %), pak MRI (86,2 %), MRS (69 %) a MRL (51,7 %). V souboru jsem prokázala u 6 pacientů postižení svalů pravého oka, u 7 pacientů s EO byly postiženy svaly levého oka a u 17 pacientů se jednalo o postižení okohybných svalů na obou očích.

VÝSLEDKY

Na souboru pacientů byl definován SWE obraz zdravé populace (v počtu 40 orbit, 20 testovaných) s nalezením průměrných hodnot elasticity okohybných svalů v kPa. S tímto souborem byl porovnán soubor nemocných pacientů s EO (v celkovém počtu 60 orbit, 30 testovaných).

1. Vyhodnocení hodnot elasticity okohybných svalů u zdravé populace

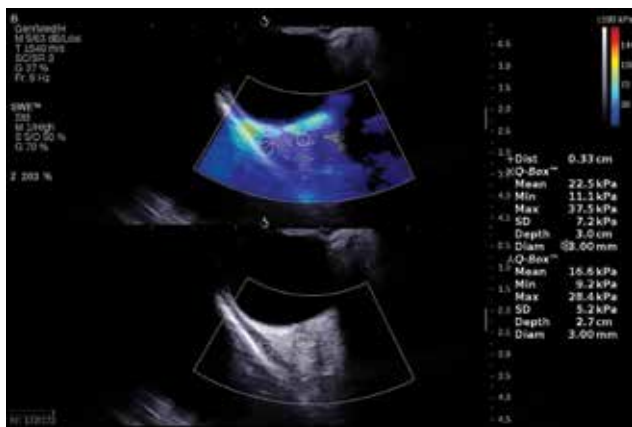
Zjištěné hodnoty elasticity okohybných svalů jsou shrnuty v tabulce 1. Horní přímý sval (MRS) má v souboru zdravé populace mediánovou hodnotu elasticity $19,7 \pm 3,2$ kPa, vnitřní přímý sval (MRM) vykazuje hodnotu $20,5 \pm 3,6$ kPa, u dolního přímého svalu (MRI) je tato hodnota $20,4 \pm 3,1$ kPa a zevní přímý sval (MRT) má elasticitu $20,2 \pm 1,7$ kPa. Analýza rozptylu ukázala, že hodnoty elasticity pro jednotlivé okohybné svaly se statisticky vý-



Graf 1. Hodnoty elasticity přímých okohybných svalů u zdravé populace-histogram četností

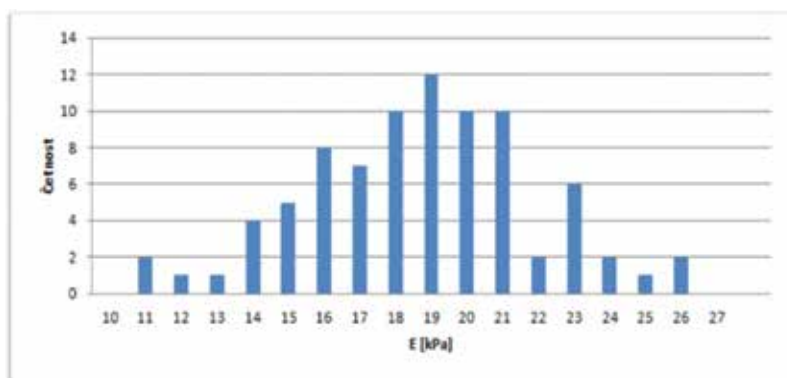
Tabulka 1. Hodnoty elasticity přímých okohybných svalů u zdravé populace

Okohybný sval	Elasticita E [kPa], Medián \pm SD
MRS (horní přímý sval)	$19,7 \pm 3,2$
MRM (vnitřní přímý sval)	$20,5 \pm 3,6$
MRI (dolní přímý sval)	$20,4 \pm 3,1$
MRT (zevní přímý sval)	$20,2 \pm 1,7$
P ANOVA test	0,6797
Celkem (n=160)	$20,3 \pm 3,0$



Obrázek 4. Měření elasticity horního přímého svalu zdravého jedince

znamně neliší (ANOVA test $p > 0,05$). Jako zjištěnou hodnotu elasticity okohybných svalů zdravé populace lze tedy vzít medián elasticity celého souboru v počtu 160 hodnot $20,3 \pm 3,0$ kPa. Detailnější statistiku naměřených hodnot elasticity okohybných svalů u kontrolní skupiny ukazuje histogram četností (graf 1). Příklad měření elasticity svalu MRS zdravého jedince je na obrázku 4.



Graf 2. Hodnoty elasticity přímých okohybných svalů u skupiny endokrinní orbitopatie ve fázi edému – histogram četností

Tabulka 2. Hodnoty elasticity přímých okohybných svalů – Endokrinní orbitopatie ve fázi edému ve srovnání se zdravou populací

Statistika E [kPa]		
Veličina	Zdravá populace (n = 160)	EO edém (n = 83)
Průměr	19,9	18,1
Medián	20,3	18,4
Minimum	11,6	10,2
Maximum	26,6	25,9
Rozptyl	8,9	10,3
SD	3,0	3,2
T-TEST		$3,79 \times 10^{-5}$

2. Vyhodnocení elasticity okohybných svalů v iniciální fázi EO ve stadiu zánětlivé infiltrace a edému svalů

U pacientů s EO ve stadiu zánětlivé infiltrace a edému svalů byla hodnocena elasticita na souboru 83 okohybných svalů. Výsledkem je hodnota elasticity $18,4 \pm 3,2$ kPa. Odchylka od kontrolní skupiny je statisticky významná (dvojvýběrový jednostranný T-TEST $p < 0,05$), lze konstatovat, že okohybné svaly pacientů s EO ve stadiu zánětlivé infiltrace a edému mají vyšší elasticitu (nižší tuhost). Histogram četností zkoumaného souboru ukazuje graf 2. Statistické srovnání hodnot elasticity se zdravou populací ukazuje tabulka 2 a graf 3. Příklad měření elasticity edematózního svalu MRS je na obrázku 5.

3. Vyhodnocení elasticity okohybných svalů ve fázi terminální s fibrózou svalů

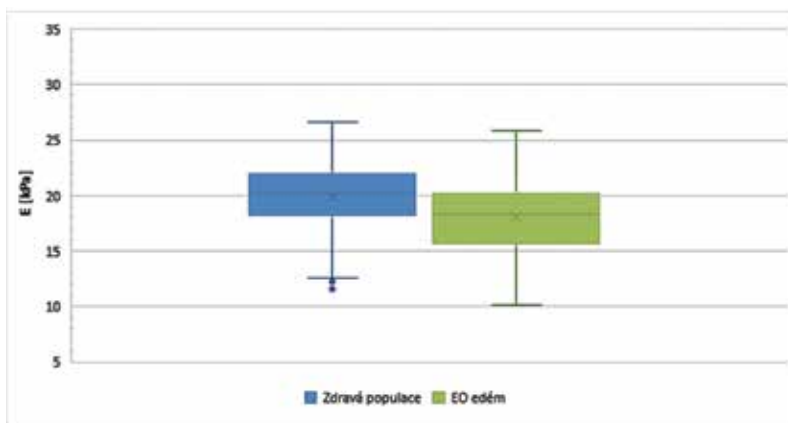
Na souboru pacientů s EO byla hodnocena elasticita v chronickém stadiu s již omezenou motilitou a deviací bulbu na souboru 116 okohybných svalů. Zjištěná hodnota elasticity je $34,6 \pm 7,5$ kPa a jde o hodnotu signifikantně vyšší (vyšší tuhost, nižší elasticita) než u kontrolní skupiny, což potvrdila i analýza (dvojvýběrový jednostranný T-TEST $p < 0,05$). Histogram četností zkoumaného souboru je vidět na grafu 4. Statistické srovnání hodnot ukazuje tabulka 3 a graf 5. Příklad měření elasticity fibrotického svalu MRS je na obrázku 6.

4. Srovnání elastografického UZ přístroje a standardního UZ vyšetření při měření šíře okohybných svalů

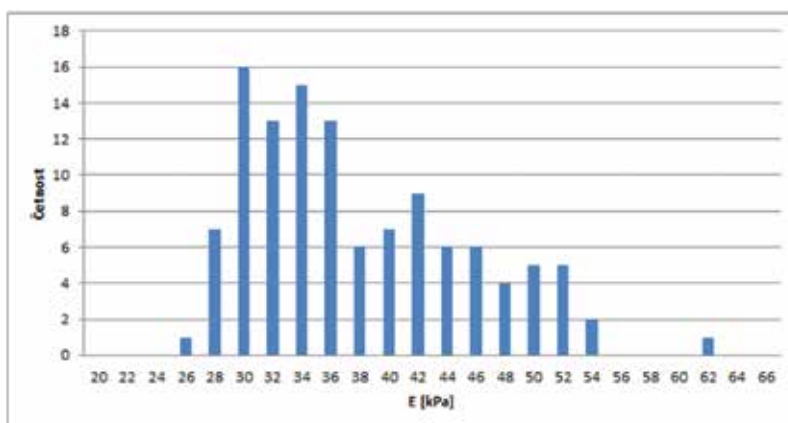
V souboru kontrolní (zdravé) populace byly hodnoty měřené tloušťky okohybných svalů v porovnání z vyšetření elastografickým ultrazvukovým přístrojem a standardním UZ vyšetřením zcela totožné. Vyšetření na elastografickém ultrazvukovém

přístroji prokázalo lepší rozlišení jednotlivých rozhraní přímých okohybných svalů ve srovnání se standardním UZ vyšetřením.

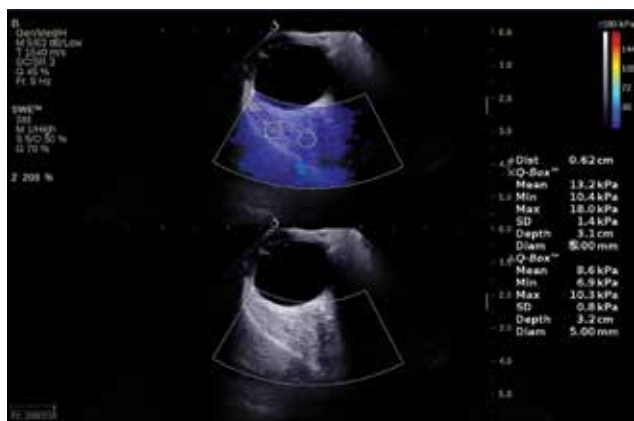
Celkem bylo měřeno 119 postižených okohybných svalů (svaly v aktivní i inaktivní fázi EO). Analýza (párování T-TEST) souboru u pacientů s EO ukázala, že se výsledky z obou modalit statisticky významně liší ($p < 0,05$). Vý-



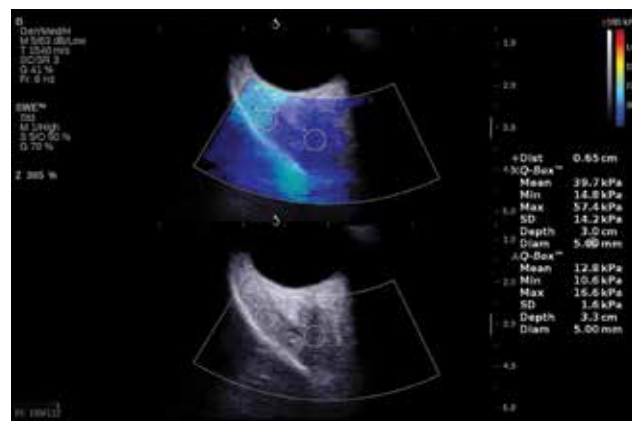
Graf 3. Hodnoty elasticity přímých okohybných svalů – Endokrinní orbitopatie ve fázi edému ve srovnání se zdravou populací



Graf 4. Hodnoty elasticity přímých okohybných svalů u skupiny endokrinní orbitopatie ve fázi fibrózy – histogram četností



Obrázek 5. Měření elasticity edematózního horního přímého svalu

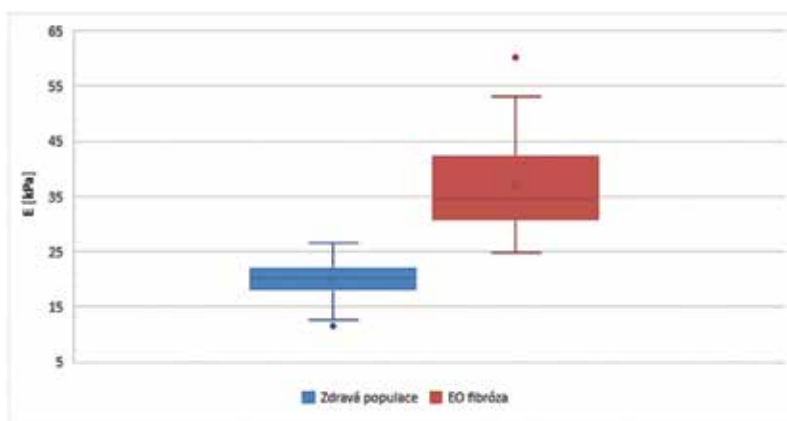


Obrázek 6. Měření elasticity fibrotického horního přímého svalu

sledky měření tloušťky okohybných svalů z obou modalit jsou srovnány v tabulce 4. Z tabulky 4 je patrné, že hodnoty tloušťky okohybných svalů měřené metodou SWE jsou vyšší, ačkoliv statisticky nevýznamně. U dolního přímého svalu byly odchylky mezi UZ a SWE měřením dle očekávání nejvyšší, rozdíl v naměřené tloušťce svalů činil v některých případech až 30 %. Jak ukazuje graf 6, provedená analýza (Spearmanova korelace) hodnot tloušťky okohybných svalů u pacientů s EO měřené klasickým UZ přístrojem a elastografem vykazují silnou korelaci.

DISKUSE

Postupně se napříč lékařskými obory vytvářejí standardy hodnot elasticity (pružnosti) lidských tkání jako je prsní žláza, játra, prostata či štítná žláza [16]. Studuje se zobrazování povrchového muskuloskeletálního systému, oblast rektu, a i v dalších oblastech medicíny jako je kardiologie se SWE začíná výrazně prosazovat. Hlavní studie z roku 2011 a 2012, které poskytly základní data o elasticitě lidských tkání a staly se průlomové, jsou studie z hepatologie [8], urologie [1]



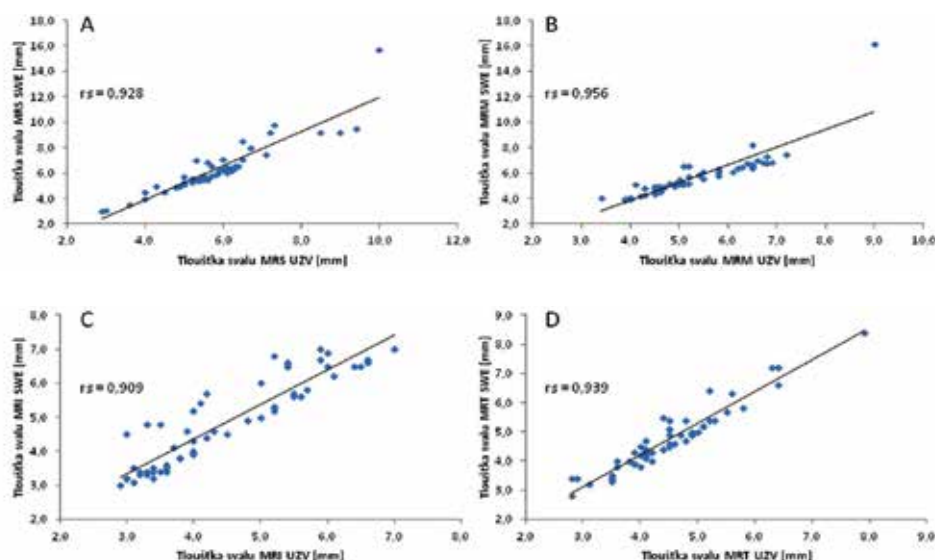
Graf 5. Hodnoty elasticity přímých okohybných svalů – Endokrinní orbitopatie ve fázi fibrózy ve srovnání se zdravou populací

Tabulka 3. Hodnoty elasticity přímých okohybných svalů – Endokrinní orbitopatie ve fázi fibrózy ve srovnání se zdravou populací

Statistika E [kPa]		
Veličina	Zdravá populace (n = 160)	EO fibróza (n = 116)
Střední hodnota	19,9	36,9
Medián	20,3	34,6
Minimum	11,6	24,9
Maximum	26,6	60,2
Rozptyl	8,9	56,0
SD	3,0	7,5
T-TEST		$3,73 \times 10^{-50}$

Tabulka 4. Tloušťky přímých okohybných svalů u endokrinní orbitopatie– srovnání ShearWaves elastografie a ultrazvukového vyšetření

Tloušťka okohybných svalů [mm] n = 119								
Sval	MRS		MRM		MRI		MRT	
Modalita	UZV	SWE	UZV	SWE	UZV	SWE	UZV	SWE
Maximum	10,0	15,7	9,0	16,2	7,0	7,4	7,9	8,4
Minimum	5,0	5,4	4,3	5,0	3,8	4,4	3,9	4,7
Průměr	6,5	7,2	6,0	6,6	5,3	5,8	5,2	5,7
Medián	6,1	6,6	6,2	6,5	5,4	5,7	5,0	5,4



Graf 6. Tloušťky přímých okohybných svalů, korelační analýza. A-MRS (horní přímý sval), B-MRM (vnitřní přímý sval), C-MRI (dolní přímý sval), D-MRT (zevní přímý sval)

a onkologie mammy [15]. V endokrinologii SWE pomáhá určovat přesnou diagnózu při nalezení uzlu ve štítné žláze [23].

V oftalmologii v dnešní době probíhají mezinárodní studie, předběžné výsledky ukazují, že by SWE mohla v budoucnu v některých případech nahradit ekonomicky nákladné a pacienta zatěžující zobrazovací diagnostické metody.

Tým francouzských vědců [26] publikoval práci dokumentující změny mechanických vlastností rohovky po stabilizačním zákroku corneal cross-linking (CXL). Autoři Touboul a kol. [27] ve své studii testovali SWE v in-vivo podmínkách při hodnocení efektu při experimentu CXL u 6 králíků. Závěry této práce rovněž hodnotí SWE jako efektivní nástroj k hodnocení fotopolymerizace kolagenních struktur rohovky během CXL.

Ve studii autorů Nguyen a kol. [18] byla SWE použita ke kvantitativnímu hodnocení tuhosti prasečí rohovky a dvojrozměrného mapování jejího povrchu po provedení CXL. Výsledky práce hodnotí SWE jako efektivní prostředek k hodnocení výsledků zákroku CXL. Stejný autor [17] publikoval také práci o možnostech využití SWE při hodnocení anizotropie rohovky.

V práci [7] demonstřují autoři Dikici a kol. možnost využití SWE k hodnocení biomechanických vlastností peripapilární oblasti u diagnostiky glaukomu. Studie prokázala, že průměrné hodnoty tuhosti v každé měřené oblasti (perineurální oblast skléry, optický nerv) jsou signifikantně vyšší u pacientů s glaukomem ve srovnání se zdravou kontrolní skupinou. U glaukomu prokázali vyšší tuhost měřených struktur očního bulbu a SWE prohlásili jako perspektivní metodu.

Publikována byla také práce autorů Zha a kol. [30], která se zabývá otázkou bezpečnosti elastografie. Měření bylo prováděno u 126 živých krys rozdělených do 7 skupin. Autoři použili vysoký akustický tlak (mechanický index 1,6), sledovali SWE obraz očního bulbu, sklivce a periokulárních měkkých tkání. V závěru práce konstatují bezpečnost techniky a možnost jejího použití u lidí.

V literatuře [6] jsou také dostupná data řeckých autorů srovnávající ultrazvukové obrazy horizontálních okohyb-

ných svalů (m. rectus temporalis, m. rectus medialis) u pěti osob a jejich rozdílnou elasticitu v primárním postavení a v addukci či abdukci. V primárním postavení je tuhost (MRM $25,8 \pm 12,1$ kPa a MRT $25,7 \pm 14,3$ kPa) horizontálních okohybných svalů vyšší než v addukci (MRM $21,1 \pm 13,4$ kPa a MRT $23,1 \pm 17,8$ kPa) a abdukci (MRM $22,3 \pm 14,0$ kPa a MRT $22,9 \pm 16,7$ kPa). Stejný autor [5] hodnotí elasticitu řasnatého tělesa a nitrooční čočky u 10 králičích očí. Experiment in vivo sleduje změny nitrooční čočky, řasnatého tělesa a celkové oční rigidity po instilaci atropinu a pilokarpinu. Výsledkem experimentu je, že SWE umí detekovat změny tuhosti v předním očním segmentu u králičích očí, a tak může být potencionálně přínosnou u lidí, kde změny rigidity očních tkání (komplex řasnaté těleso, závěsný aparát, čočka) hrají důležitou roli při diagnostice pseudoexfoliačního syndromu, katarakty či presbyopie.

Další studie [21] popisuje u 20 myopických očí změny sklivce, komplexu retina-chorioidea-skléra a hodnoty retrobulbárního tuku. Na základě této studie se předpokládá, že SWE v klinické praxi může v budoucnu pomáhat v diagnostice EO, okulárních tumorů a vyhodnocení prostoru sklivce po aplikaci intravitreálních injekcí. Stejní autoři [22] v prospektivní studii srovnávají skupinu pacientů s proliferativní diabetickou retinopatií (PDR) po panretinální fotokoagulaci sítnice s kontrolní skupinou pacientů s neproliferativní diabetickou retinopatií (NPDR). Průměrné hodnoty komplexu sítnice-chorioidea-skléra jsou statisticky významně vyšší ($p = 0,002$) než u kontrolní skupiny pacientů s NPRD. Metoda SWE spolehlivě hodnotí efekt panretinální fotokoagulace sítnice, po které dochází ke změně elasticity stěny očního bulbu (zvyšuje se tuhost komplexu retina-chorioidea-skléra).

Autoři Unal a kol. [28] hodnotí v prospektivní studii elastografický obraz hlavy optického nervu u 40 očí 40 pacientů (20 očí s primárním glaukomem otevřeného úhlu, 20 očí kontrolní zdravé populace). Hodnoty elasticity u pacientů s glaukomem se statisticky významně liší (u glauko-

Tabulka 5. Fyziologické hodnoty šíře přímých okohybných svalů (v milimetrech) dle použité zobrazovací metody

Autor	Zobrazovací metoda	Jednotlivé okohybné svaly (min.-max.)			
		MRS	MRM	MRI	MRT
Byrne et al., 1991 [4]	UZV	3,9-6,8	2,3-4,7	1,6-3,6	2,2-3,8
Özgen et al., 1998 [19]	CT	3,2-6,1	3,3-5,5	3,2-6,5	1,7-4,8
Özgen et al., 2000 [20]	MRI	3,7-6,0	3,2-4,9	3,1-5,6	2,6-4,8
Zemanová, 2018	SWE	2,5-6,3	2,8-5,5	2,6-5,5	2,2-4,8

mu jsou tkáně více tuhé). Toto zjištění může pomáhat v pochopení biomechanických změn v oblasti glaukomu a rychleji diagnostikovat brzká stadia onemocnění.

Další práce autorů Sit a kol. z roku 2017 [25] se zabývá definováním Youngova modulu rohovky u 20 očí 10 zdravých osob (696 ± 113 kPa) a koreluje tuto hodnotu s hodnotou nitroočního tlaku ($12,8 \pm 2,7$ mmHg), věkem, centrální tloušťkou rohovky a axiální délkou oka. Výsledkem studie je poznatek, že Youngův modul pružnosti je asociován s hodnotou nitroočního tlaku. Zda je změněna elasticita očních tkání, především sklery u glaukomu, je otázkou dalších nezbytných studií.

Francouzští autoři [9] ve své práci použili SWE k měření kadaverozní Achillovy šlachy a práci uzavírají, že SWE může poskytnout informace o biomechanických vlastnostech Achillovy šlachy neinvazivním způsobem.

Karhanová [13] ve své práci uvádí četnost postižení jednotlivých okohybných svalů při porovnání s normativními hodnotami se zohledněním rozdílných norem pro muže a ženy následovně: vnitřní přímý sval (MRM) byl rozšířen v 55,2 %, zevní přímý sval (MRT) v 33,8 %, dolní přímý sval (MRI) v 57,1 % a horní svalová skupina (MRS) v 59,1 %. V mém souboru pacientů s EO byla četnost postižení jednotlivých svalů prakticky totožná s výsledky práce Karhanové z roku 2014.

Během EO se mění UZ obraz okohybných svalů ve smyslu změny jejich šíře, vnitřní struktury a reflektivity, která se v první fázi onemocnění dobře rozlišuje ve srovnání s retrobulbárním prostorem. U pacientů s EO dochází v důsledku zánětlivé infiltrace a edému svalů k rozšíření jejich svalového bříška, a tedy ke zvětšení jejich kratšího průměru. V dalších fázích EO se vlivem ukládání glykosaminoglykanů, zmnožením tuku a vzrůstající echogenitou orbitálního tuku a svalů, stírá rozdíl a obtížně se doměřují a definují jednotlivá tkáňová rozhraní. UZ vyšetření je vhodné pro zobrazení očního bulbu a předních 2/3 orbitálního prostoru, nedovolí však vizualizaci v oblasti apexu orbity. UZ vyšetření dále selhává při hodnocení extrémně ztlustělých okohybných svalů a často nedoměří zadní hranici rozšířeného okohybného svalu. Subjektivně lze konstatovat, že díky použité lineární sondě poskytuje měření na elastografu lepší prostorové rozlišení, lepší reprodukovatelnost a specifickou měření v případech, kdy konvenční UZ vyšetření selhává v důsledku významných edematózních a fibrotických změn ve svalech a často dochází k nepřesnému určení hranice svalu v retrobulbární oblasti. Standardní UZ vyšetření tedy občas podhodnocuje tloušťku svalů a nejčastěji selhává při měření tloušťky dolního přímého svalu (MRI), který je čas-

to v důsledku anatomické konfigurace orbity (větší nadočnicový oblouk) obtížně detekovatelný.

V souboru je patrné, že hodnoty šíře okohybných svalů se liší v závislosti na pohlaví, věku a na tělesné konstituci. Normy pro fyziologické hodnoty šíře okohybných svalů se liší dle použité zobrazovací metody, jak uvádí tabulka (tabulka 5), rozdíly etnickými a socioekonomickými. Jak publikuje Özgen a kol. [20] u mužské populace jsou průměrné hodnoty šíře okohybných svalů signifikantně vyšší ($p < 0,001$) nežli u žen.

Díky tomu, že hodnoty elasticity různých tkání očního bulbu kolísají v určitém a často nemalém rozmezí (viz zmíněné publikované studie), bude třeba ještě provést spoustu dalších studií k přesnému definování fyziologických hodnot elasticity očních a orbitálních struktur metodou SWE. Po dostatečném množství provedených experimentů a vědeckých prací bude možno přesně určit rozmezí hodnot elasticity u různých patologií a především lépe pochopit biomechanické vlastnosti jednotlivých očních struktur, které se při některých onemocněních mění.

V práci byly prokázány statisticky významné rozdíly hodnot elasticity u pacientů s EO ve fázi fibrotických změn okohybných svalů.

Jedinou limitací této práce je relativně malý soubor pacientů.

ZÁVĚR

Tato práce demonstruje výsledky hodnocení okohybných svalů metodou shear-waves elastografie, která zatím doposud nebyla nikde jinde v České republice při vyšetření orbity využita. Práce pojednává o možnostech využití SWE k diagnostice změn okohybných svalů u pacientů s endokrinní orbitopatií. Určení prevalence EO v praxi ovlivňuje především senzitivita metody. Právě SWE je díky své vysoké reprodukovatelnosti a nesporným výhodám (lepší zobrazení retrobulbárního prostoru, lepší přesnost měření, nezávislost na vyšetřujícím) ve srovnání se standardním UZ vyšetřením (ekonomicky méně náročné vyšetření, závislost na zkušenostech vyšetřujícího, nemožnost zobrazení zadních částí orbity, neumožní jednoznačné vyloučení jiné orbitální patologie) senzitivnější modalitou.

Práce prokázala, že elasticita jednotlivých okohybných svalů závisí na stadiu nemoci. V práci jsou definovány rozdílné hodnoty elasticity u pacientů s EO ve fázi zánětlivé infiltrace a edému svalů, jiné hodnoty ve stadiu fibrózních změn.

Práce dále prokázala, že pomocí SWE jsme schopni precizněji definovat jednotlivé okohybné svaly a lépe určit je-

jich rozměry ve srovnání se standardním UZ vyšetřením, které občas selhává při doměřování krátkých průměrů u výrazného ztlustění okohybných svalů v rámci EO. SWE je na rozdíl od konvenčního UZ vyšetření díky své vysoké rozlišovací schopnosti, specifičnosti a možnosti měnit rozsah vyšetřované oblasti zájmu více senzitivnější metodou a umožňuje nám lépe hodnotit retrobulbární prostor.

Výsledky práce ukazují možnost použití SWE při diagnostice EO, kde elasticita okohybného svalu koreluje se stupněm postižení jak ve fázi edému a zánětlivé infiltrace, tak ve stádiu fibrózy. Zařazení metody do diagnostických postupů by usnadnilo a zpřesnilo vyšetření pacientů s EO. Metoda by se mohla stát alternativou k vyšetření magnetickou rezonancí, které je časově i finančně náročnější.

LITERATURA

1. Barr, RG., Memo, R., Schaub, CR.: Shear wave ultrasound elastography of the prostate: initial results. *Ultrasound Q*, 28(1); 2012: 13-20.
2. Bartalena, L., Baldeschi, L., Dickinson, AJ. et al.: Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid*, 18(3); 2008: 333-46.
3. Bercoff, J., Tanter, M., Fink, M.: Supersonic shear imaging: A new technique for soft tissues elasticity mapping. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr., Freq. Control*, 51(4); 2004: 396-409.
4. Byrne, SF., Gendron, EK., Glaser, JS. et al.: Diameter of normal extraocular recti muscles with echography. *Am J Ophthalmol.*, 112(6); 1991: 706-13.
5. Detokaris, ET., Drakonaki, EE., Ginis, H. et al.: Evaluation of iridociliary and lenticular elasticity using shear-wave elastography in rabbit eyes. *Acta Medica (Hradec Králové)*, 57(1); 2014: 9-14.
6. Detorakis, ET., Drakonaki, EE., Tsimbaris, MK. et al.: Real-time ultrasound elastographic imaging of ocular and periorbital tissues: a feasibility study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 41(1); 2010: 135-41.
7. Dikici, AS., Mihmanli, I., Kilic, F. et al.: In Vivo Evaluation of the Biomechanical Properties of Optic Nerve and Peripapillary Structures by Ultrasonic Shear Wave Elastography in Glaucoma. *Iran J Radiol*, 13(2); 2016: e36849.
8. Ferraioli, G., Tinelli, C., Dal Bello, B. et al.: Accuracy of real-time shear wave elastography in the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C: A pilot study. *Hepatology*, 56(6); 2012: 2125-33.
9. Haen, TX., Roux, A., Soubeyrand, M. et al.: Shear waves elastography for assesment of human Achilles tendon's biomechanical properties: an experimental study. *J Mech Behav Biomed Mater*, 69; 2017: 178-84.
10. Hrazdira, I.: Úvod do ultrasonografie v otázkách a odpovědích: pro studenty lékařské fakulty. Brno, Klinika zobrazovacích metod LF MU, Fakultní nemocnice u Sv.Anny v Brně. 2008. dostupné na [www: www.med.muni.cz/dokumenty/pdf/uvod_do_ultrasonografie1.pdf](http://www.med.muni.cz/dokumenty/pdf/uvod_do_ultrasonografie1.pdf).
11. Hrdá, P., Novák, Z., Šterzl, I.: Endokrinní orbitopatie: Edice farmakoterapie pro praxi. Svazek 41. Praha, Maxdorf; 2009. ISBN 978-80-7345-194-3.
12. Karhanová, M.: Diagnostika endokrinní orbitopatie v praxi. In: Rozsival, P. (Ed), *Trendy soudobé oftalmologie: svazek 8*. Praha, Galén, 2012, s. 15-32.
13. Karhanová, M., Kovář, R., Fryšák, Z. et al.: Postižení okohybných svalů u pacientů s endokrinní orbitopatií. *Cesk Slov Oftalmol*, 70(2); 2014: 66-71.
14. Khatib, Z.: Ultrasound methods for evaluating orbital diseases. [online]. [cit. 2018-06-02]. Dostupné na [www: www.slideshare.net/vaibhavkhanna1048/usg-69421051](http://www.slideshare.net/vaibhavkhanna1048/usg-69421051).
15. Kim, H., Youk, JH., Gweon, HM. et al.: Diagnostic performance of qualitative shear-wave elastography according to different color map opacities for breast masses. *Eur J Radiol*, 82(8); 2013: 326-31.
16. Medata: Supersonic Imagine The Theragnostic CompanyTM. Teoretické základy a principy ShearWaveTM Elastografie [online]. Brno: Medata spol. s.r.o. [cit. 2018-06-02]. Dostupné na [www: http://www.medata.cz/_docs/cz_supersonici-magine-swe_teorie.pdf](http://www.medata.cz/_docs/cz_supersonici-magine-swe_teorie.pdf).
17. Nguyen, TM., Aubry, JF., Fink, M. et al.: In vivo evidence of porcine cornea anisotropy using supersonic shear wave imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55(11); 2014: 7545-52.
18. Nguyen, TM., Aubry, JF., Touboul, D. et al.: Monitoring of cornea elastic properties changes during UV-A/Riboflavin-induced corneal collagen cross-linking using Supersonic Shear Wave Imaging: A Pilot Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53(9); 2012: 5948-54.
19. Özgen, A., Ariyurek, M.: Normative measurements of orbital structures using CT. *Am J Roentgenol*, 170(4); 1998: 1093-6.
20. Özgen, A., Aydingöz, U.: Normative measurements of orbital structures using MRI. *J Comput Assist Tomogr*, 24(3); 2000: 493-6.
21. Pekel, G., Ağladioğlu, K., Acer, S. et al.: Evaluation of ocular elasticity in high myopia. *Optom Vis Sci*, 92(5); 2015: 573-8.
22. Pekel, G., Ağladioğlu, K., Acer, S. et al.: Evaluation of ocular and periorbital elasticity after panretinal photocoagulation: an ultrasonic elastography study. *Curr Eye Res*, 40(3); 2015: 332-7.
23. Sebag, F., Vaillant-Lombard, J., Berbis, J. et al.: Shear Wave Elastography: A New Ultrasound Imaging Mode for the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(12); 2013: 5281-8.
24. Schovánek, J., Cibičková, L., Karhanová, M. et al.: Endokrinní orbitopatie a nová doporučení. *Interní Med*, 19(5); 2017: 246-50.
25. Sit, AJ., Lin, SC., Kazemi, A. et al.: In vivo noninvasive measurement of Young's modulus of elasticity in human eyes: A feasibility study. *J Glaucoma*, 26(11); 2017: 967-73.
26. Tanter, M., Touboul, D., Gennisson, J. L. et al.: High-resolution quantitative imaging of cornea elasticity using supersonic shear imaging. *IEEE Trans Med Imaging*, 28(12); 2009: 1881-1893.
27. Touboul, D., Gennisson, J.L., Nguyen, TM. et al.: Supersonic shear wave elastography for the in vivo evaluation of transepithelial corneal collagen cross-linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55(3); 2014: 1976-84.
28. Unal, O., Cay, N., Yulek, F. et al.: Real-Time Ultrasound Elastographic Features of Primary Open Angle Glaucoma. *Ultrasound Q*, 32(4); 2016: 333-7.
29. Zemanová, M.: Nová diagnostická zobrazovací metoda-shear waves elastografie. *Čes. a slov. Oftal*, 72(4); 2016:103-10.
30. Zha, L., Chen, KQ., Zheng, XZ. et al.: The safety and feasibility of diagnostic acoustic radiation force impulse elastography used for eyes. A preliminary in vivo study. *Med Ultrason*, 19(2); 2017: 185-9.