

ASOCIACE FUCHSOVY HETEROCHROMNÍ IRIDOCYKLITIDY S ROZTROUŠENOU SKLERÓZOU

Brichová Michaela¹, Lízrová Preiningerová Jana²,
Heissigerová Jarmila¹, Jeníčková Dagmar¹, Klímová
Aneta¹, Svozílková Petra¹

¹Oční klinika, 1. lékařská fakulta, Karlova univerzita a Všeobecná
fakultní nemocnice v Praze

²Neurologická klinika, 1. lékařská fakulta, Karlova univerzita
a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a
jeho zveřejnění není ve střetu zájmů a není podpořeno žádnou
farmaceutickou firmou. Autoři práce prohlašují, že práce nebyla zadána
k otištění jinému časopisu.

Do redakce doručeno dne: 13. 12. 2023

Přijato k publikaci dne: 23. 1. 2024

Publikováno on-line: 15. 3. 2024



MUDr. Michaela Brichová
Oční klinika 1. LF UK a VFN
U nemocnice 2
128 08 Praha 2
E-mail: michaela.brichova@vfn.cz

SOUHRN

Cíl: Upozornit na vyšší podíl případů Fuchsovy heterochromní iridocyklitidy (FHI) u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS).

Materiál a metody: Retrospektivní studie dat shromážděných v Centru pro diagnostiku a léčbu uveitid.

Výsledky: Byla provedena analýza lékařských záznamů 3016 pacientů s uveitidou (v letech 2003–2020) se zaměřením na RS. Uveitida spojená s RS byla diagnostikována u 90 pacientů (3 %): přední uveitida (n = 7), intermediální uveitida (n = 23), retinální vaskulitida (n = 24) a panuveitida (n = 36). Klinické vyšetření odhalilo známky FHI na předním segmentu v 11 z 90 případů (12 %). Mezi atypické projevy FHI patřil vyšší výskyt bilaterálního postižení (45 %), retinální vaskulitidy (27 %) a sněhových koulí ve sklivci (18 %). Diagnóza FHI předcházela diagnóze RS ve 4 případech. Medián doby latence byl 10,5 (rozmezí 8–15) let. U 4 pacientů byla diagnóza demyelinizačního onemocnění stanovena do jednoho roku od diagnózy FHI. Neurologické vyšetření jsme doporučili pro optickou neuritidu (n = 1), parestezie (n = 3), relaps motorického deficitu (n = 1), screening etiologie u případů s postižením zadního segmentu (n = 3). V dalších 3 případech předcházela diagnóza RS diagnóze FHI, medián latence 13 (rozmezí 8–19) let.

Závěry: Klinické příznaky FHI jsme odhalili u 12 % případů uveitidy spojených s RS, častěji u oboustranných projevů nitroočního zánětu. Podle našich zkušeností doporučujeme pátrat v anamnéze pacientů s FHI po projevech senzitivních, senzorických a motorických deficitů, a to zejména v bilaterálních případech.

Klíčová slova: Fuchsova heterochromní iridocyklitida, Fuchsův heterochromní syndrom, roztroušená skleróza

SUMMARY

ASSOCIATION OF FUCHS HETEROCHROMIC IRIDOCYCLITIS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Purpose: To draw attention to therefer a higher proportion of Fuchs heterochromic iridocyclitis (FHI) cases in patients with multiple sclerosis (MS).

Materials and Methods: Retrospective study of data collected at the Center for the Diagnosis and Treatment of Uveitis.

Results: An analysis of the medical records of 3016 patients with uveitis (in the years 2003–2020) was performed with a focus on MS. MS-associated uveitis was diagnosed in 90 patients (3%): anterior uveitis (n = 7), intermediate uveitis (n = 23), retinal vasculitis (n = 24), and panuveitis (n = 36). A Cclinical examination revealed signs of FHI in the anterior segment in 11 out of 90 cases (12%). Atypical manifestations of FHI included a higher incidence of bilateral involvement (45%), retinal vasculitis (27%), and vitreous snowballs (18%). The diagnosis of FHI preceded the diagnosis of MS in 4 cases. The median latency was 10.5 (range 8–15) years. In 4 patients, the diagnosis of demyelinating disease was established within one year of the diagnosis of FHI. We recommended a neurological examination for optic neuritis (n = 1), paresthesia (n = 3), relapse of motor deficit (n = 1), and screening of etiology in cases with involvement of the posterior segment (n = 3). In the other 3 cases, the diagnosis of MS preceded the diagnosis of FHI, with a median latency of 13 (range 8–19) years.

Conclusion: We detected clinical symptoms of FHI in 12% of uveitis cases associated with MS, more often in bilateral manifestations of intra-ocular inflammation. Based onAccording to our experience, we recommend an investigation ofsearching the medical history of patients with FHI for manifestations of sensitive, sensory and motor deficits, especially in bilateral cases.

Key words: Fuchs heterochromic iridocyclitis, Fuchs heterochromic syndrome, multiple sclerosis

Čes. a slov. Oftal., 80, 2024, No. x, p.

ÚVOD

Uveitidy, obecný termín pro zánět v uveálních strukturách (duhovka, řasnaté tělísko, cévnatka nebo sítnice), zahrnují vysoce heterogenní skupinu onemocnění s imunitně podmíněnými či infekčními příčinami. Tradičně je uveitida klasifikována podle primární anatomické lokalizace zánětu jako přední uveitida, intermediální uveitida, zadní uveitida a panuveitida.

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS) charakterizované zánětem, demyelinizací a poškozením axonů v CNS [1]. Nejčastější oční manifestací RS je optická neuritida následovaná dalšími očními nálezy jako internukleární oftalmoplegie, paréza extraokulárních svalů nebo nystagmus. Prevalence uveitidy u pacientů s RS se pohybuje mezi 1–3 % a je tedy přibližně 10krát častější než v běžné populaci [2,3]. Příčina uveitidy u pacientů s RS není známa. Nicméně jisté shody v rizikových faktorech a patofyziologii vyvolávají debatu, zda přítomnost obou chorob u jednoho pacienta je spíše náhoda, nebo zda je třeba uveitidu považovat za projev RS [3].

Publikované studie uvádějí významný příspěvek RS k etiologii uveitid postihujících zadní segment: intermediální uveitidy, retinální vaskulitidy, panuveitidy [2–9]. Pochopení vztahu mezi RS a uveitidou je důležité pro léčbu pacientů jak pro oftalmology, tak pro neurology.

Fuchsova heterochromní iridocyklitida (FHI) je chronická negranulomatózní přední uveitida [10–13]. Onemocnění poprvé popsal Ernest Fuchs v roce 1906 [10]. FHI tvoří až 20 % všech případů přední uveitidy a je druhou nejčastější formou neinfekční přední uveitidy [11,12]. FHI je charakterizována mírným průběhem zánětu s přítomností malých až středně velkých hvězdičkovitých precipitátů, které jsou rozptýleny po celém endotelu rohovky, heterochromií duhovky, malými Koeppeho uzly duhovky a mírným stupněm vitritidy. Zadní synechie a cystoidní makulární edém u FHI chybí [13,14]. Častá je tvorba zadní subkapsulární katarakty (70 % pacientů), zatímco rozvoj sekundárního glaukomu je méně častý (25 % pacientů). Katarakta a glaukom představují zrak ohrožující komplikaci [15,16]. V typické formě se zánět vyskytuje jednostranně. U 10 % pacientů může být uveitida oboustranná, a tedy chybí jedna ze základních

charakteristik – heterochromie duhovky [17]. Většina případů FHI je idiopatických. Některé studie publikovaly možnou souvislost FHI s infekcemi (toxoplazmóza, toxokaróza, virus herpes simplex), ale také s retinitis pigmentosa nebo poraněním oka [18–23]. Od roku 2004 bylo v několika studiích dokumentováno spojení FHI se zarděnkami nebo cytomegalovirovou infekcí [24–26]. Variabilita předpokládané nebo potvrzené etiologie FHI vedla k návrhu přejmenovat tuto uveitidu na Fuchsův heterochromní syndrom [27,28].

V této studii byl zkoumán výskyt FHI u pacientů s RS.

MATERIÁL A METODY

Jedná se o retrospektivní studii dat shromážděných v Centru pro diagnostiku a léčbu uveitid na Oční klinice Všeobecné fakultní nemocnice v letech 2003–2020.

Klasifikace typu uveitidy byla provedena specialistou na uveitidu a řídila se standardizovanou nomenklaturou pro uveitidy (SUN) [29]. Diagnóza FHI vycházela z doporučení International Uveitis Study Group [30]. Klinická a demografická data byla získána prostřednictvím přehledu údajů se zaměřením na lateralitu klinického obrazu, nitrooční manifestaci, věk v době diagnózy FHI a diagnózy RS a důvod pro doporučení neurologického vyšetření.

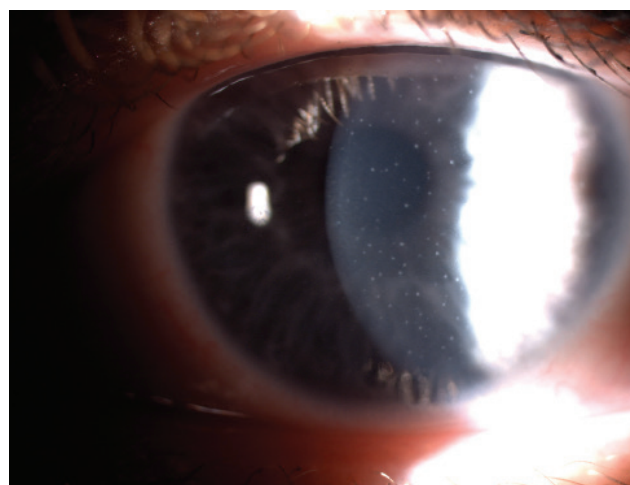
VÝSLEDKY

Celkem bylo analyzováno 3016 pacientů s uveitidou. Nitrooční zánět byl ve 3 % (90 případů) asociován s roztroušenou sklerózou. Medián sledování byl 167 (rozmezí 6–388) měsíců. V naší kohortě pacientů s uveitidou s RS byly přítomny následující typy uveitid: přední uveitida ($n = 7$), intermediální uveitida ($n = 23$), zadní uveitida ($n = 24$) a panuveitida ($n = 36$). V tomto souboru odpovídal nález FHI u 12 % pacientů (Tabulka 1). Analýza klinických projevů FHI (Tabulka 2) odhalila, že izolovaný projev nitroočního zánětu v předním segmentu (Obrázek 1) byl

Tabulka 1. Typy uveitid v souboru s RS, resp. bez RS

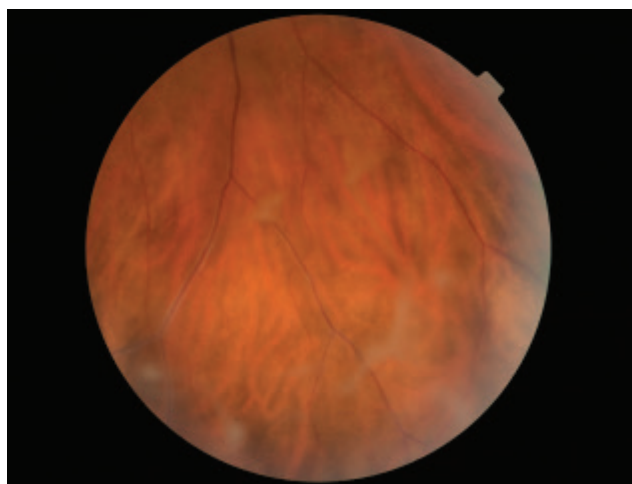
	Uveitidy s RS	Uveitidy bez RS
Všechny uveitidy (n) %	(90) 3 %	(2926) 97 %
Typ uveitidy		
přední	(7) 8 %	(1730) 60 %
intermediální	(23) 25 %	(244) 8 %
zadní	(24) 27 %	(553) 19 %
panuveitida	(36) 40 %	(399) 13 %
FHI (n) %	(11) 12 %	(234) 7 %

FHI – Fuchsova heterochromní iridocyklitida, RS – roztroušená skleróza



Obrázek 1. Malé hvězdičkovité precipitáty

přítomen v 6 případech. FHI byla spojena s retinální vaskulitidou u 3 pacientů nebo intermediální uveitidou u 2 nemocných (Obrázek 2). Jednostranné postižení oka s ty-



Obrázek 2. Sněhové koule a periflebitida

pickou heterochromií se vyskytlo u 6 pacientů (Obrázek 3 A, B), u 5 pacientů (45 % souboru) byl zánět oboustranný.

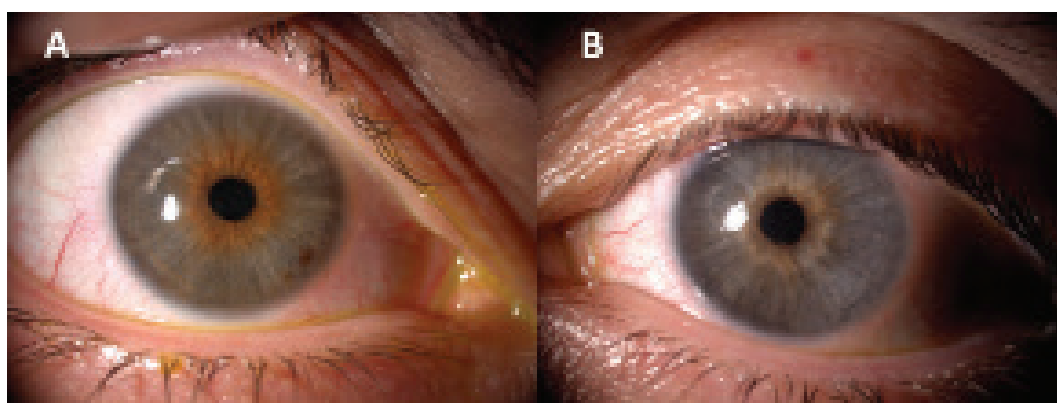
Celkový počet pacientů s FHI v našem souboru 3016 pacientů byl 245 (8 %). Bilaterální postižení oka bylo zaznamenáno u 27 (11 %) z nich. Diagnóza RS byla přítomna u 18 % pacientů s oboustranným FHI a 2 % pacientů s jednostranným FHI.

Diagnóza RS předcházela diagnóze FHI ve 3 případech (8,13, resp. 19 let) a čtyři případy RS byly diagnostikovány do jednoho roku od stanovení diagnózy FHI. Diagnóza FHI předcházela diagnóze RS ve 4 případech s latencí 8–15 let.

Neurologické vyšetření bylo indikováno pro optickou neuritidu (n = 1), parestézie (n = 3), epizodu motorických deficitů (n = 1) a v rámci pátrání po etiologii u případů s postižením zadního segmentu (n = 3).

DISKUZE

Uveitida postihuje 1–3 % pacientů s RS. Prevalence RS ve velkých souborech pacientů s uveitidou je uváděna



Obrázek 3. Atrofie duhovky levého oka (A), nepostižené pravé oko (B)

Tabulka 2. Charakteristika souboru uveitid

Poř.	Pohlaví	Dg. FHI (věk)	Dg. RS (věk)	Lateralita	Atypické projevy FHI	Indikace neurologického vyšetření
1	M	22	22	OP	žádné	optická neuritida
2	Ž	20	21	OPL	žádné	senzitivní ataka
3	Ž	35	43	OL	žádné	motorická ataka
4	Ž	41	42	OL	vaskulitida	screening pro projevy retinální vaskulitidy
5	M	18	33	OPL	vaskulitida	senzitivní ataka
6	Ž	28	28	OP	sněhové koule	screening pro projevy intermediální uveitidy
7	Ž	47	39	OP	žádné	Dg. RS předcházela Dg. FHI
8	Ž	36	23	OP	žádné	Dg. RS předcházela Dg. FHI
9	M	37	48	OPL	vaskulitida	screening pro projevy retinální vaskulitidy
10	Ž	31	41	OPL	sněhové koule	senzitivní ataka
11	Ž	44	25	OPL	žádné	Dg. RS předcházela Dg. FHI

FHI – Fuchsova heterochromní iridocyklitida, RS – roztroušená skleróza, M – muž, Ž – žena, OP – oko pravé, OL – oko levé, Dg – diagnóza

0,9–1,7 % [2,3]. Naše kohorta 3016 pacientů s uveitidou obsahuje vyšší podíl případů uveitidy s RS (3 %), což přičítáme desetiletím existence specializovaných ambulancí pro uveitidy i RS ve stejné akademické instituci. Podíl typů uveitid (na základě klasifikace SUN) v naší kohortě uveitid a RS je v souladu s publikovanými údaji. Panuveitida, jako nejčastější klinický projev uveitidy u pacientů s RS, byla přítomna ve 40 %, následovala zadní uveitida (27 %), intermediální uveitida (25 %) a přední uveitida (8 %). Bioussé a kol. publikovali podobné výsledky: panuveitida byla nalezena u 39,3 % pacientů, následovaná intermediální uveitidou u 35,7 % případů [7]. V dalších studiích však byla intermediální uveitida nejčastějším projevem uveitidy spojené s RS, pozorována u 61 %, 80 %, respektive 86 % případů [3,5,8].

FHI je jednou z nejčastějších forem přední uveitidy a čítá až 8 % případů uveitidy v referenčních centrech [17,19,20]. Výsledky naší analýzy i převažující jednostranné postižení (88 % z 245 případů FHI) odpovídají publikovaným literárním údajům [17,19,20].

FHI byla zastoupena v naší kohortě pacientů s uveitidou a RS ve vyšším počtu, než se očekávalo. Známky FHI jsme našli u 16 očí 11 nemocných. Nejvýznamnějším výsledkem naší analýzy je jednak vysoký záchyt bilaterálních projevů FHI v souboru FHI s RS (45 %), jednak významně častější výskyt RS u pacientů s bilaterální manifestací FHI (18 % z 27 případů) v porovnání s jednostrannou FHI (2 % z 218 případů). Údaje o FHI a jejím klinickém projevu, jako je bilaterální postižení oka, jsou vzácné a jen zřídka analyzují data střeoevropské populace [13–17].

Vyšší výskyt RS u pacientů s FHI nebyl v literatuře popsán a vybízí k prozkoumání společných rizikových faktorů mezi těmito dvěma chorobami [32]. Patogenní vztah mezi uveitidou a RS není znám. K autoimunitní odpovědi v oku i v centrálním nervovém systému však dochází prostřednictvím selhání imunoregulačních mechanismů,

kteří může u vnímavých jedinců spustit infekční onemocnění. Genetické faktory tvoří pouze část rizika rozvoje roztroušené sklerózy nebo uveitidy, nicméně obě diagnózy sdílejí rizikové faktory HLA-DR-15 a HLA-DR-51. Podobnosti lze také odvodit u virových patogenů spojených s FHI a RS. FHI je kromě jiných faktorů spojována s infekcemi toxoplazmózou, toxokarózou, zarděnkami, cytomegalovirem, virem herpes simplex a virem chikungunya [18–26,33,34]. Virová etiologie byla v mnoha případech FHI prokázána PCR vyšetřením komorové [22,25,35–37]. Intratekální IgG odpověď u pacientů s RS zahrnuje protilátky proti panelu neurotrofních virů. Nález protilátky proti viru spalniček (M), viru zarděnek (R) a viru varicella-zoster (Z) v likvoru je označen jako reakce MRZ, která je velmi specifická pro RS [24–26,36–38]. Virus zarděnek může být hypoteticky spojujícím rizikem mezi FHI a RS. Dalším sdíleným faktorem v patogenezi autoimunitních poruch by mohla být úloha střevní mikrobioty. Dysbióza může přispět k imunitně zprostředkovaným onemocněním, včetně uveitidy a RS, nebo může být jejich spouštěčem [39,40].

ZÁVĚR

Prevalence RS u pacientů s uveitidou je nízká, a proto pacienti s uveitidou nejsou rutinně odesíláni k neurologovi nebo nemají provedenu MR mozku. Klinické příznaky FHI jsme odhalili u 12 % případů uveitid spojených s RS. Uvedená zjištění naznačují, že by mohla existovat silnější souvislost mezi FHI a RS, konkrétně u FHI s bilaterálním postižením oka. Podle našich zkušeností doporučujeme pátrat v anamnéze pacientů s FHI po projevech senzitivních, senzorických a motorických deficitů. Naše pozorování by mohlo podnítit další výzkum v této oblasti.

LITERATURA

1. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: Progress and challenges. *Lancet*. 2017;389(10076):1336–1346.
2. Gordon LK, Goldstein DA. Gender and uveitis in patients with multiple sclerosis. *J Ophthalmol*. 2014;2014:565262.
3. Olsen TG, Frederiksen J. The Association between multiple sclerosis and uveitis. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(1):89–95.
4. Le Scanff J, Seve P, Renoux C, et al. Uveitis associated with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(3):415–417.
5. Jouve L, Benrabah R, Heron E, et al. Multiple sclerosis-related uveitis: Does MS treatment affects course? *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(3):302–307.
6. Schmidt S, Wessels L, Augustin A, Klockgether T. Patients with multiple sclerosis and concomitant uveitis/periphlebitis retinae are not distinct from those without intraocular inflammation. *J Neurol Sci*. 2001;187(1–2):49–53.
7. Bioussé V, Trichet C, Bloch-Michel E, Roullet E. Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. *Neurology*. 1999;52(1):179–181.
8. Mességer W, Hildebrandt L, Mackensen F, et al. Characterisation of uveitis in association with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(2):205–209.
9. Cunningham ET Jr, Pavesio CE, Goldstein DA, Forooghian F, Zierhut M. Multiple sclerosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(3):299–301.
10. Fuchs E. Ueber komplikationen der heterochromie. *Z Augenheilk*. 1906;15:191–212.
11. Abano JM, Galvante PR, Siopongco P, Dans K, Lopez J. Review of epidemiology of uveitis in Asia: pattern of uveitis in tertiary hospital in Philippines. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(supl):S75–S80.
12. Tsiroki T, Dastiridou A, Symeonidis C, et al. A focus on the epidemiology of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(1):2–16.
13. Mohamed Q, Zamir E. Update on Fuchs' uveitis syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005;16(6):356–363.
14. Jones NP. Fuchs' heterochromic uveitis: an update. *Surv Ophthalmol*. 1993;37(4):253–272.
15. Tugal-Tutkun I, Guney-Tefekli E, Kamaci-Duman E, Corum I. A cross-sectional and longitudinal study of Fuchs uveitis syndrome in Turkish patients. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(4):510–515.
16. Accorinti M, Spinucci G, Pirraglia MP, et al. Fuchs' heterochromic iridocyclitis in an Italian tertiary referral centre: epidemiology, clinical features, and prognosis. *J Ophthalmol*. 2016;2016:1458624.
17. Jones NP. Fuchs' heterochromic uveitis: a reappraisal of the clinical spectrum. *Eye (Lond)*. 1991;5(Pt6):649–661.
18. Sun Y, Ji Y. A literature review on Fuchs uveitis syndrome: an update. *Surv Ophthalmol*. 2020;65(2):133–143.
19. Teyssot N, Cassoux N, Lehoang P, Bodaghi B. Fuchs heterochromic cyclitis and ocular toxocariasis. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(5):915–916.

20. Chowers I, Zamir E, Banin E, Merin S. Retinitis pigmentosa associated with Fuchs' heterochromic uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(6):800-802.
21. Ganesh SK, Sharma S, Narayana KM, Biswas J. Fuchs' heterochromic iridocyclitis following bilateral ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2004;12(1):75-77.
22. Mitchell SM, Phylactou L, Fox JD, Kilpatrick MW, Murray PI. The detection of herpesviral DNA in aqueous fluid samples from patients with Fuchs' heterochromic cyclitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 1996;4(1):33-38.
23. Babu K, Adiga M, Govekar SR, Kumar BR, Murthy KR. Association of Fuchs heterochromic iridocyclitis in a South Indian patient population. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013;3(1):14.
24. Chan NS, Chee SP, Caspers L, Bodaghi B. Clinical features of CMV-associated anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(1):107-115.
25. Quentin CD, Reiber H. Fuchs heterochromic cyclitis: rubella virus antibodies and genome in aqueous humor. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(1):46-54.
26. Chee SP, Jap A. Presumed Fuchs heterochromic iridocyclitis and Posner-Schlossman syndrome: comparison of cytomegalovirus-positive and negative eyes. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(6):883-889.
27. Kreps EO, Derveaux T, De Keyser F, Kestelyn P. Fuchs' uveitis syndrome: no longer a syndrome? *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(3):348-357.
28. Cunningham ET Jr, Baglivo E. Fuchs heterochromic iridocyclitis – syndrome, disease, or both? *Am J Ophthalmol*. 2009;148(4):479-481.
29. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-516.
30. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of ocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol*. 1987;103(2):234-235.
31. Shugaiv E, Tuzun E, Kurtuncu M, et al. Uveitis as a prognostic factor in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(1):105-107.
32. Abraham A, Nicholson L, Dick A, Rice C, Atan D. Intermediate uveitis associated with MS: Diagnosis, clinical features, pathogenic mechanisms, and recommendation for management. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;8(1):e909.
33. Mahendradas P, Shetty R, Malathi J, Madhavan HN. Chikungunya virus iridocyclitis in Fuchs' heterochromic iridocyclitis. *Indian J Ophthalmol*. 2010;58(6):545-547.
34. Aggarwal RK, Luck J, Coster DJ. Horner's syndrome and Fuchs' heterochromic uveitis. *Br J Ophthalmol* 1994;78(12):949.
35. Anwar Z, Galor A, Albin TA, Miller D, Perez V, Davis JL. The diagnostic utility of anterior chamber paracentesis with polymerase chain reaction in anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:781-786.
36. Fierz W. Multiple sclerosis: an example of pathogenic viral interaction? *Virology*. 2017;14(1):42.
37. de Groot-Mijnes JD, de Visser L, Rothova A, et al. Rubella virus associated with Fuchs heterochromic iridocyclitis. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(1):212-214.
38. Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D, et al. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol*. 2017;264(3):453-466.
39. Kodati S, Sen HN. Uveitis and the gut microbiota. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(6):101500.
40. Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2020;19(2):179-194.