

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

DISERTAČNÍ PRÁCE

**INTER A INTRAINDIVIDUÁLNÍ VARIABILITA ZRAKOVÝCH
EVOKOVANÝCH POTENCIÁLŮ A JEJICH ZÁVISLOST NA
FYZIOLOGICKÝCH PARAMETRECH SUBJEKTŮ**

MUDr. Jana Langrová

ŠKOLITEL: Doc. MUDr. Miroslav Kuba, CSc.

HRADEC KRÁLOVÉ

2005

PODĚKOVÁNÍ

Výsledky prezentované v této práci vznikaly v elektrofyziologické laboratoři Ústavu patologické fyziologie naší lékařské fakulty jako součást výzkumné činnosti. Ráda bych proto poděkovala všem svým spolupracovníkům, bez kterých by má vědecká práce nebyla možná.

Na úvod chci poděkovat svému školiteli doc. MUDr. Miroslavu Kubovi, CSc. za jeho vedení, podporu a trpělivost, kterou mi věnoval po celou dobu postgraduálního studia.

Ing. Janu Kremláčkovi, Ph.D. vděčím za pomoc při statistickém zpracování dat a za velmi cenné připomínky při vzniku disertační práce.

V experimentální části (vliv glykémie na VEPs a ERP) jsem úzce spolupracovala s doc. MUDr. Zuzanou Kubovou, CSc.

V neposlední řadě patří můj dík i Ing. Františku Vítovi a Ladislavě Kolkové, a to za technické zabezpečení snímání VEPs.

V Hradci Králové 1.11.2005

Jana Langrová

OBSAH

Poděkování	2
Obsah	3
Seznam obrázků	5
Seznam tabulek	6
Použité zkratky	7
Shrnutí	9
1 Úvod do problematiky	11
1.1 Zraková dráha	11
1.2 Zrakové evokované potenciály	13
1.2.1 Podstata	13
1.2.2 Registrace	14
1.2.3 Varianty VEPs	15
1.2.4 Vliv parametrů stimulace na výsledný charakter odpovědi	19
1.2.5 Fyziologické parametry subjektů ovlivňující charakter VEPs	25
1.2.6 Klinické využití VEPs	26
1.2.7 Klinické výhody VEPs	29
2 Vliv glykémie na VEPs a zrakové ERP	30
2.1 Poznámky o vlivu hladiny glykémie (hypoglykémie) na funkci CNS	30
2.2 ERP a jejich využití k hodnocení kognitivních funkcí	32
2.3 Metodika	35
2.3.1 Studovaný soubor	35
2.3.2 Měření hladiny glukózy	36
2.3.3 Stimulace	36
2.3.4 Záznam, hodnocení VEPs a ERP	38
2.3.5 Schéma pokusu	39
2.3.6 Statistická analýza	39
2.4 Výsledky	40
2.4.1 Část I. – 24 hodinové hladovění	40
2.4.2 Část II. – zátěžové ovlivnění hladiny glukózy	43
2.5 Diskuze	44
3 Vliv věku a pohlaví na VEPs	47
3.1 Změny zrakové dráhy spojené s věkem	47
3.1.1 Sítnice	47
3.1.2 Myelinizace zrakové dráhy	49
3.1.3 Laterální genikulární jádra (Corpora geniculata lateralia - CGL)	50
3.1.4 Zrakový kortex	50
3.2 Změny VEPs spojené s věkem	53
3.2.1 Pattern-reversal (R-VEP) – reakce na reverzaci struktury	53
3.2.2 Motion-onset (M-VEP) – reakce na začátek pohybu struktury v zorném poli	55
3.3 Metodika	56
3.3.1 Studovaný soubor	56
3.3.2 Stimulace	57
3.3.3 Stimulační podmínky	59
3.3.4 Záznam, hodnocení VEPs	60
3.3.5 Výběr svodu pro statistické zpracování u M-VEP	62
3.3.6 Statistická analýza	63
3.4 Výsledky	63

3.4.1	Hodnocení svod	63
3.4.2	Vliv velikosti struktury u R-VEP	65
3.4.3	Vliv zrakové ostrosti	65
3.4.4	Vliv věku	66
3.4.5	Vliv pohlaví	72
3.5	Diskuze	76
4	Závěr	80
4.1	Teze	80
4.2	Věkové normy VEPs pro klinickou praxi	81
5	Použitá literatura	83
6	Přílohy	97
	Příloha č.1 - Typický nálezn VEPs při vyšetření dospělé osoby	97
	Příloha č.2 - Věková závislost latencí vrcholu P100 u zvolených velikostí struktury reverzační stimulace	98
	Příloha č.3 - Věková závislost amplitud vrcholu P100 u zvolených velikostí struktury reverzační stimulace	99
	Příloha č.4 - Věková závislost latencí vrcholu N160 u zvolených typů pohybových stimulací	100
	Příloha č.5 - Věková závislost amplitud vrcholu N160 u zvolených typů pohybových stimulací	101

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Charakteristická křivka VEPs jako odpověď na reverzační stimulaci s označením jednotlivých vrcholů.....	16
Obrázek 2 Typická ukázka cílové ("target") odpovědi při vyšetření zrakových ERP využívající tzv. "oddball" paradigmatu.....	34
Obrázek 3 Ukázka podnětu tvořeného soustředně uspořádanými čtvercovými rámečky	37
Obrázek 4 Ukázka podnětu pro vyvolání zrakových ERP	38
Obrázek 5 Individuální změny plazmatické hladiny glykémie vyvolané hladověním.....	40
Obrázek 6 VEPs a ERP nálezy u osoby s nejnižší hodnotou glykémie po hladovění	41
Obrázek 7 Srovnání latencí evokovaných potenciálů před a po hladovění	42
Obrázek 8 Srovnání amplitud evokovaných potenciálů před a po hladovění (** $p < 0,01$)	42
Obrázek 9 Individuální změny plazmatické hladiny glykémie vyvolané zátěží	43
Obrázek 10 Sada použitých stimulací pro aktivaci parvocelulárního/ventrálního a magnocelulárního/dorsálního proudu zrakové dráhy.	57
Obrázek 11 Ukázka rozložení použitých elektrod na skalpu hlavy respektující systém 10 – 20.....	60
Obrázek 12 Typické příklady křivek VEPs u reverzační (A) a pohybové (B) stimulace s hodnocenými vrcholy.....	61
Obrázek 13 Procentuální vyjádření optimálního svodu pro registraci M-VEP .	64
Obrázek 14 Grand average pro celoplošnou variantu radiálního pohybu u jednotlivých věkových skupin	68

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Vliv velikosti struktury na latence a amplitudy R-VEP.....	65
Tabulka 2 Vliv věku na latence a amplitudy M-VEP (u obou věkových skupin)	67
Tabulka 3 Korelace latencí a amplitud reverzačních VEP s věkem pokusných osob	69
Tabulka 4 Korelace latencí a amplitud pohybových VEP s věkem pokusných osob	69
Tabulka 5 Lineární závislost VEPs na věku	71
Tabulka 6 Vliv pohlaví na latence a amplitudy R-VEP.....	73
Tabulka 7 Vliv pohlaví na latence a amplitudy M-VEP (věková skupina 6-18)	74
Tabulka 8 Vliv pohlaví na latence a amplitudy M-VEP (věková skupina 19-60)	75
Tabulka 9 Horní hranice věkových norem pro latence hlavních vrcholů R-VEP a M-VEP.....	82

POUŽITÉ ZKRATKY

- A₁₊₂ – referenční elektroda tvořená spojením dvou el. na obou ušních lalůčkách
- A12 – mezivrcholová amplituda
- CBF – cévní mozkový průtok
- CCD kamera – chipová kamera
- CGL – laterální genikulátní jádra
- CNS – centrální nervový systém
- CT – počítačová tomografie
- C_z – centrální snímací elektroda umístěná na vertexu
- EEG – elektroencefalogram
- EP – evokované potenciály
- EPSP – excitační postsynaptický potenciál
- ERP – kognitivní evokované potenciály
- ExCo – M-VEP vyvolané radiálním pohybem (celoplošná varianta)
- ExCo c8° – M-VEP vyvolané radiálním pohybem (centrální varianta)
- ExCo m20° – M-VEP vyvolané radiálním pohybem (periferní varianta)
- F_z – frontální snímací elektroda
- GLUT 1, 3, 5 – membránové transportní proteiny pro glukózu
- IPSP – inhibiční postsynaptický potenciál
- ISCEV – Mezinárodní společnost pro klinickou elektrofyziologii
- ISI – interstimulační interval
- M-buňka – magnocelulární buňka
- MRI – magnetická rezonance

- MT – mediotemporální oblast
- M-VEP – zrakové evokované potenciály vyvolané začátkem pohybu
- M10° – M-VEP vyvolané lineárním pohybem
- N145 – druhý negativní vrchol R-VEP
- N160, N2 – dominantní komponenta M-VEP
- N75 – první negativní vrchol R-VEP
- O_L – snímací elektroda umístěná 5 cm vlevo od O_Z
- O_R – snímací elektroda umístěná 5 cm vpravo od O_Z
- O_Z – okcipitální centrální snímací elektroda
- P1 – první pozitivní vrchol M-VEP
- P100 – dominantní komponenta R-VEP
- P2 – druhý pozitivní vrchol M-VEP
- P300 – dominantní komponenta ERP
- P-buňka – parvocelulární buňka
- PET – pozitronová emisní tomografie
- P_Z – parietální snímací elektroda
- RSM – roztroušená skleróza mozkomíšní
- R-VEP – zrakové evokované potenciály vyvolané reverzací struktury
- R40', R20', R10' – R-VEP o velikosti struktury 40', 20', 10'
- V1 – primární zraková kůra (striátová oblast)
- V2-5 – extrastriátové oblasti
- VEP, VEPs – zrakové evokované potenciály
- ZP – zorné pole

SHRnutí

Zrak je pro člověka nejvýznamnějším prostředkem pro vnímání okolního světa. Uvádí se, že pomocí tohoto sensorického systému přijímáme až 90% všech informací.

Efektivní metodou, která umožňuje získat informace o funkci důležité součásti zrakového systému – o funkci zrakové dráhy, jsou zrakové evokované potenciály (VEPs).

Registrace aktivity zrakového kortexu má v naší elektrofyziologické laboratoři dlouholetou tradici. V rámci studia a klinické aplikace pohybových variant zrakových stimulací patříme mezi pracoviště, která jako vůbec první začala pracovat s tímto typem podnětů. Klinické využití experimentálních výsledků patří mezi naše prioritní cíle. Důkazem je naše rozšiřující se spolupráce s klinickými pracovišti hradecké fakultní nemocnice a s celou řadou okolních nemocnic a soukromých pracovišť.

Předpokladem úspěšné léčby je přesná a efektivní diagnostika, což mj. vyžaduje i znalost přirozené variability dané fyziologickými faktory.

Předmětem předkládané práce je studie vlivu vybraných fyziologických faktorů (věk, pohlaví) na hlavní komponenty VEPs. K výběru právě těchto faktorů nás vedla celá řada studií, popisujících jejich vliv a poukazujících na nutnost zavedení korigovaných norem do klinické praxe, a to zejména věkových. Tyto studie se však většinou zabývaly úzkým věkovým rozmezím a ovlivněním pouze jedné části zrakové dráhy – parvocelulárního/ventrálního proudu.

Naše dlouholeté zkušenosti s aktivací magnocelulárního/dorsálního systému pomocí pohybových stimulací nám umožnily daleko **komplexnější zhodnocení vlivu věku na funkce zrakové dráhy**, které jako takové doposud chybělo a které přineslo řadu prioritních výsledků s významným dopadem do diagnostiky.

Plazmatická hladina glykémie patří mezi důležité faktory ovlivňující funkce CNS. Současně s možností sledování aktivity vyšších korových oblastí pomocí zrakových kognitivních potenciálů (ERP) proto vyvstala otázka, zda jsou vyšší mozkové funkce ovlivněny i jejím kolísáním. Touto problematikou se zabývá druhá kapitola této práce.

Z výše uvedeného vyplývá i logická struktura kapitol tohoto dokumentu:

- Kap. 1 Úvod do problematiky – elektrofyziologie zrakové dráhy, VEPs a jejich klinické využití
- Kap. 2 Vliv glykémie na VEPs a zrakové ERP – popis a výsledky klinického experimentu
- Kap. 3 Vliv věku a pohlaví na VEPs – popis experimentu, statistická analýza získaných dat
- Kap. 4 Závěr – teoretické i praktické poznatky (teze), přínosy pro klinické využití (věkové normy)
- Kap. 5 Použitá literatura – seznam citací a literárních zdrojů
- Kap. 6 Přílohy – Typický VEPs nález, grafy korelace věku a hlavních komponent VEPs

1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY

1.1 ZRAKOVÁ DRÁHA

Zpracování zrakové informace začíná na úrovni sítnice, kde leží první tři neurony (fotoreceptory, bipolární buňky, gangliové buňky sítnice) zrakové dráhy.

Již v sítnici můžeme rozlišit dva typy gangliových buněk (obdoba buněk v parvo a magnocelulární vrstvě v laterálních genikulárních jádrech), které se označují jako parvocelulární (P) (= midget cells) a magnocelulární (M) (= parasol cells).

P buňky jsou ve srovnání s M buňkami menší co do velikosti, mají menší a řidší dendritickou síť, což souvisí i s menší velikostí recepčních polí. P buňky mají také menší průměr axonů, které jsou méně myelinizovány a rychlost vedení je tudíž pomalejší. P buňky jsou však schopné rozlišovat různé vlnové délky světla a přenáší informaci o barvě podnětu, což M buňky neumožňují (Livingston 1988).

S velikostí receptivních polí souvisí prostorová frekvence. M buňky nejsou schopny rozlišit jemnou strukturu, mají zvýšenou senzitivitu k nízké prostorové frekvenci, P buňky naopak vykazují zvýšenou senzitivitu k vysoké prostorové frekvenci. Mezi další charakteristiky M buněk patří zvýšená senzitivita k nízkým kontrastům a vysoké temporální frekvenci, P buňky jsou citlivé na vysoký kontrast a nízkou temporální frekvenci.

Porovnáme-li procentuální zastoupení P a M buněk v sítnici, zjistíme, že P buňky jsou mnohem četnější a vyskytují se více v centrální oblasti sítnice než v periférii (Baseler 1996, Meissirel 1997).

Axony gangliových buněk (mimo jiné i P a M) vystupují z bulbu jako Nervus opticus, který po zkřížení vytváří Tractus opticus zakončený v Corpus geniculatum laterale (CGL). CGL tvoří šest vrstev, které lze rozlišit

mikroskopicky jako parvo a magnocelulární a které přijímají nervová vlákna buď z pravého či levého oka. V dolních dvou jsou zakončena vlákna z M buněk, ve zbývajících vrstvách končí vlákna P buněk. Protože vlákna vycházející z parvo i magnocelulární vrstvy jsou odděleny, nazýváme tyto dva proudy mířící do primárního zrakového kortexu parvocelulární a magnocelulární proud. Pomocí experimentálních studií lze ukázat různé funkce obou proudů, které odráží odlišné vlastnosti M a P buněk.

Parvocelulární proud slouží k detekci tvaru, velikosti, barvy a kontrastu podnětu, magnocelulární dobře rozlišuje pohyb včetně zdánlivého a prostorovou hloubku. Informace vstupující do CGL nepřicházejí jen ze sítnice, ale také ze zrakové kůry a vytváří se zde zpětná vazba, která dovoluje modulovat zrakové informace.

Hlavní výstup z CGL v podobě Radiatio optica (zahrnuje parvo i magnocelulární proud) směřuje do primární zrakové oblasti (= area 17, area striata, V1), která se nachází v okcipitálním laloku podél sulcus calcarinus a je velmi dobře anatomicky ohraničena. Primární zraková oblast se chová jako křižovatka v transportu zrakové informace a nejen to. Představuje počáteční úsek zpracování informace o struktuře i pohybu. Area striata je složena ze šesti základních vrstev, které se označují římskými číslicemi (Lund 1988, Hendry 1994).

Informace vstupují do IV. vrstvy a odtud jsou distribuovány do I.-III. a V.-VI. Signál z V.-VI. vrstvy se vrací zpět do CGL, informace z I.-III. vrstvy pokračují do oblastí (V2-V5), které se více specializují ve zpracování zrakové informace. U lidí lze mikroskopicky rozdělit IV vrstvu na dvě podvrstvy B a C, C se dále dělí na α a β . I na úrovni primárního kortexu existuje segregace informace o struktuře a pohybu. Axony P buněk končí ve vrstvě IVC β a z M buněk míří do IVC α (Yoshioka 1995). Z IVC α pokračují nervová vlákna tzv. dorsálním proudem přímo či přes V2 do extrastriátové oblasti V5 (= MT =

mediotemporální), která je hlavní oblastí zpracovávající pohyb (Newsome 1985, Newsome 1988, Tootell 1996). Dorsální proud poté pokračuje do sousední MST (horní mediotemporální) oblasti a do zadní parietální oblasti. Při selektivním poškození dorsálního proudu dochází k porušenému vnímání pohybu zatímco ostatní zrakové funkce jako je vnímání barvy a zraková ostrost porušeny nejsou (Zihl 1983). Další postup vláken z IVC β pokračuje přes V2 ventrálním proudem do extrastriátové oblasti V4 a dále pak do temporální oblasti (Yoshioka 1996, Felleman 1997). Tímto proudem se přenáší informace o barvě a struktuře podnětu. Existují i doklady o vzájemném propojení a spolupráci extrastriátových oblastí V4 a V5 (Felleman 1991, Shipp 1995, Lewis 2000).

Tak jako CGL i primární a extrastriátové oblasti jsou retinotopicky uspořádané – jednotlivým místům sítnice odpovídají různě velké části v CGL či na úrovni striátové a extrastriátové kůry (Tootell 1988, Engel 1997, Press 2001, Smith 2001). Například centrálním 10° zorného pole odpovídá více než polovina primárního kortexu a to dovoluje rozpoznat drobné detaily předmětů.

1.2 ZRAKOVÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY

1.2.1 PODSTATA

Elektrickou aktivitu mozku lze rozdělit do tří částí na: 1) spontánní aktivitu (EEG), 2) evokované potenciály (EP) a 3) potenciály tvořené jednotlivými neurony, které se snímají pomocí mikroelektrod umístěných přímo k nervové buňce (tzv. jednotková aktivita). Evokované potenciály dále dělíme podle použitého podnětu na zrakové, sluchové a somatosenzorické (použití jiných modalit je v současné době zanedbatelné). Zatímco EEG a EP jsou metodami neinvazivními, jednotková aktivita představuje metodu invazivní využívanou hlavně při výzkumech prováděných na zvířatech.

Zrakové evokované potenciály (visual evoked potentials – VEPs) představují elektrofyziologickou vyšetřovací metodu sledující aktuální elektrickou aktivitu

mozku v reakci na zrakové podněty. Podstata vyšetření spočívá v záznamu úseků EEG, jejichž snímání pomocí povrchových elektrod umístěných na hlavě je synchronizováno s opakovaným specifickým zrakovým podnětem (např. záblesková stimulace, strukturovaný podnět, pohyb nízkokontrastní struktury).

Získaný signál EEG je tvořen souhrnem změn elektrické aktivity kortikálních neuronů, které vytváří excitační (EPSP) a inhibiční postsynaptické potenciály (IPSP). Při radiální orientaci buněk a při paralelní orientaci kortexu vzhledem k lebce, generuje EPSP povrchovou negativitu, IPSP povrchovou pozitivitu. Protože velikost sensorických potenciálů je velmi malá (0,1-20 μV), menší než spontánní aktivita (20-100 μV), která zde představuje nežádoucí šum, metodou zprůměrnování zaznamenaných úseků EEG potlačíme náhodnou elektrickou aktivitu a zvýrazníme hledanou odpověď na sensorický podnět. Získaná výsledná křivka, podle použitého stimulu, reprezentuje svými vrcholy aktivitu příslušné oblasti mozku, zodpovědné za zpracování zrakové informace.

Důležitým měřítkem pro hodnocení VEPs je přítomnost vyvolané odpovědi a její parametry (latence, amplituda).

1.2.2 REGISTRACE

Pro registraci evokovaných potenciálů se běžně používají plošné, nepolarizovatelné elektrody (Ag-AgCl terčíky o průměru cca 3 mm) připevněné na povrch hlavy pomocí gumových pásků nebo v rámci mnohakanálových „EEG čepic“. Důležité je zajištění dobrého kontaktu elektrod s pokožkou hlavy. K snížení elektrického odporu kůže se nejprve provádí její odmaštění (např.alkoholem) a nanesení EEG pasty, která slouží k udržení vodivosti. Kontaktní odpor by neměl přesáhnout 10 k Ω . Vyšší hodnoty mohou negativně ovlivnit výslednou odpověď (v závislosti na použitém typu EEG zesilovačů).

Elektrody jsou rozmístěny na povrch hlavy s využitím mezinárodně přijatého systému 10-20 (Jasper 1958). Základní elektroda O_z je umístěna ve střední

čáře v okcipitální oblasti nad inion (o 10% vzdálenosti protuberantia externa – nasion). Podle účelu, kterému má VEPs sloužit, se používá buď jen jedna základní elektroda (doporučený standard Mezinárodní společnosti pro klinickou elektrofyziologii – ISCEV - Odom 2004) nebo mnoho na skalpu hlavy rozložených elektrod.

První varianta slouží pro běžnou klinickou praxi. Z naší zkušenosti s vyšetřovací metodou VEPs však preferujeme použití více elektrod hlavně u pohybových typů stimulů, které mají maximum odpovědi v laterálních temporo-okcipitálních nebo i parietálních oblastech mozkové kůry. Získáváme tak komplexnější pohled na zdroje a šíření evokované aktivity. Velmi hustě rozložené elektrody (až 128) se využívají v topografických studiích, které mají za cíl odhalit generátory jednotlivých komponent VEPs.

Výslednou aktivitu můžeme snímat s použitím unipolárního nebo bipolárního zapojení elektrod. Unipolární zapojení spočívá v měření napětí mezi zvolenou a indiferentní (referenční) elektrodou, která by za ideálního stavu měla mít nulový potenciál, což se v praxi nedá zcela dosáhnout. Tento způsob registrace je tak závislý na zvolené referenci, kterou může být např. svod F_z nebo ušní lalůček. Při bipolární registraci zaznamenáváme vzájemný rozdíl napětí mezi zvolenými aktivními elektrodami. Oba způsoby mají své výhody i nevýhody.

1.2.3 VARIANTY VEPs

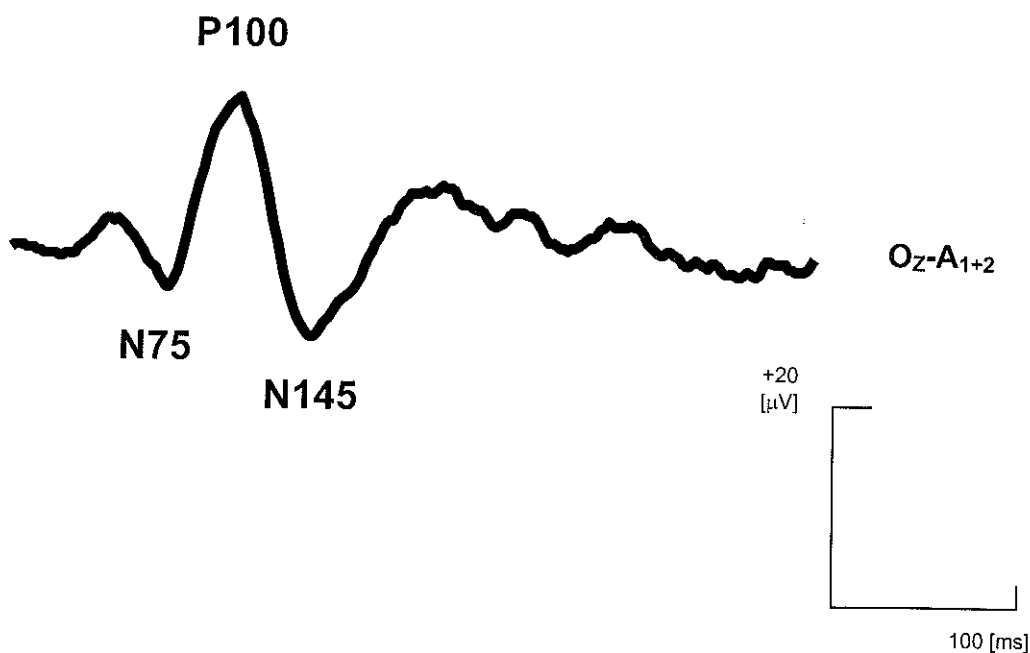
Prvním použitým podnětem pro získání VEPs byla zábleskové stimulace (flash) využívající změny osvitů sítnice (Cigánek 1961). V současnosti tato stimulace nemá takové klinické využití, i když si uchovala své místo zvláště u pacientů, kteří nemohou zrakově fixovat (malé děti, osoby v bezvědomí) (Brecelj 2004, Kato 2005).

V klinické praxi se nejvíce používá stimulace strukturovaným podnětem a to ve dvou variantách (Saunders 1997, Pandey 2004). První spočívá v objevení se a

vymizení struktury po přesně danou dobu, kdy jas obou fází je stejný. Tento typ podnětu se nazývá pattern-onset/offset. Druhá, představována reverzací struktury – záměny bílých a černých čtverců (pattern-reversal) je t.č. celosvětově standardním podnětem. Obě varianty vedou převážně k aktivaci parvocelulárního systému a „ventrálního proudu“ zrakové dráhy.

1.2.3.1 REVERZACE

Reverzační typ stimulace (R-VEP) umožňuje získat stabilní, tvarově jednoduchou (Obrázek 1) odpověď s malou inter i intraindividuální variabilitou (Halliday 1973), a tím poskytuje dobrý nástroj pro objektivní hodnocení funkce oblastí, které zpracovávají zrakové informace. Charakteristickou odpověď R-VEP tvoří tři vrcholy, které se označují podle své polarity N (negativní) či P (pozitivní) a času svého vzniku v milisekundách (Obrázek 1).



Obrázek 1 Charakteristická křivka VEPs jako odpověď na reverzační stimulaci s označením jednotlivých vrcholů

Iniciální negativní vrchol bývá označován jako N75. Druhý vrchol, vlna P100 je hlavní komponentou R-VEP. Změny její latence a amplitudy signalizují určitou

dysfunkci zrakové dráhy, přičemž latence díky malé intra- i interindividuální variabilitě je významnějším hodnoceným parametrem. Amplitudy P100 mají proměnlivou velikost s velkou interindividuální variabilitou a slouží spíše pro posouzení interokulárních rozdílů, k zhodnocení průběhu onemocnění nebo účinku léčby. P100 je následována druhým negativním vrcholem N145.

O genezi jednotlivých vrcholů existuje celá řada studií vycházejících z mnohokanálového snímání VEPs a technik dipólového modelování v kombinaci s funkční magnetickou rezonancí. Pozornost většiny výzkumníků je zaměřena převážně na genezi vlny P100 (Hainovic 1982, Seki 1996, Nakamura 1997, Breclj 1998), kdy zejména oblasti V1 (area striata) bývá přisouzen vznik tohoto dominantního vrcholu. Na vzniku vlny N75 se také podílí area striata (Ducati 1988, Hashimoto 1999). Vrcholu N145 je oproti výše zmiňovaným věnováno nejméně pozornosti a také výsledky řady autorů jsou rozporupnější. Někteří pokládají za místo vzniku striatovou oblast (Shigeto 1998), jiní extrastriatovou (Noachtar 1993) a další skupina dokládá, že se na vzniku podílí obě oblasti (Onofrij 1995). Tato neshoda může vycházet z odlišností v použité metodice (rozdílné časování, množství použitých elektrod, velikost použité struktury) jednotlivých studií.

1.2.3.2 POHYB

Méně používaným typem podnětu je pohyb nízkokontrastní struktury v zorném poli, který selektivně aktivuje magnocelulární systém a dorsální část zrakové dráhy. Lze zaznamenat tři varianty elektrické aktivity na pohyb struktury a to na začátek pohybu (motion-onset), na ukončení pohybu (motion-offset) a na změnu směru pohybu (motion-reversal). Dva posledně jmenované vykazují velkou inter i intraindividuální variabilitu a nejsou vhodné pro klinické použití (Kuba 1992).

Výsledné VEPs odpovědi na začátek pohybu v zorném poli tvoří komplex tří vrcholů P-N-P.

První pozitivní vrchol souvisí zřejmě s vymizením struktury (pattern-offset) v důsledku rozmazání, ke kterému dochází na začátku pohybu v případě vysoké prostorové frekvence. Efekt rozmazání lze významně eliminovat zvolením vhodné (větší) velikosti pohybující se struktury nebo snížením rychlosti pohybu, tzn. dosažením nižší „temporální frekvence podnětu“ (Kuba 1992). První vrchol v „motion-onset VEP“ bývá označován jako P1, jeho latence se pohybuje okolo 130 ms a na jeho vzniku se podílí parvocelulární/ventrální systém (Maier 1987, Skrandies 1998, fytche 2000).

Dominantní komponentou, která vzniká jako odpověď na začátek pohyb struktury (Kubová 1995), je negativní vrchol označovaný jako N160 (N170, N2) (Kuba 1992, Probst 1993, Bach 1994, Kubová 1995). Při pohybu struktury dochází k aktivaci magnocelulárního systému a poté dorsální části zrakové dráhy. Geneze vrcholu N160 je v oblasti V5 (Probst 1993, Schellart 2004). Maximum odpovědi (odpověď s největší amplitudou) závisí na použité pohybové stimulaci. U lineárního pohybu můžeme zaznamenat největší odpověď v MT oblasti (okcipito-temporo-parietální kortex) (Kubová 1990), radiální pohyb aktivuje více kortex centro-parietální (Kremláček 2004). Vrchol N160 je natolik stabilní a reprodukovatelný u zdravé populace a zároveň citlivý na patologické změny, že lze jeho latenci využít jako vhodný parametr k posouzení funkce zpracování pohybu (Kuba 1992).

Třetímu vrcholu označovanému jako P2 je v literatuře věnováno nejméně pozornosti. Latence P2 se zdá být závislá na typu použité pohybové stimulace a vykazuje oproti vrcholu N160 větší variabilitu. Největší amplitudy pozorujeme v parietální oblasti, kde můžeme předpokládat centrum vzniku tohoto pozitivního vrcholu (Schellart 2004).

1.2.4 VLIV PARAMETRŮ STIMULACE NA VÝSLEDNÝ CHARAKTER ODPOVĚDI

1.2.4.1 REVERZACE

Parametry stimulace, jako je frekvence reverzace (rychlost záměny bílých a černých polí šachovnice), jasový kontrast mezi poli šachovnice, průměrný jas struktury, velikost polí a velikost stimulační plochy, do značné míry předurčují způsob zpracování ve zrakovém analyzátoru a tím i výsledný tvar evokovaného potenciálu a trvání jeho jednotlivých komponent. Je nezbytné, aby každá laboratoř podle použitých parametrů stanovila své normy a nepřejímala normy jiných, protože je prakticky nemožné nastavit naprosto shodné parametry stimulace a záznamu často na zařízeních rozdílných výrobců.

FREKVENCE STIMULACE

Jedním ze základních faktorů, které ovlivňují výsledný charakter R-VEP je frekvence opakování podnětu. Nízká frekvence (menší než cca 5 Hz) vyvolá tzv. „transient“ („přechodný“) VEP, frekvence vyšší (6-8 Hz) „steady-state“ („ustálený“) VEP. Pomalá frekvence umožní po excitaci podnětem návrat primární zrakové oblasti do původního – „klidového“ stavu ještě před příchodem následujícího podnětu. Výsledkem stimulace je komplex vrcholů s prominentní komponentou P100. Pro extrakci „transient“ odpovědi od spontánní aktivity CNS se používá metoda zprůměrování. Doporučená stimulační frekvence reverzace k vyvolání „přechodné“ VEPs je menší než 2Hz, podle společnosti ISCEV (Odom 2004).

U „steady-state“ VEP je frekvence natolik vysoká, že výsledná odpověď má charakter pravidelného, rytmického vlnění (jednotlivé odpovědi navzájem interferují). Zde hodnotíme zejména fázové vztahy odpovědi pomocí Fourierovy analýzy.

KONTRAST

K dosažení odpovědi s malou variabilitou je vhodné použít co největší kontrast polí šachovnice. Zvyšující se kontrast vede ke zkrácení latence vrcholu P100 a mezivrcholové amplitudy dosahují maximálních hodnot (Spekreijse 1973, Kubová 1995). Pro výpočet kontrastu se používá následující vzorec (dle Michelsona):

$$\text{Kontrast (\%)} = (L_{\max} - L_{\min} / L_{\max} + L_{\min}) * 100$$

L_{\max} představuje jas světlých polí struktury, L_{\min} jas polí tmavých.

JAS

Obecně platí, že jas struktury udávaný u reverzačních podnětů představuje průměrnou hodnotu zahrnující jas světlých i tmavých částí stimulovaného pole. Latence a amplitudy VEPs vykazují logaritmickou závislost. Snižování jasu vede k prodlužování latencí a zmenšování amplitud. Při poklesu jasu o jednu logaritmickou jednotku se latence prodlouží přibližně o 10-12 ms (Shearer 1980). Při manipulaci s hodnotami jasu můžeme ozřejmit lehké patologické změny.

VELIKOST STRUKTURY

Od centra sítnice směrem k periférii dochází k zvětšování recepčních polí a poklesu zrakové ostrosti (viz shrnutí Brodal 1998) a tomu by měla být přizpůsobena i velikost stimulační struktury. Použitá velikost ovlivňuje latence i amplitudy všech tří vrcholů N-P-N komplexu. Jednotlivé vrcholy ale vykazují rozdílné závislosti latencí a amplitud na velikosti struktury. Zatímco u N75 lze pozorovat lineární modulaci (Bodish-Wollner 1992), u vrcholů P100 a N145 modulaci logaritmickou (Kurita-Tashima 1991). Křivka závislosti velikosti struktury na dobu vybavení odpovědi má tvar U. Nejkratší latence a maximální amplitudy vykazují R-VEP vyvolané reverzací šachovnice o velikosti čtverců 35'

(Kurita-Tashima 1991). V naší laboratoři pro optimální odpovědi používáme velikost 40', kdy je odpověď relativně nezávislá na vízu vyšetřované osoby.

VELIKOST STIMULAČNÍ PLOCHY

Podle rozsahu a tvaru stimulační plochy lze určit, která část sítnice bude stimulována. Protože různé části aktivují odlišné subsystémy zrakové dráhy, lze očekávat odlišnou distribuci aktivity na povrchu hlavy (maximum odpovědi v různých svodech). Na vzniku R-VEP se podílí zejména oblast makuly (Rover 1980) - centrální stimulační vykazují větší amplitudy a krátké latence P100. Zvýhodnění centra před periferií je na úrovni sítnice dáno vyšší hustotou gangliových buněk X a na úrovni kortexu projekcí centrální části sítnice na větší plochu primární zrakové kůry oproti periferii. Při stimulaci periferních částí sítnice má tak výsledná odpověď delší latenci a menší amplitudu hlavní komponenty (Hoshiyama 2001).

OPTIMÁLNÍ PARAMETRY PRO ZÍSKÁNÍ R-VEP

Frekvence reverzace menší než 2Hz

Vysoký kontrast (96%)

Průměrný jas 100 cd/m² (dle ISCEV doporučení)

Stimulace centrální části (15°) zorného pole

Velikost použité struktury 35-40'

1.2.4.2 POHYB STRUKTURY

Pohybové stimulační nejsou zatím tak rozšířené jako stimulační reverzační, a proto prací, které se zabývají popisem parametrů těchto podnětů je málo. Při následujícím výčtu jsem vycházela ze zkušeností a pokusů, které byly prováděny v naší elektrofyziologické laboratoři, která studuje pohybovou variantu - motion-onset VEP již řadu let.

JAS

VEPs vyvolané začátkem pohybu v zorném poli (motion-onset) nejsou jasem v rozmezí jednotek až desítek kandel téměř ovlivněny. Teprve nízké hodnoty (pod $0,1 \text{ cd/m}^2$) redukují amplitudu a hlavně prodlužují latenci vrcholu N160.

KONTRAST

Kontrast jasu mezi světlými a temnými poli struktury má zřetelný vliv na vrchol P1, snižující se hodnoty vedou k redukcii amplitudy. Vlastní reakce na pohyb (vrchol N160) změna kontrastu významně nepostihuje, dokonce oproti P1 nízké hodnoty kontrastu (10%) zvětšují výslednou odpověď (Kubová 1995, Bach 1997).

Zachovaná výbavnost vrcholu N160 při stimulaci strukturou o velmi nízkém kontrastu byla potvrzena v několika studiích, což podporuje vztah N160 s magnocelulárním systémem, který je citlivý na nízké kontrasty pohybů (Kaplan 1986, Tootell 1995).

RYCHLOST POHYBU

Z pokusů prováděných v naší laboratoři vyplynulo, že rozdílné hodnoty rychlostí výrazně neovlivňují latence N160 (pozorováno jen mírné zkracování při zvyšování rychlosti). Amplitudy však se zvyšující se rychlostí narůstají. Záleží ale také na výsledné temporální frekvenci (= násobku rychlosti a prostorové frekvence podnětu), kde se jako limitní jeví cca 6 Hz. S tím souvisí skutečnost, že s postupným zvyšováním rychlosti dochází ke zvýraznění prvního pozitivního vrcholu. Ten je závislý na temporální frekvenci, protože reprezentuje hlavně aktivitu parvocelulárního systému. Toto zvýraznění je u jednotlivých osob variabilní.

Dále bylo zjištěno, že vyšší rychlosti mají mnohem menší interindividuální variabilitu a že směrem do periferie stoupá reakce pro vyšší rychlosti.

TEMPORÁLNÍ FREKVENCE

Temporální frekvence je pro pohybující se strukturu dána součinem její prostorové frekvence a rychlosti (viz výše). Stejně temporální frekvence dosáhneme buď zvolením drobné struktury a pomalé rychlosti nebo kombinací větší struktury a vyšší rychlosti. Odlišné hodnoty temporální frekvence zásadně nemění latence, ale mají vliv na celkový charakter odpovědi. Při vysokých hodnotách je pohybová reakce kontaminována výrazným pozitivním vrcholem, což souvisí s vymizením struktury (pattern-off efekt). Jako kritickou temporální frekvenci označujeme frekvenci f_c , kdy v odpovědi začne dominovat P1 vrchol (cca nad 6 Hz).

TRVÁNÍ PODNĚTU, INTERSTIMULAČNÍ INTERVAL

Zrakový aparát zpracovávající pohyb v zorném poli je velmi adaptabilní. Díky tomu má doba, po kterou je pohybující se stimulace sledována, velký vliv na charakter pohybem vyvolaných VEPs. S rostoucí mírou adaptace dochází k lehkému prodloužení latence, ale hlavně ke zmenšení výsledné odpovědi. K zabránění adaptace je vhodné zvolit krátkou dobu trvání pohybu a prodloužit interstimulační interval (ISI). ISI je časový interval mezi dvěma po sobě jdoucími pohybovými fázemi, kdy dochází k zotavení (eliminace adaptace) zrakového aparátu. Vzájemný poměr trvání podnětu a ISI se ukázal být zásadní při adaptačních pokusech (Bach 1994, Hoffmann 1999). Pro přijatelnou úroveň poklesu amplitud u VEPs by doba pohybu neměla přesáhnout 20% z ISI. Splnění uvedené podmínky lze snadno dosáhnout zvolením dostatečně dlouhého ISI, což však prodlužuje vyšetření a tím nepříznivě ovlivňuje pozornost a únavu vyšetřovaného. Jako optimální je v naší laboratoři používáno trvání pohybu 200 ms a ISI 1000 ms.

UMÍSTĚNÍ PODNĚTU V ZORNÉM POLI

Receptory (Y-gangliové buňky) sítnice sloužící k detekci pohybu jsou umístěny zejména v periferní části. Z tohoto nálezu lze předpokládat větší reakce pohybových stimulací získané právě při stimulaci periferie. Tento předpoklad dokládá např. Schlykowa (1993), Kremláček (2004 a). Ve studii Kremláčka byla zjištěna větší reakce (odpověď s větší amplitudou) z periferie ve srovnání k odpovědím z centrální (makulární) části zorného pole.

VELIKOST STRUKTURY A TYP POHYBU

Dalším známým faktem je odlišná velikost recepčních polí sítnice – od centra směrem k periférii tato velikost stoupá. Jeví se proto vhodné použít strukturu se zvyšující se velikostí směrem do periferie.

Dle našich manipulací s různými typy pohybu (translační, radiální, rotační, spirální) jsme získali nejlepší odpovědi u radiálního pohybu (Kremláček 2004 b). Tento typ vykazoval signifikantně kratší latence a větší amplitudy ve srovnání s ostatními použitými variantami.

OPTIMÁLNÍ PARAMETRY PRO ZÍSKÁNÍ M-VEP

Jas – 17 cd/m²

Nízký kontrast - < 10% se sinusoidální modulací

Pomalá rychlost pohybu – optimální 10°/s

Malá velikost jednotlivých elementů struktury, které se směrem do periferie mohou zvětšovat (1-0,2 c/deg)

Tvar struktury – koncentricky uspořádané prstence

Krátká doba trvání podnětu – max. 200 ms (tato max. hodnota ještě umožňuje rozlišení on a off odpovědi)

Interstimulační interval – 1000 ms

Celková doba stimulace – neměla by přesáhnout 1 min

Stimulační plocha – nejméně 20°

1.2.5 FYZIOLOGICKÉ PARAMETRY SUBJEKTŮ OVLIVŇUJÍCÍ CHARAKTER VEPs

1.2.5.1 VĚK, POHLAVÍ

Věk se zdá být jedním z nejdůležitějších fyziologických parametrů, který ovlivňuje výsledný tvar, latence a amplitudy VEPs. Jeho vlivu i vlivu pohlaví je věnována hlavní část mé práce (viz kapitola 3 Vliv věku a pohlaví na VEPs)

1.2.5.2 ZRAKOVÁ OSTROST

Snížená zraková ostrost vede k redukci amplitud a prodloužení latencí vrcholu P100 zejména při použití drobné struktury (velikost čtverců 10' a menší). Se zvětšováním velikosti struktury dochází k snižování korelace zrakové ostrosti a velikosti amplitud (Jenkins 1985). Přesto lze metodu VEPs (reverzační stimulace) použít k objektivnímu ověření zrakové ostrosti a to zejména u malých dětí a špatně spolupracujících pacientů (Fagan 1985, Wiener 1985, Jenkins 1988). Motion-onset VEP nejsou významně závislé na zrakové ostrosti

1.2.5.3 VELIKOST ZORNICE

Velikost zornice určuje množství světla vstupujícího do oka a může tak ovlivnit i snímané VEPs (Muller 1988). Zvyšující se velikost zornice způsobuje zkrácení latencí, malá zornice naopak latence prodlužuje (Hawkes 1981, Muller 1988)

Ovlivnění amplitud (jejich redukce) nastává až při extrémní velikosti zornice - pozorováno u miózy i mydriázy (Hawkes 1981, Lovasik 1985)

1.2.5.4 SPOLUPRÁCE

Dobrá spolupráce pacienta při snímání VEPs je zárukou získání spolehlivých dat. Možná kontaminace výsledných VEPs nežádoucími artefakty hrozí například při pohybech hlavy či spasmech hlavových, obličejových a krčních svalů, čemuž se snažíme zabránit oporou hlavy a krku. Dalším faktorem, který může ovlivnit VEPs je nedokonalá zraková fixace, která může snížit velikost amplitud a ovlivnit tvar potenciálů okohybnými pohyby (hlavně ve frontálních svodech).

Před každým snímáním proto pacienta seznámíme s průběhem vyšetření a poučíme ho, jak se má chovat. Větší pozornost je třeba věnovat dětské skupině pacientů a pacientům s psychickým onemocněním. Obě skupiny obtížně udržují pozornost a i délka jednotlivých stimulací může být pro ně limitující.

1.2.6 KLINICKÉ VYUŽITÍ VEPs

Stimulace magnocelulárního/dorsálního proudu na rozdíl od stimulace parvocelulárního/ventrálního nepatří mezi běžně používané metody v klinické praxi. Pro komplexní zhodnocení funkce zrakové dráhy je však nezbytná nejen běžně používaná stimulace R-VEP, ale i M-VEP, což lze ukázat na některých příkladech onemocnění zrakového nervu postihujících jednu a nebo druhou část zrakové dráhy.

1.2.6.1 GLAUKOM

Glaukom zahrnuje skupinu chorob, pro které je charakteristické poškození terče zrakového nervu a díky tomu dochází ke změnám v zorném poli. U řady pacientů je hlavním vyvolávajícím činitelem zvýšený nitrooční tlak. Pomocí některých studií bylo prokázáno zejména poškození nervových vláken většího kalibru (Quigley 1987, 1988), což jsou vlákna představující vstup do magnocelulárního systému. Kubová a spol. (1996-97), ve shodě

s histologickými studii, prokázali ovlivnění reakcí v počátečních stádiích glaukomu u pohybových stimulací (prodloužené latence vrcholu N160), zatímco reakce na strukturu (parvoceleulární systém) postiženy nebyly. S progresí glaukomového poškození dochází i k ovlivnění centra sítnice projevujícího se také prodloužením latencí vlny P100.

1.2.6.2 AMBLYOPIE

Amblyopie je onemocnění charakterizované jednostranným snížením zrakové ostrosti, kdy neprokážeme viditelné známky oční nemoci. Nejčastěji vzniká z důvodu strabismu nebo výrazné anisometrie, což vede k potlačení funkce jednoho oka a narušení správného vývoje zrakové dráhy. Ve studii prováděné na našem pracovišti (Kubová 1996a) bylo prokázáno postižení pouze reakcí na strukturu (R-VEP). Reakce na pohyb (M-VEP) nevykazovaly ve srovnání se zdravým okem žádný deficit. Obdobný nález popisuje ve své práci i Shan (2000). Patologický nález u obou typů stimulací (R-VEP i M-VEP) pacienta s amblyopií je podnětem pro zjištění dalšího souběžného onemocnění.

1.2.6.3 RETROBULBÁRNÍ NEURITIDA

Retrobulbární neuritida patří mezi choroby, kdy na prvním místě v diagnostice figurují VEPs. Pomocí VEPs zjišťujeme na postiženém oku patologický nález (prodloužení latence, event. redukce amplitud) u reverzační stimulace, což odráží v klinickém obraze dominující snížení zrakové ostrosti (Celesia 1990, Andersson 1995, Tekavcic-Pompe 2003). Toto jednostranné postižení zrakového nervu může být v části případů prvním příznakem RSM (Wikstrom 1980, Frederiksen 1991). Možnost rozlišit „prostou“ neuritidu od neuritidy, která předchází rozvinutí RSM je důležité pro včasnou diagnostiku a zahájení adekvátní léčby. VEPs se jeví jako vhodná metoda k alespoň částečnému rozlišení obou výše zmiňovaných typů neuritidy. U prosté retrobulbární neuritidy je postižen převážně R-VEP, u neuritidy, která předchází RSM, lze zaznamenat

i patologický nálezu u M-VEP. Nález abnormit na nepostřiženém oku diagnózu neuritidy z důvodu RSM významně podporuje (Kubová 1995).

1.2.6.4 ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA MOZKOMÍŠNÍ (RSM)

RSM je závažné chronické, autoimunitní onemocnění, které způsobuje diseminované poškození myelinu a v různé míře i destrukci axonů. Ztráta axonů a porucha myelinové pochvy jsou podkladem neurologického deficitu, který se manifestuje podle poškozené oblasti CNS například postižením zrakového nervu, okohybných nervů, mozečkovým syndromem, sfinkterovými poruchami, únavou atd. Demyelinizace zrakového nervu se typicky projeví prodloužením latencí VEPs u jednoho či obou očí (Matthews 1977, Trojaborg 1979, Czopf 1985). Poškozen může být jak parvoceulární tak i magnocelulární systém nebo oba současně a použití sady stimulací testující obě složky zrakové dráhy zvyšujeme výtěžnost VEPs vyšetření (Kubová 1995, Szanyi 2003).

1.2.6.5 BORRELIÓZA

Borreliózu lze označit jako multisystémové zánětlivé onemocnění postihující kůži, klouby, srdce a nervový systém (neuroborrelióza). Původcem je spirocheta *Borrelia burgdorferi*, která je přenášena klíšťaty. Podle stádia onemocnění dochází také k různé manifestaci postižení očí a očního nervu jako je například fotofobie, konjunktivitida, snížená zraková ostrost, diplopie, zánět zrakového nervu, keratitida, episkleritida, iritida. Ve spolupráci s infekční klinikou FN v Hradci Králové jsme zjistili, že metodu VEPs lze použít k podpoření diagnózy, k sledování vývoje a účinnosti terapie. Kombinace R-VEP a M-VEP zvyšuje záchyt patologii téměř o jednu třetinu (článek nabídnut k publikaci).

1.2.6.6 SCHIZOFRENIE

Schizofrenie patří mezi psychotická onemocnění, kdy u pacienta dochází k porušenému vnímání skutečnosti, je omezena schopnost přizpůsobit se a

nalézáme změny v sociálním chování. Pacienti s touto chorobou mimo jiné vykazují ve včasném stádiu poruchu vnímání pohybu (deficit magnocelulární části zrakové dráhy) (Butler 2001, 2005). Tento nález jsme potvrdili v pilotní studii. Zjistili jsme také, že postižení magnocelulárního systému nekorelovalo s počtem atak či antipsychotickou léčbou. VEPs tak nabízí objektivizaci poruchy vnímání pohybu u pacientů se schizofrenií.

1.2.6.7 DYSLEXIE

Dyslexie je specifická porucha čtení, která není způsobena poruchou inteligence či somatickým onemocněním (smyslovým či neurologickým). Jedna z hypotéz vzniku této poruchy předpokládá dysfunkci magnocelulárního systému (Livingstone 1991, Demb 1998, Stein 2001). Fyziologicky magnocelulární systém při rychlých sakadických pohybech očí při čtení inaktivuje systém parvocelulární a tím umožní přesunout pozornost na další slovo. Dyslektici tuto inhibici postrádají a výsledkem je obraz směsice těžko rozlišitelných znaků. Teorii deficitu magnocelulární dráhy podpořila Kubová a spol. (1996b) pomocí VEPs nálezů. V rámci této studie byly nalezeny signifikantní změny u M-VEP dyslektiků oproti zdravé kontrolní skupině zatímco rozdíl u R-VEP patologie nevykazovaly.

1.2.7 KLINICKÉ VÝHODY VEPs

Objektivní, reprodukovatelná metoda

Kombinace R-VEP a M-VEP zvyšuje výtěžnost vyšetření

Finančně relativně nenáročné (např. ve srovnání s CT či MRI vyšetřením)

2 VLIV GLYKÉMIE NA VEPs A ZRAKOVÉ ERP

Cílem klinického pokusu bylo ověření vlivu fyziologického kolísání glykémie na VEPs a ERP

2.1 POZNATKY O VLIVU HLADINY GLYKÉMIE (HYPOGLYKÉMIE) NA FUNKCI CNS

Je všeobecně známým faktem, že normální hladina glukózy v krvi je nezbytná pro funkci celého organismu, především pro centrální nervový systém (CNS), protože glukóza představuje hlavní zdroj energie pro CNS. Za speciálních podmínek, jako například hladovění, dieta bohatá na ketolátky, diabetes, dochází ke zvyšování plazmatické hladiny ketolátek (hydroxybutyrát, acetoacetát), které mohou být využity jako náhradní zdroj energie. Ke zvýšené tvorbě a zvýšené spotřebě ketolátek dochází také u novorozenců z důvodu příjmu stravy (mateřské mléko) bohaté na tuky (Morris 2005). V poslední době se objevují také práce, které poukazují na možné využití mastných kyselin s dlouhým řetězcem k získání energie pro činnost mozku (mastné kyseliny s dlouhým řetězcem se podílí až 20% na celkovém množství energie) (Ebert 2003).

Na udržení úzkého fyziologického rozmezí plazmatické hladiny glukózy (3,88-6,70 mmol/l, Kessler 1993) se podílí zejména inzulín (snižuje hladinu glukózu), glukagon, adrenalin, noradrenalin, vazopresin a angiotenzin II (zvyšují hladinu glukózy). Transport glukózy k buňkám CNS však inzulín nevyžaduje, ten je uskutečňován přes hematencefalickou bariéru a membrány neuronálních a gliálních buněk pomocí transportních proteinů (zejména GLUT1, GLUT3 Harati 1996 a GLUT5, Levin 2004) facilitovanou difúzí. Protože v CNS nejsou zásoby cukru, i když v době hladovění lze využít rezervní glykogen – zásoba v astrocytech (Owen 1967, Clarke 1999, Dienel 2003), je mozek závislý na

nepřetržitě dodávce glukózy krvi. Získaná energie při oxidaci glukózy slouží k synaptické transmisi, k udržení iontového gradientu, k uvolňování neuromediátorů a jejich aktivního zpětného vychytávání, část je také využita pro syntézu řady humorálních látek (McCall 2004).

Dodávka energie do neuronálních buněk závisí na jejich velikosti a tvaru (např. velké neurony spotřebují větší množství energie než interneurony) (Clarke 1999) a na aktuální potřebě v daném časovém okamžiku. Proto pokud klesne hladina glukózy v krvi můžeme pozorovat rozličné neurologické příznaky jako sensorické, motorické afázie, poruchy barevného vidění, závratě, hemiparézy. Pozorované příznaky závisí na délce trvání hypoglykémie a velikosti poklesu. V rozmezí 2,0 - 3,5 mmol/l dominuje z klinických příznaků úzkost, v EEG spektru nalézáme zvýšení amplitud spontánní elektrické aktivity a větší zastoupení pomalých frekvencí (4-8 Hz theta vlny, 1-4 Hz delta vlny). Lehčí hypoglykémie se může také projevit jako porucha kognitivních funkcí, což lze ověřit pomocí kognitivních potenciálů. Dochází ke změnám parametrů vlny P300 (prodloužení latence) ERP (zrakových i sluchových) (Jones 1990, Fanelli 1994, Schultes 2005). Zajímavé je, že parametry vlny P300 se vrací k normálních hodnotách až po 45-75 minutách zkorigované hladiny glukózy v krvi. Mechanismus tohoto zpoždění není dosud znám (McCall 2004).

Pokles plazmatické hladiny dosahující 1,5 – 2,0 mmol/l se projevuje jako stupor a EEG aktivitu nalézáme ve spektru 1-4 Hz (delta vlny). Pokles pod 1,36 mmol/l může vyvolat hypoglykemické kóma a zároveň pozorujeme vymizení spontánní EEG aktivity (Auer 2004). Trvá-li takto závažná hypoglykémie déle než 30 minut, dochází k nevratným změnám v podobě neuronálních nekrotických a axonálního poškození (Dolinak 2000).

Na buněčné úrovni dochází vlivem těžké hypoglykémie k iontové dysbalanci, změně koncentrace neurotransmiterů, k metabolickému rozvratu (Clarke 1999, Auer 2004, McCall 2004). Iontová dysbalance se týká zejména draslíku a

vápníku – extracelulárně stoupá draslík, klesá vápník, který se kumuluje intracelulárně. Vlivem zvýšené intracelulární koncentrace vápníku dochází k aktivaci proteáz, lipáz, nukleáz, které vedou k poškození buňky (např. otok mitochondrií) končící buněčnou smrtí. Dále nalézáme poruchu rovnováhy mezi excitačními a inhibičními neurotransmitery ve prospěch excitačních (obdobný nález u ischemického poškození neuronů) (Auer 1996). Glutamát (hlavní excitační neurotransmitter) je ve velké koncentraci zejména intracelulárně a poškozením neuronů dochází k jeho vylití a nahromadění v synaptické štěrbině. Díky sníženému množství energie je ovlivněn re-uptake glutamátu v astrocytech (plní detoxikační úlohu) a koncentrace tohoto neurotransmiteru se dále zvyšuje až způsobí tzv. glutamátovou excitotoxicitu (Suh 2003). Změny metabolismu, které při hypoglykémii pozorujeme, zahrnují zvýšenou lipolýzu s následným zvýšením koncentrace nenasycených mastných kyselin (inhibují iontové kanály), sníženou syntézu cerebrálních proteinů, sníženou hladinu intermediátorů citrátového cyklu, vývoj tkáňové alkalózy. Příčinou tkáňové alkalózy je zvýšená tvorba amoniaku jako katabolického produktu bílkovin a nedostatek laktátu.

Neuroglykopénie vykazuje rozdílnou regionální senzitivitu. Mozková kůra společně s hippokampem reagují nejcitlivěji, první změny způsobené hypoglykémii jsou nalezeny právě zde. Oproti tomu mozeček a mozkový kmen jsou tohoto neblahého vlivu ušetřeny, nekrózy buněk zde nejsou pozorovány (Dolinak 2000, Auer 2004).

2.2 ERP A JEJICH VYUŽITÍ K HODNOCENÍ KOGNITIVNÍCH FUNKCÍ

K hodnocení funkce vyšších korových center (fronto-centrální oblast) lze využít kognitivní evokované potenciály (ERP) (Brandeis 1986). Výsledné odpovědi mohou být vyvolány různými modalitami – zrakovými, sluchovými, somatosenzorickými. V porovnání s EEG a primárními senzorickými

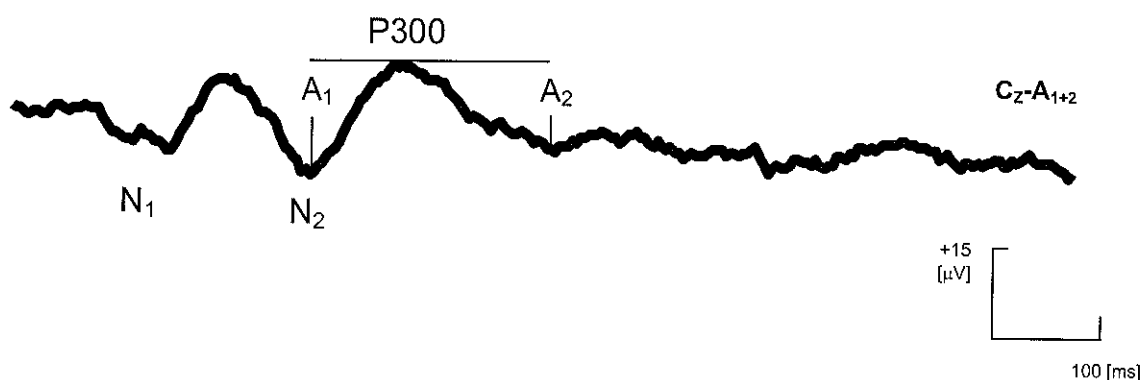
evokovanými potenciály nemají však ERP zatím takové klinické využití, i když mohou objektivizovat stav pozornosti a proces paměti (Polich 2000). Dosud relativně malé klinické využití souvisí s obtížností přípravy vhodné stimulace, která by měla vyvolávat reakce s malou inter a intraindividuální variabilitou, dále s náročným vytvořením vlastních věkově závislých norem a s časovou náročností při snímání. Delší doba stimulace vytváří prostor pro možné uplatnění artefaktů (například mrkání či jiných očních pohybů), které mohou ovlivnit výslednou křivku ERP tvorbou pozdní vlny (s latencí interferující s vlastní ERP) s maximem ve frontální oblasti. Podle některých autorů (Ochoa 2000) je však lépe pacienty před vyšetřením o nemrkání neinstruovat. Tato informace odvádí pozornost a dochází ke snížení amplitudy ERP.

Největší uplatnění ERP nachází u některých psychiatrických chorob jako je např. schizofrenie, deprese, obsedantně kompulzivní porucha, dále pak u pacientů s demencí, u časného stádia Alzheimerovy choroby, u posttraumatického poškození CNS, u roztroušené sklerózy mozkomíšni a u mnoha dalších (Pfefferbaum 1984, Barrett 2000, Polich 2000, Piras 2003). ERP jsou vhodné zejména pro zhodnocení účinku léčby u výše zmiňovaných chorob.

Nejčastěji se k získání ERP využívá prezentace dvou typů podnětů („oddball“ paradigma), které se během stimulace náhodně střídají. Jeden z těchto podnětů se vyskytuje s menší frekvencí, označuje se jako cílový („target“ či „rare“), druhý se pak označuje jako častý podnět („non-target“ či „frequent“). Vyšetřovaná osoba sleduje stimulaci pasivně nebo reaguje na cílový podnět stisknutím tlačítka či mentální úlohou. Stisknutí tlačítka (reakční čas), které je možné zaznamenat, nesouvisí s vlastní kognitivní úlohou, ale slouží k udržení pozornosti vyšetřované osoby a kontrole správného rozlišení „target“ podnětů.

Zrakové ERP mohou být vyvolány různými typy podnětů – záblesky, objevení a zmizení struktury (Giger-Mateeva 1999), pohyb v zorném poli (Kuba 1998). Ve výsledné křivce lze rozpoznat sérii negativních (N) a pozitivních (P) vln, které se

označují číselně či podle latence dané vlny. Vlivem zvolené zrakové stimulace můžeme ve výsledné křivce ERP (u „rare“ i „frequent“ podnětů) nalézt primární komplex s latencí 140-220 ms (vlna N1 nebo N150) (Potts 2004), který odráží aktivitu oblastí, kde dochází k mimovolnímu zpracování zrakového podnětu. Největší aktivita zodpovědná za vytvoření primárního komplexu byla zaznamenána v okcipitální oblasti (Hopf 2002). Vlivem kognitivní úlohy lze získat pozitivní vlnu s latencí 350-400 ms (P3 nebo P300) s maximem výskytu v parietofrontální oblasti (Picton 1992, Comerchero 1999). Právě parametry vlny P300 (latence a amplituda) slouží k hodnocení kognitivních funkcí (Obrázek 2).



Obrázek 2 Typická ukázka cílové ("target") odpovědi při vyšetření zrakových ERP využívající tzv. "oddball" paradigmatu.

Latence P300 odráží dobu potřebnou ke zpracování kognitivní úlohy. Její hodnota závisí na obtížnosti úlohy a negativně koreluje s mentálními funkcemi zkoumané osoby. Velikost amplitudy pak vypovídá o velikosti aktivity mozku (Picton 1992, Polich 2000). Vlna P300 vzniká jako odpověď u „rare“ i „frequent“ podnětů, ale svými parametry se navzájem výrazně liší. Amplituda P300 u „rare“ podnětů je většinou minimálně dvojnásobně větší ve srovnání s „frequent“ podněty (v závislosti na typu kognitivní úlohy). Při porovnání latencí získáváme kratší latence u „frequent“ stimulů. Tyto nálezy dobře korespondují s existencí dvou komponent vlny P300 – P3a a P3b. P3a můžeme označit jako časnou odpověď s maximem výskytu ve frontocentrální oblasti. Je spojována s procesy

pozornosti, což lze chápat jako určitý stupeň uvědomění si dané události (například pohybu podnětu v zorném poli). P3b pak označíme jako pozdní odpověď na podnět cílový. Maximum se objevuje v oblasti parietální (Comerchero 1999, Giger-Mateeva 1999, Jeon 2001). Vlna P3b je generována při společné aktivaci pozornostních a paměťových procesů. K jejímu vzniku dochází tehdy, když má vyšetřovaná osoba na cílový podnět reagovat – počítat, zmáčknout tlačítko.

Podle dosavadních studií existuje celá řada biologických faktorů, které mají vliv na výslednou latenci a amplitudu P300. Jsou to například věk (Veiga 2004), pohlaví, typ osobnosti, tělesná teplota, cirkadiální rytmy, běžně používané drogy (kofein, nikotin, alkohol) (Polich 1995). Při hodnocení ERP je třeba zohlednit mnoho různých vlivů, resp. zajistit stejné snímací podmínky či vyloučení některých faktorů.

2.3 METODIKA

2.3.1 STUDOVANÝ SOUBOR

V této studii byly vyšetřeny dvě rozdílné skupiny osob. První tvořilo 14 osob (7 žen a 7 mužů) ve věku 15-54 let (medián 21 let), s normální zrakovou ostrostí (v případě potřeby korigovanou brýlemi), nejhůře 4/6 oboustranně. Tato skupina byla zařazena do pokusu s jednodenním hladověním.

Druhá skupina se účastnila pokusů s ovlivněním hladiny glukózy pomocí normované zátěže. Tvořilo ji také 14 osob (7 žen a 7 mužů) ve věku 21-48 let (medián 21 let). Zraková ostrost v této skupině byla také normální (eventuelně korigována brýlemi).

Všichni zúčastnění byli praváci, nikdo neudával neurologické onemocnění, poruchy metabolismu cukrů, onemocnění kardiovaskulárního systému.

Tento pokus byl schválen etickou komisí lékařské fakulty v Hradci Králové, všechny zúčastněné osoby podepsaly informovaný souhlas a byly poučeny o možnosti pokus kdykoli ukončit.

2.3.2 MĚŘENÍ HLADINY GLUKÓZY

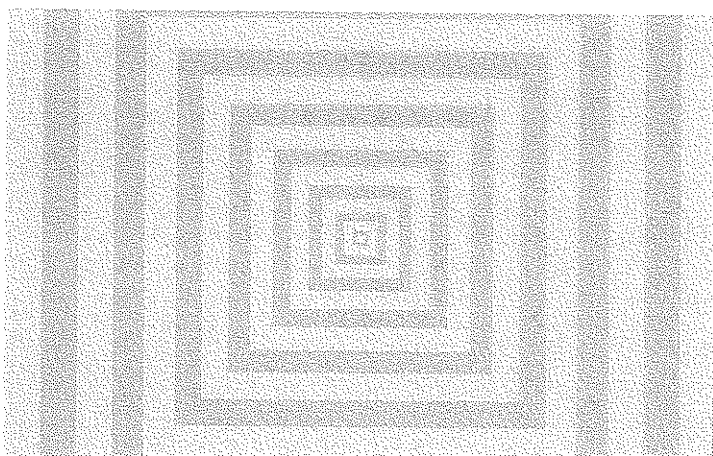
Měření probíhalo pomocí digitálního měřiče krevní glukózy GLUCOCARD II (GT-1640). K odběru kapilární krve jsme využili lancetového zařízení.

2.3.3 STIMULACE

Všechny osoby, které se zúčastnily tohoto pokusu byly vyšetřeny pomocí stejné sady zrakových evokovaných potenciálů (VEPs) a zrakových kognitivních potenciálů (ERP).

K vyvolání VEPs jsme použili tři stimulační systémy. První, selektivně aktivující parvocelulární systém, resp. „ventrální proud“ zrakové dráhy, byl představován reverzní černobílou šachovnicí (R-VEP) s velikostí čtverců 40'.

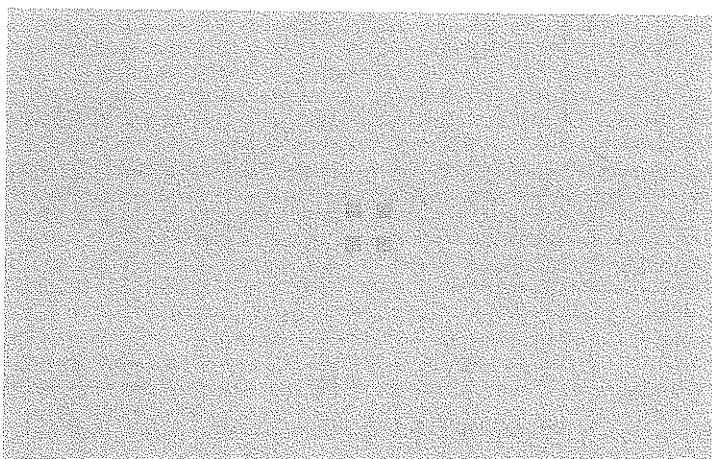
Zbylé dvě stimulační systémy (A a B) byly různými variantami pohybových podnětů (M-VEP), které vedly k aktivaci magnocelulárního systému, resp. „dorsálního proudu“ (Kuba 1992). Variantu A tvořil lineární pohyb nízkokontrastních čtverců s pseudonáhodným směrem pohybu, variantu B celoplošný radiální (centrifugální) pohyb koncentrické struktury (Obrázek 3) Tento podnět vykazoval snižující se prostorovou frekvenci (1-0,2 c/deg) a zvyšující rychlost pohybu (10-23 deg/s) směrem do periferie, což respektuje velikost recepčních polí sítnice a její rozdílnou citlivost na rychlost pohybu v centru a periférii. (Bližší parametry VEPs stimulačních viz metodika věkové závislosti.)



Obrázek 3 Ukázka podnětu tvořeného soustředně uspořádanými čtvercovými rámečky

K posouzení funkce vyšších korových oblastí bylo využito kognitivní úlohy, kdy na cílový podnět vyšetřovaný reagoval stisknutím tlačítka. Stisknutí tlačítka jsme využili k registraci reakční doby vyšetřované osoby.

Zrakový kognitivní podnět tvořily 4 šedé čtverečky (jas 12 cd/m^2) nízkého kontrastu (10%) o velikosti $40'$ umístěné na šedém pozadí (jas $12,6 \text{ cd/m}^2$) v centrální části zorného pole (Obrázek 4). V pseudonáhodném pořadí se horní dva čtverečky pohybovaly stejným směrem jako dolní řada (koherentně) nebo směrem opačným (nekoherentně). Pohybová fáze ($v = 10^\circ/\text{s}$) byla prezentována po dobu 200 ms, fáze stacionární (interstimulační interval) pak od 1 do 3 s. Cílovým („target“, „rare“) podnětem byl nekoherentní pohyb. Poměr cílových a necílových („frequent“) podnětů byl 1:3.



Obrázek 4 Ukázka podnětu pro vyvolání zrakových ERP

2.3.4 ZÁZNAM, HODNOCENÍ VEPs A ERP

Všechny použité stimulační podněty pro získání VEPs a ERP byly snímány binokulárně. Výsledné potenciály jsme získali pomocí unipolárních svodů O_z , P_z , C_z , F_z a O_R , O_L (5 cm vpravo a vlevo od elektrody O_z), s referenční elektrodou umístěnou na pravém ušním lalůčku.

Pro hodnocení byl použit svod s maximální odpovědí na daný typ stimulační podnět - pro reverzační podnět svod O_z , pro pohybové O_R nebo O_L a pro ERP C_z nebo F_z . V těchto zvolených svodech byly hodnoceny a statisticky zpracovány parametry (latence a mezivrcholové amplitudy) dominantního komplexu: u R-VEP vlna P100, u M-VEP vrchol N160 (N170) a u ERP vlna P300.

Každá stimulační podnět byla dvakrát zopakována a výsledné latence a mezivrcholové amplitudy jsme získali zprůměrováním obou. U VEPs bylo snímáno a zprůměrováno 40 jednotlivých odpovědí (délka jednoho úseku 440 ms, vzorkovací frekvence 500 Hz). Pro ERP jsme zaznamenávali 80 epoch (délka jednoho úseku 1000 ms) a zprůměrováno bylo 20 cílových a 20 necílových reakcí. V případě výskytu arteficiální kontaminace (nejčastěji mrkáním) u ERP byla celá stimulační podnět zopakována.

Všechny zrakové stimulace byly generovány pomocí našeho vlastního software (Kremláček 1999) na 21" monitoru liyama s vertikální frekvencí 105 Hz a průměrným jasem 17 cd/m². Při pozorovací vzdálenosti 0,6 m měla stimulační plocha rozsah 28° x 37°.

2.3.5 SCHÉMA POKUSU

2.3.5.1 ČÁST I. – 24 HODINOVÉ HLADOVĚNÍ

U všech osob byla po běžné snídani změřena hladina cukru v kapilární krvi a zároveň všichni podstoupili vyšetření VEPs a ERP. Od začátku měření glukózy začalo 24 hodinové hladovění s výjimkou konzumace neslazených, nealkoholických nápojů (káva nebyla doporučena pro svůj diuretický účinek). Druhý den jsme opět změřili hodnotu glykémie a zaznamenali jsme VEPs a ERP.

2.3.5.2 ČÁST II. – ZÁTĚŽOVÉ OVLIVNĚNÍ HLADINY GLUKÓZY

V této části pokusu jsme hladinu glukózy ovlivňovali normovanou zátěží. Před a po jízdě na bicyklovém ergometru (Kettler) byla u osob změřena glykémie. Sada VEPs a ERP byla snímána pouze před jízdou (vysvětlení – viz níže Výsledky). Zátěž trvající 60 minut byla zvolena u žen 2 W/kg a 2,5 W/kg u mužů a to s ohledem k věku a průměrné trénovanosti sledovaných osob (Seliger 1977).

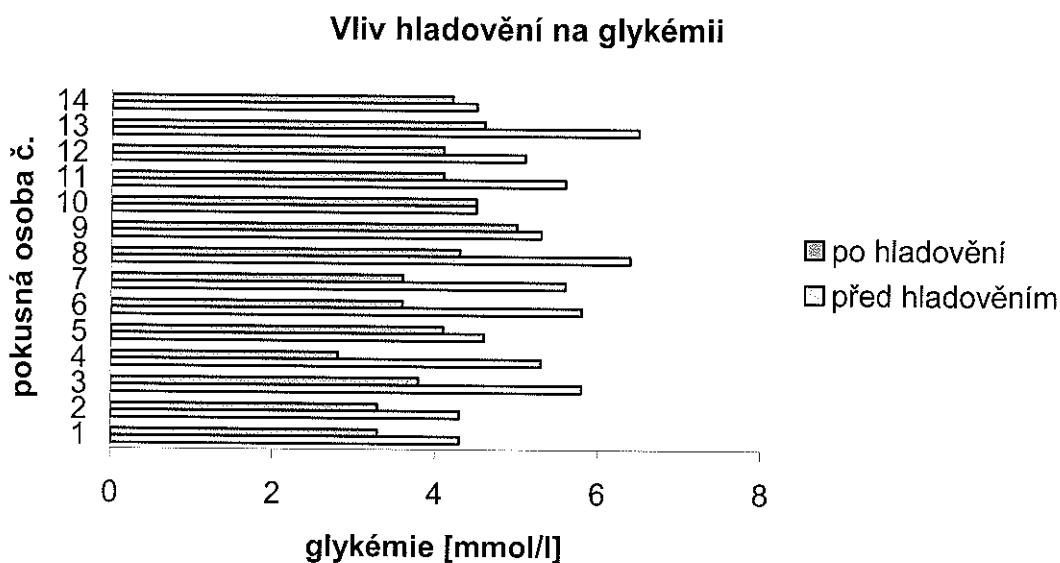
2.3.6 STATISTICKÁ ANALÝZA

Parametry evokovaných potenciálů jsou prezentovány jako průměr ± směrodatná odchylka. K srovnání dat před a po hladovění u každé osoby bylo použito párového Studentova t-testu. $P < 0,05$ byla hranicí signifikantního statistického rozdílu označovaného jako „*“.

2.4 VÝSLEDKY

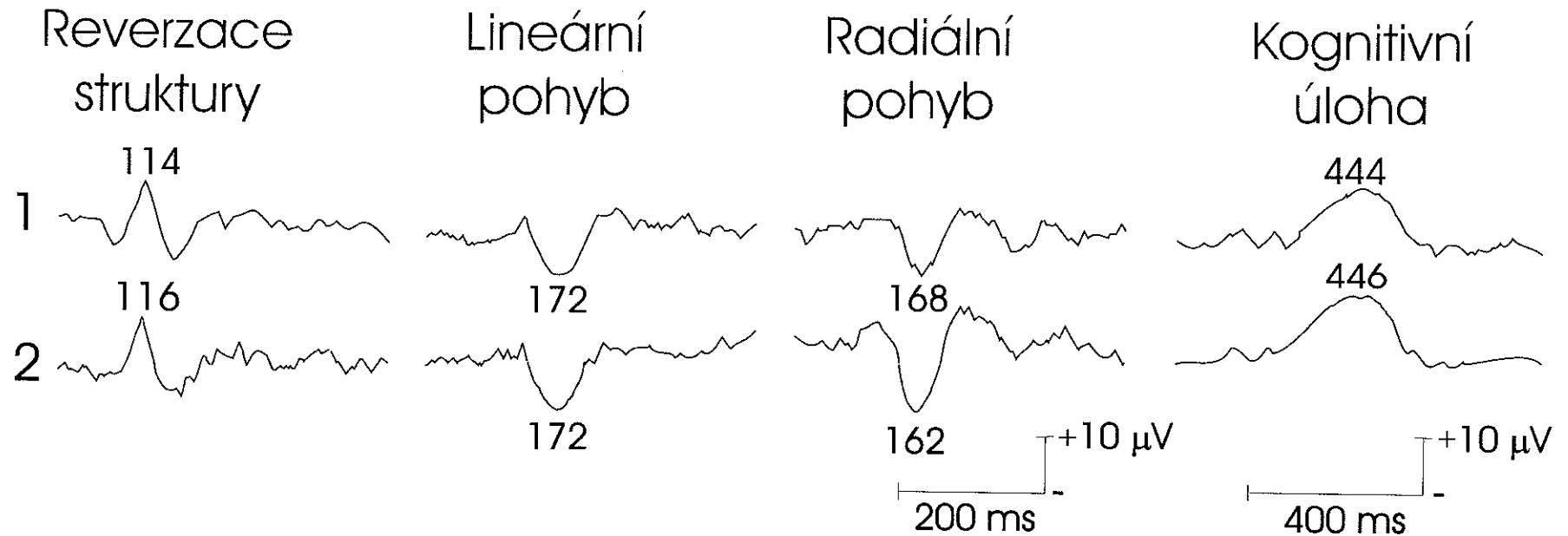
2.4.1 ČÁST I. – 24 HODINOVÉ HLADOVĚNÍ

24 hodinové hladovění vedlo k signifikantnímu poklesu glykémie oproti hodnotě před hladověním ($p < 0,001$). Průměrná hodnota poklesu činila $1,3 \pm 0,7$ mmol/l (průměr \pm výběrová směrodatná odchylka). U všech osob, kromě jedné (opakovaným měřením zjištěn pokles na 2,8 mmol/l) byla změna glykémie ve fyziologickém rozmezí 3,88–6,70 mmol/l (Obrázek 5). Zatímco hodnoty glykémie před hladověním nevykazovaly rozdíly mezi pohlavím, po hladovění jsme zaznamenali signifikantně větší pokles ($p < 0,001$) u žen (o 1,6 mmol/l) než u mužů (o 1,0 mmol/l). U žádné z osob nebyly zjištěny klinické známky hypoglykémie.



Obrázek 5 Individuální změny plazmatické hladiny glykémie vyvolané hladověním

Typ stimulace

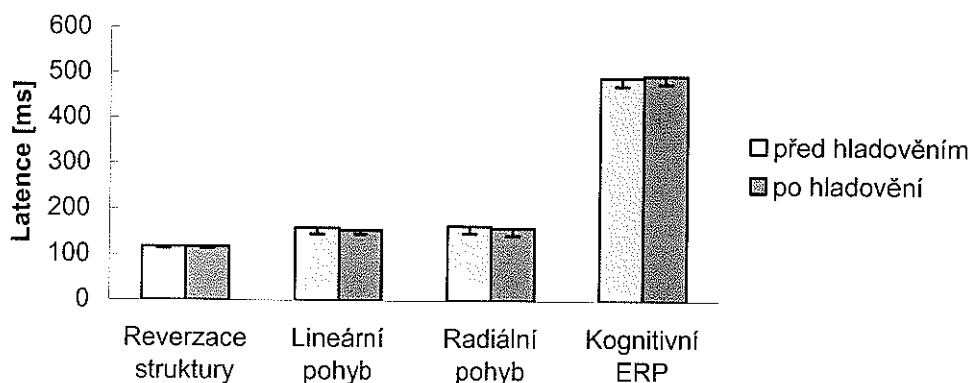


Obrázek 6 VEPs a ERP nálezy u osoby s nejnižší hodnotou glykémie po hladovění

Ani u této osoby nebyly pozorovány žádné příznaky hypoglykémie, přestože plazmatická hladina glukózy poklesla pod fyziologické rozmezí (viz Obrázek 5, pokusná osoba č. 4).

U zvolené sady stimulací nebylo zaznamenáno signifikantní ovlivnění latencí jednodenním hladověním (Obrázek 7; chybové úsečky představují velikost výběrové směrodatné odchylky).

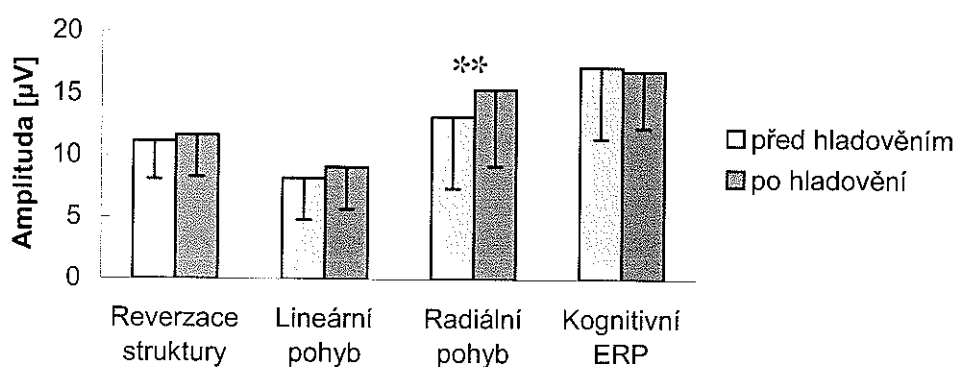
Vliv hladovění na latence evokovaných potenciálů



Obrázek 7 Srovnání latencí evokovaných potenciálů před a po hladovění

Při porovnání amplitud jsme nenašli změny u následujících podnětů: reverzace, pohyb lineární struktury, kognitivní stimulace (Obrázek 8). Statisticky významná změna amplitud ($p < 0,01$) byla zjištěna pouze pro radiální pohyb.

Vliv hladovění na amplitudy evokovaných potenciálů

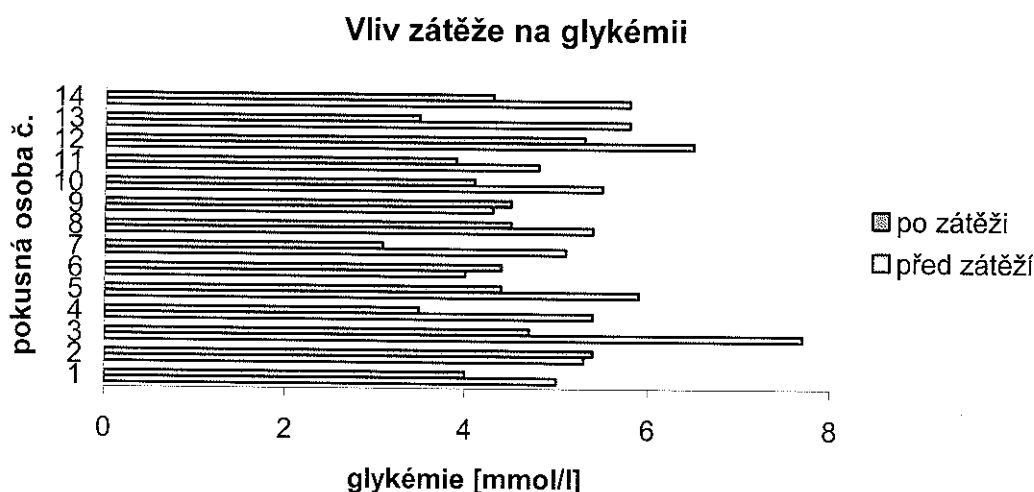


Obrázek 8 Srovnání amplitud evokovaných potenciálů před a po hladovění (** $p < 0,01$)

U všech osob jsme také hodnotili reakční čas – zmáčknutí tlačítka (minimální, střední a maximální). Při použití párového t-testu nebyl nalezen signifikantní rozdíl reakčního času na hladině významnosti 0,05 mezi hodnotami před a po hladovění. Nebyla také zjištěna korelace reakční doby a věku vyšetřované osoby před a po hladovění (korelační koeficient = 0,3).

2.4.2 ČÁST II. – ZÁTĚŽOVÉ OVLIVNĚNÍ HLADINY GLUKÓZY

U skupiny, která podstoupila zátěžovou část, byl také zjištěn signifikantní pokles glykémie ($p < 0,001$). Ve srovnání s 24 hodinovým hladověním byl ale průměrný pokles menší ($1,1 \pm 0,7$ mmol/l). Zaznamenali jsem dokonce u tří osob mírný vzestup glykémie po zátěži – zřejmě jako součást akutní stresové reakce při relativně krátkodobé zátěži (Obrázek 9). Protože se tohoto pokusu zúčastnili 4 dobrovolníci z experimentu s hladověním a zátěž nezpůsobila větší pokles glykémie, neprováděli jsem elektrofyziologické vyšetření po zátěži. Před zátěží se hodnocené parametry evokovaných potenciálů u všech osob nevykaly rozmezí normálních hodnot.



Obrázek 9 Individuální změny plazmatické hladiny glykémie vyvolané zátěží

2.5 DISKUZE

Jak bylo uvedeno v úvodu této práce glukóza je nepostradatelným zdrojem energie pro mozek a výrazný pokles její hladiny může skončit až nekrotizací neuronálních buněk (Dolinak 2000). Fyziologická odpověď na hypoglykémii u zdravých osob (ne u diabetiků či pacientů se změněnou reaktivitou autonomního systému) vykazuje jasnou hierarchii (Mitrakou 1991, Powers 1996). Nejprve dochází k sekreci kontraregulačních hormonů (glukagon, adrenalin, noradrenalin, růstový hormon, kortizol), které zvyšují hladinu glykémie a tím přispívají k vyrovnané nabídce glukózy pro CNS. Reakce kontraregulačních hormonů se spouští při plazmatické hodnotě glukózy 3,88 mmol/l. V případě poklesu glykémie kolem 3,2 mmol/l reaguje organismus aktivací autonomního nervového systému (třes, pocení, nervozita, tachykardie) a při poklesu pod 2,8 mmol/l pozorujeme symptomy související s neuroglykopenií (celková slabost, nevolnost, změna kognitivních funkcí až křeče). Lehké změny kognitivních funkcí lze dokonce podle některých autorů (Blackman 1992, Fanelli 1994) zjistit při rozmezí hodnot 2,8 – 3,1 mmol/l. Blackman a spolupracovníci (1990) ve své práci ukazují zřetelné prodloužení latence vlny P300 u sluchových i zrakových kognitivních potenciálů až od 2,6 mmol/l. Poklesu glykémie v této studii bylo však dosaženo aplikací insulínu, oproti našemu „fyziologickému“ ovlivnění hladiny. Stejná studie nezaznamenala změny vrcholů primárního komplexu, který odráží senzorickou odpověď na použitý stimulus a na tomto základě lze předpokládat, že zrakové evokované potenciály nebudou také vykazovat změny.

Dalším kompenzačním mechanismem udržujícím dostatečnou dodávku glukózy do CNS je zvýšení krevního průtoku mozkem (CBF) (Gomes 1992). Mechanismus jakým je dosaženo zvýšeného CBF je však doposud nejasný a není přesně definováno jaká změna glykémie aktivuje tento mechanismus (Powers 1996).

Znalost ovlivnění či neovlivnění parametrů VEPs a ERP fyziologickým kolísáním glukózy je nezbytným předpokladem pro správnou interpretaci výsledků výše zmiňovaných vyšetření.

Zvolené schéma našeho pokusu (snížení glykémie hladověním nebo zátěží) bylo navrženo záměrně jako možné mezní situace s kterými se můžeme setkat u pacientů vyšetřovaných pomocí evokovaných potenciálů.

U osob, které se zúčastnily jednodenního hladovění nebyla zjištěna ani u jedné stimulace signifikantní změna latencí, což je pro klinické vyšetření nejvíce hodnocený parametr. Všechny osoby (mimo jedné) dosáhly u obou experimentů poklesu glykémie, která byla ve fyziologickém rozmezí, a nevedla k ovlivnění funkce CNS.

Větší pokles glykémie u žen oproti mužům v reakci na zátěž lze objasnit rozdílnou sekrecí adrenalinu. Na stresový podnět (fyzická, psychická zátěž, hypoglykémie) reagují muži větším a rychlejším vyplavením adrenalinu zatímco u žen dochází k vzestupu plazmatických hladin adrenalinu pomaleji (Claustre 1980, Diamond 1993, Engstrom 1999). Zvýšená hladina adrenalinu více aktivuje utilizaci svalového glykogenu a tím dochází k většímu zvýšení plazmatické hladiny glykémie (Engstrom 1999).

Překvapivým zjištěním pro nás byl nález signifikantního nárůstu amplitud u radiálního (centrifugálního) pohybu po 24 hodinovém hladovění. Domníváme se, že toto zvýšení aktivity může souviset s faktem, kdy centrální nervový systém reaguje na mírný pokles glykémie (3,0 – 3,8 mmol/l) větší excitabilitou (Guyton 1985) a kdy použitý centrifugální pohyb v porovnání s centripetálním představuje silnější varovný signál.

Práce, které se věnovaly možnému ovlivnění kognitivního procesu fyzickou zátěží (Grego 2004, Kamijoto 2004), našly změnu parametrů vlny P300 (prodloužení latence) až po 2 hodinové zátěži. Dokládají také závislost změn u P300 na zvoleném fyzické zátěži. Čím je zátěž větší, tím více dochází

k ovlivnění (prodloužení) latence P300. Možným vysvětlením tohoto jevu je akumulace faktorů jako je dehydratace, vzestup teploty, hypoglykémie, které ovlivní kognitivní proces. U našeho vzorku osob, které podstoupily hodinovou jízdu na ergometru nedošlo k projevům dehydratace a nezaznamenali jsme signifikantní zvýšení tělesné teploty.

3 VLIV VĚKU A POHLAVÍ NA VEPS

3.1 ZMĚNY ZRAKOVÉ DRÁHY SPOJENÉ S VĚKEM

Nejvíce změn v utváření CNS probíhá během embryonálního a časného postnatálního období. Tyto změny jsou výsledkem dynamické interakce mezi genovou výbavou a působením vnějšího prostředí. Vnější prostředí ovlivňuje i další stadia vývoje, i když už ne v takové míře jako v rané fázi. V průběhu celého života jedince dochází k dalším změnám ve funkcích mozku, kdy může být velmi složité odlišit konec procesu zrání a začátek etapy stárnutí. Vhodným příkladem je například sledování vývoje a stárnutí všech částí zrakové dráhy (sítnice, zrakový nerv, laterální genikulární jádra, zrakový kortex). Správný vývoj zrakové dráhy vyžaduje dostatečné množství podnětů o okolí (tvaru, velikosti, barvě, pohybu objektů apod.), ale také normální stav zrakového aparátu.

3.1.1 SÍTNICE

Závěrečná fáze vývoje sítnice probíhá od 22. týdne gestace. Při narození jsou periferní části (převaha M buněk) zcela zralé, zatímco vývoj makulární oblasti (P buňky) není ukončen (Hendrickson 1984, Yuodelis 1986). Vývoj makulární části zahrnuje zúžení fovey, změnu šířky a denzity čípků. Vlivem migrace buněk z centrální části sítnice směrem k periférii se foveolární oblast zužuje z původních 1000 μm na 650-700 μm . Tento proces je ukončen v 45. měsíci vývoje (Yuodelis 1986). Podle anatomických (Yuodelis 1986) a fyzikálních studií (Banks 1988) lze dále pozorovat ztenčení fotoreceptorů (čípků) ze 7,5 μm na 2 μm (této šířky je obvykle dosaženo do 3 let života). Větší šířka čípků u novorozence, tj. nižší denzita světločivných elementů na jednotku plochy, způsobuje až 350x horší absorpci světla. Důsledkem je také horší schopnost rozlišit dva body mezi sebou na větší vzdálenost, což vysvětluje proč malé děti lépe reagují na zrakové stimuly umístěné v blízkosti obličeje. Během prvních

třech let stoupá denzita fotoreceptorů z původních 18 na 100 μm až na 42 na 100 μm a pokračuje vývoj jejich zevních segmentů a basálních axonálních výběžků.

S vývojem sítnice, zejména její foveální části souvisí i vývoj zrakové ostrosti. Novorozenci mají 40x horší zrakovou ostrost ve srovnání s dospělými a během prvních šesti měsíců dochází k největšímu zlepšení, kdy na konci 6. měsíce vykazují pouze 8x horší ostrost než dospělá populace. Hodnoty srovnatelné s dospělými dosahují děti mezi 4.-6. rokem života (Elleberg 1999).

Změny, které lze sledovat v pokročilém věku se týkají zejména tloušťky sítnice, buněčného uspořádání, počtu buněk a morfologických změn cév. S věkem dochází k signifikantnímu poklesu tloušťky sítnice, k snižování počtu gangliových buněk a tyčinek, které vykazují větší zranitelnost než čípky (Curcio 1993, Panda-Jonas 1995, Georges 1999). Buňky sítnice, zejména vnější segment, mohou vykazovat různé stupně dezorganizace v uspořádání, buněčná jádra bývají vytlačena směrem k vnějším vrstvám. Řadu změn vykazují také pigmentové buňky epitelu sítnice a jejich basální (Bruchova) membrána. Pigmentové buňky se stávají velikostně a tvarově nepravidelné, v cytoplazmě se masivně hromadí věkový pigment – lipofuscin (Kennedy 1995). Basální membrána pigmentového listu difúzně degeneruje, nalézáme zde velké množství kalcifikací a drobných fisur. Popisované změny vykazují regionální odchylky, nápadné jsou zejména v periférii sítnice (Gao 1992). Věkové změny, které probíhají v cévách sítnice, jsou obdobné jako v celém organismu. Vlivem vývoje sklerotických plátů (degenerace svalové vrstvy) dochází k zúžení cévního průsvitu a tím je ovlivněna výživa sítnice. Aterosklerotické postižení zasahuje i vlastní endotelové buňky, které mění svůj metabolismus a pokračujícím procesem můžeme pozorovat jejich zánik.

3.1.2 MYELINIZACE ZRAKOVÉ DRÁHY

Proces myelinizace v CNS obecně postupuje od těla buňky směrem k periférii (proximo-distální směr). Myelinizace axonů gangliových buněk (vytvářejících zrakový nerv, po zkřížení Tractus opticus) a buněk v Corpus geniculatum laterale (tvořící Tractus geniculo-corticalis a Radiatio optica) však postupuje směrem opačným (Magoon 1981). Ve 20. týdnu gestace začíná tvorba myelinové pochvy v oblasti optického traktu směrem k laterálním genikulárním jádrům. Od 32. gestačního týdne můžeme pozorovat změny směřující od chiasmatu k Lamina cribrosa, která obvykle tento proces zastaví (Magoon 1981, Perry 1990). Přesto však lze nalézt přibližně v 1% zdravé populace i intraretinální tvorbu myelinu (FitzGibbon 1997). Jeho původ v této oblasti je doposud neznámý a jeho přítomnost je častějším nálezem u starší populace a může být podkladem snížené zrakové ostrosti. Úplná myelinizace, kdy síla myelinové pochvy odpovídá hodnotám dospělého člověka, trvá do konce 2. roku života (Magoon 1981).

S věkem související degenerativní změny, které lze pozorovat na myelinových vláknech zahrnují rozštěpení lamel myelinové pochvy s hromaděním denzní cytoplazmy, tvorbu balónovitého zduření narušující integritu nervových obalů a tvorbu přebytečného myelinu, což vede k zvětšení tloušťky nervů (Peters 2002). Popisované změny ovlivní rychlost vedení (dochází k snížení rychlosti) nervovými vlákny včetně zrakového nervu (Gutiérrez 1995, Peters 2000). U zrakového nervu byl také pozorován úbytek nervových vláken a je zřejmá souvislost sníženého množství vláken a zvýšené aktivity mikroglíí, které jsou fagocytárními buňkami CNS (Sandell 2002). Funkční důsledky sníženého množství vláken nejsou ale doposud zcela jasné. Proces stárnutí se týká i vlastních buněk – oligodendrocytů, které tvoří myelin. Zvyšuje se jejich počet, v cytoplazmě se hromadí denzní inkluze, které nepříznivě ovlivňují funkci

buněk. Se zvyšujícím se věkem stoupá frekvence výskytu výše uvedených změn.

3.1.3 LATERÁLNÍ GENIKULÁTNÍ JÁDRA (CORPORA GENICULATA LATERALIA - CGL)

Již během prenatálního vývoje dochází k utváření charakterické vrstevnaté struktury CGL (Garey 1984). Po narození můžeme ještě u jednotlivých buněk CGL pozorovat nezralé znaky (velké množství dendritických a somatických trnů, protruse, růstové kony), které většinou mizí během prvních 12 týdnů života (Florence 1990). Jako dospělé vypadají buňky ale až od 9. měsíce, kdy se zbaví všech znaků nezralosti (Garey 1983). Postupně (v období 6.-12. měsíc) také dochází k zvětšování buněčného objemu. Buňky v parvocelulárních vrstvách ve srovnání s magnocelulárními dosahují objemu, který je srovnatelný s dospělou buněčnou populací, dříve (Hickey 1977). Magnocelulární buňky jsou však mnohem rychlejší při migraci na své místo určení (Rakic 1977). Dále se mění i tloušťka a množství postranních větví axonů u P i M buněk. Vedoucí axony obou typů postupně zvětšují svůj průměr. Srovnáme-li větvení axonů magnocelulárních a parvocelulárních buněk při narození, magnocelulární se významně od dospělých neliší. S věkem však prodělávají větší změny než parvocelulární axony (Florence 1990). Ukončení vývoje CGL se předpokládá na konci prvního roku života (Garey 1983).

Změny související se stárnutím zahrnují neuronální hypertrofii (Villena 1998), apoptózu a postižení cév (Alba 2004). Cévní postižení je způsobeno zesílením basální membrány, ztrátou endotelových buněk a gliofibrilární proliferací (Alba 2004). Tyto změny jsou podkladem lokální poruchy mozkové perfúze a ovlivňují funkci vyživovaných oblastí CGL.

3.1.4 ZRAKOVÝ KORTEKX

Vývojové změny, které pozorujeme v mozkové kůře se týkají neuronů, tvorby synaptických kontaktů, neurotransmiterů, metabolické aktivity. Proliferace a

zvýšená tvorba buněk se objevuje již prenatálně a v tomto období pozorujeme zároveň i proces programované smrti (apoptózu). Zatímco vývoj buněčné hmoty zrakového kortexu trvá do 4. měsíce života, změny synaptických spojů lze pozorovat po delší časové období (Huttenlocher 1987). Tvorba pre- a postsynaptických elementů prodělává dvě fáze. První končí v 8. měsíci života a je pro ni charakteristická rychlá nadprodukce synapsí, druhá končí v 11 letech a v tomto období dochází k tzv. synaptickému prořezávání (Garey 1984, Huttenlocher 1987). Synaptické prořezávání není nahodilý proces, sledujeme stabilizaci aktivních spojů a odstranění spojů neaktivních. Ve vrstvě IVC α , kde končí axony M buněk, je tento proces ukončen dříve než ve vrstvě IVC β (Mates 1983). Obě fáze (nadprodukce a prořezávání) představují období fyziologických změn zrakových funkcí, kdy je zároveň možné větší uplatnění patologických vlivů s rozvojem některých poruch (např. amblyopie).

Mimo jiné v práci Gottlieba a spol. (1985) byla nalezena při narození více vyvinutá oblast primárního kortexu odpovídající periferním částem sítnice (převaha informací z M buněk) ve srovnání s oblastí, která dostává podněty z makulární části sítnice (převaha P buněk).

S využitím pozitronové emisní tomografie (PET) se také ukazuje závislost vývoje zrakového kortexu na stupni metabolismu této oblasti (Chugani 1998b). Vzestup utilizace glukózy začíná mezi 2.-3. měsícem života a pokračuje až do 4 let, kdy převyšuje utilizaci dospělého téměř dvojnásobně. Takto vysoká spotřeba je udržována do 10 let a poté klesá. Hodnoty dospělých jsou dosaženy mezi 16.-18. rokem života (Chugani 1998a).

Důležitou součástí správného vývoje je tvorba neurotransmiterů (zejména glutamátu) a jejich receptorů. K neurotransmiterům, které regulují aktivitu zrakového kortexu řadíme acetylcholin, dopamin, noradrenalin, serotonin, glutamát (Amenta 1991). Postnatálně nedochází ke změnám množství hlavního neurotransmiteru zrakového kortexu – glutamátu, ale k pomalému zvyšování

počtu receptorů trvajícím do 6 let (Murphy 2005). Tato doba představuje kritické období funkčního vývoje zrakové kůry.

S postupujícím věkem se koncentrace transmitterů mění. U některých dochází k poklesu a u jiných naopak ke zvýšení koncentrace.

Věkovou závislost podle práce Devaney (1980) vykazuje i počet korových neuronů v okcipitální oblasti, kdy s věkem dochází k úbytku až 50% buněk. Řada prací však ztrátu takového množství nepotvrdila (Haug 1986, Morrison 1997, Pakkenberg 1997) a některé popisují pouze změny struktury nervových vláken (Chun 2000). Vzniklé rozpory mohou souviset s metodou zpracování vzorků (Peters 2002). Při srovnání věkového zániku magnocelulární a parvocelulární buněčné populace existují práce, ve kterých byla zjištěna jak větší ztráta magnocelulárních buněk (Sturr 1987) tak i větší zánik buněk parvocelulárních (Porciatti 1992). Někteří autoři (Justino 2001) se však domnívají, že s věkem dochází k náhodnému postižení jedné či druhé buněčné linie. Připouští ale fakt, že existuje různá vnímavost k některých vlivům. Například nedostatek nenasycených mastných kyselin (Ahmad 2002, Stein 2003) či genové defekty (Williamsův syndrom) (Justino 2001) se více projeví deficitem magnocelulárních buněk.

Na podkladě věkových změn ve zrakovém kortexu (area 17 i 18) dochází k některých funkčním změnám, například k rozdílnému vnímání rychlosti pohybu. Starší populace nejvíce reaguje na pomalé rychlosti (30 deg/s), skupina mladých jedinců na rychlost mnohem vyšší (80 deg/s) (Mendelson 2002).

S rostoucím věkem lze tak jako v jiných orgánech pozorovat redukci cévního průtoku (aterosklerotické změny cév), sníženou utilizaci glukózy (Noda 2002) a oxidativní poškození proteinů (Finch 1990), což je možnou příčinou funkčních i strukturálních změn kortexu.

3.2 ZMĚNY VEPs SPOJENÉ S VĚKEM

Znalosti procesu zrání a nástupu stárnutí při zpracování zrakové informace jsou důležité pro odlišení fyziologického stavu od stavů patologických. Jedním z nástrojů, které přispívají k objasnění tohoto problému je vyšetřovací metoda zrakových evokovaných potenciálů (visual evoked potentials – VEPs). Věková závislost parametrů VEPs reflektuje do značné míry morfologické a funkční změny zrakové dráhy a zrakového kortexu (Hartmann 1995, Tsuneishi 1997, Kos-Pietro 1997). Vývoj a věkové změny se týkají latence, amplitudy a tvaru primárního komplexu VEPs.

3.2.1 PATTERN-REVERSAL (R-VEP) – REAKCE NA REVERZACI STRUKTURY

3.2.1.1 LATENCE

Během několika prvních měsíců dochází poměrně k rychlému zkracování latencí hlavního pozitivního vrcholu. Z 280 ms je hodnota blízká 100 ms (stav u dospělých) dosažena v prvních šesti měsících života (Harding 1989, Mc Culloch 1991, Roy 1995,). Zpočátku (první dva měsíce) je pokles rychlejší (o 1 ms/den), poté je trend poklesu zpomalen (Harding 1989). Podle velikosti použité struktury je dosaženo shodných latencí vlny P100 s hodnotami dospělé populace v různém věku. Shrňme-li závěry několika studií lze říci, že čím je struktura větší, tím dříve jsou hodnoty latencí totožné s dospělými (Moskowitz 1983, Yamazaki 1988, Mc Culloch 1991, Crognale 1997). Jedním z možných vysvětlení vztahu velikosti struktury a rychlosti vyzrávání je respektování vývoje zrakové ostrosti (Moskowitz 1983). Někteří autoři dokládají ukončení vývojového zkracování latencí do šesti let a od tohoto věku po celou dobu školní docházky (6-15 let) nezaznamenávají změny latencí (Fenwick 1981, Cohn 1985, Simmers 1997). Jiní se domnívají, že vývojový proces je mnohem delší a pokles pozorují až na hranici 20 let (Allison 1984, Breclj 2002). Na podkladě longitudinálních či věkových srovnávacích studií lze pozorovat opačný

vliv věku na latence P100 začínající zhruba od 18 – 25 let. V tomto období dochází již k mírnému prodlužování latencí (Shaw 1980, Emmerson-Hanover 1994). Míra korelace závisí na parametrech použité stimulace (velikost struktury, jas) a věku osoby. Čím je menší struktura a vyšší věk tím je korelace silnější (Allison 1984, Mitchell 1987, Tobimatsu 1993, Justino 2001).

3.2.1.2 AMPLITUDA

Amplitudy představují u všech jedinců velmi variabilní parametr a různé práce uvádí odlišné věkové ovlivnění. Největší variabilita je v prvních čtyřech letech života. Během prvních měsíců života dochází k postupnému nárůstu amplitud trvajícím dle Crognaleho (1997) jen do 4 měsíců, zatímco Kos-Pietro a spol. (1997) uvádí podstatně delší dobu, a to až do 24 měsíců. Práce zabývající se závislostí věku a amplitud v dětském věku (do 15 let) lze rozdělit do dvou názorových proudů. První nezaznamenává žádné změny (Fenwick 1981, Cohn 1985, Breclj 2002), druhý pak dokládá postupný pokles amplitud (Snyder 1981, Allison 1984, Emmerson-Hanover 1994). Shaw (1981) v rozsáhlé studii u 181 osob ve věkovém rozmezí 6-87 let ukazuje třífázový pokles amplitud – v první fázi (6-20 let) je redukce největší, druhou fázi (20-70 let) lze označit jako fázi plató, kdy není výrazná změna a v třetí fázi (70-87 let) je opět patrný pokles. Obdobnou změnu amplitud zaznamenal i Snyder (1981). Postupnou, pomalou redukci amplitud v dospělosti popisují dále například Allison (1984), Tobimatsu (1993), Emmerson-Hanover (1994), Justino (2001).

3.2.1.3 TVAR PRIMÁRNÍHO VEPs KOMPLEXU

Tvarový vývoj odpovědi na reverzační typ stimulace je velmi rychlý. Během prvního měsíce lze určit hlavní pozitivní vrchol bez zřetelných negativit (Moskowitz 1983). Již v třetím měsíci rozeznáme tvarově stabilní odpověď s třemi vrcholy (N1 – P1 – N2) (Kriss 1992, Crognale 1997), které s věkem nemění svůj charakter. Při použití větší struktury je dosaženo třívrcholového

komplexu dříve než pro struktury s menší velikostí (Moskowitz 1983, Kriss 1992).

3.2.1.4 POHLAVÍ

Vliv pohlaví na parametry R-VEP byl zaznamenán u dětské populace ve věkovém rozmezí 6-15 let, kdy dívky vykazují ve srovnání s chlapci větší amplitudy (Snyder 1981, Allison 1984, Cohn 1985, Emmerson-Hanover 1994). Tento rozdíl je zachován podle některých autorů i v dospělosti (Allison 1984, Duffy 1993, Emmerson-Hanover 1994). Snyder (1981) a Cohn (1985) se však domnívají, že v pubertě dochází k setření pohlavních rozdílů. Podle některých autorů dochází také k ovlivnění latencí vrcholu P100. Signifikantní prodloužení u chlapců popisuje Fenwick (1981), minimální pohlavní rozdíl (delší latence u chlapců) zaznamenal Emmerson-Hanover (1994).

3.2.2 MOTION-ONSET (M-VEP) –REAKCE NA ZAČÁTEK POHYBU STRUKTURY V ZORNÉM POLI

Popisu věkových změn latencí a amplitud vrcholu N160 (specifický pro začátek pohybu) u M-VEP se kvůli zatím omezenému používání tohoto typu evokovaných potenciálů nevěnuje taková pozornost jako u R-VEPs. Nejednotná metodika stimulace nedovoluje podrobnější rozbor, jaký byl proveden u R-VEP.

Existují například práce popisující dokončení vývoje magnocelulárního systému do 5 let života (Gordon 1999), ale i práce (Crewther 1996), kde bylo zjištěno dozrání až za hranici 11 let.

S rostoucím věkem dochází ke změnám obdobným jako u parvocelulárního systému. Postupné prodloužení latencí a redukce amplitud jako odezva na pohybové stimulace je zaznamenána ve studii Justina (2001).

3.3 METODIKA

3.3.1 STUDOVANÝ SOUBOR

V naší normativní studii (Langrová 2005) bylo vyšetřeno 70 zdravých osob (37 žen, 33 mužů) ve věkovém rozmezí 6-60 let. Soubor dobrovolníků byl v závislosti na věku rozdělen do sedmi podskupin po 10 osobách při zachování rovnoměrného zastoupení obou pohlaví. První skupina zahrnovala věk 6-10 let, druhá 11-15, třetí 16-20, čtvrtá 21-30, pátá 31-40, šestá 41-50 a sedmá 51-60 let. Toto dělení bylo navrženo na základě znalostí vývoje zrakové dráhy.

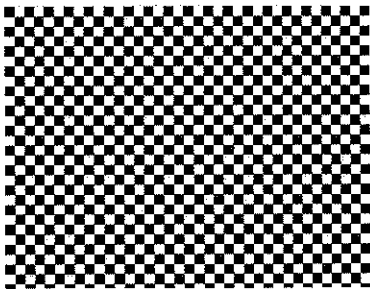
Všechny osoby měly zrakovou ostrost 4/8 nebo lepší (případná dioptrická vada byla korigována brýlemi).

Všichni zúčastnění (za děti jejich rodiče) podepsali informovaný souhlas s tímto vyšetřením předem schválený etickou komisí Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

3.3.2 STIMULACE

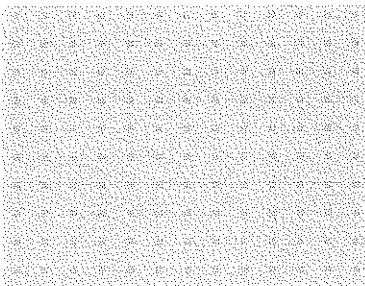
Vyšetřovací sada VEPs (Obrázek 10) obsahovala dva odlišné typy stimulací, které selektivně aktivují parvocelulární/ventrální či magnocelulární/dorsální proud zrakové dráhy.

R-VEP

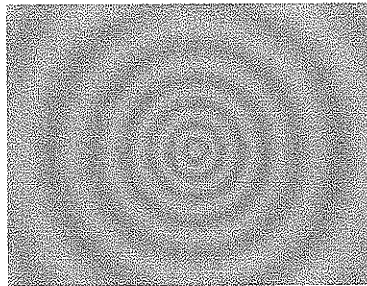


M-VEP

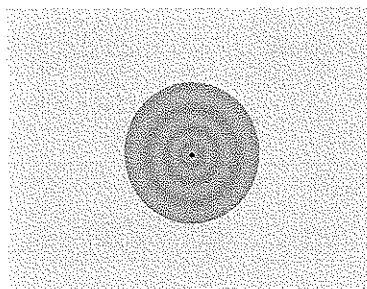
A



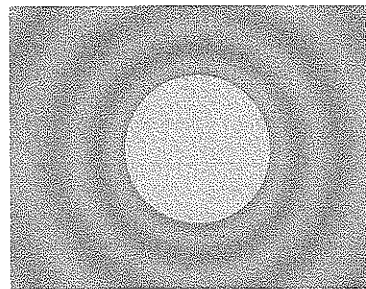
B



B1



B2



Obrázek 10 Sada použitých stimulací pro aktivaci parvocelulárního/ventrálního a magnocelulárního/dorsálního proudu zrakové dráhy.

R-VEP

Reverzaci struktury představovala záměna (o frekvenci 2 Hz) bílých a černých čtverců šachovnice o vysokém kontrastu ($c = 96\%$ podle Michelsona). Tato stimulace aktivuje ventrální složku zrakové dráhy, která produkuje na strukturu vázané VEPs (R-VEP). Zpracování probíhá přednostně v area striata (V1) s maximem odpovědi v centrálním okcipitálním svodu (O_2). Vyšetření bylo provedeno s použitím tří různých velikostí čtverečků: 40', 20' a 10'.

M-VEP

K aktivaci dorsálního proudu (Kuba 1992) byly použity 2 typy pohybových podnětů, které evokují pohybově specifické VEPs (M-VEP):

A

Lineární pohyb ($v = 10 \text{ deg/s}$) izolovaných nízkokontrastrních čtverců ($c = 10\%$) o velikosti 40' (vzdálenost čtverců ve vertikální i horizontální rovině 120') s periodou opakování 160'. S ohledem na možnou adaptaci směrově specifických korových neuronů byl zvolen náhodný směr pohybu.

B

Radiální pohyb koncentricky sdružených kružnic s postupně se snižující prostorovou frekvencí (1-0,2 c/deg) a zvyšující se rychlostí pohybu (5-25 deg/s) směrem k periferii stimulačního pole (s ohledem na velikost recepčních polí, kortikální magnifikační faktor a rozdílnou citlivost na rychlost v různých oblastech zorného pole (McKee 1984, Orban 1986). Temporální frekvence 5 c/s byla konstantní pro celé stimulační pole. Pro eliminaci vysokých prostorových frekvencí v podnětu byla použita sinusoidální modulace jasu struktury. Pro zamezení směrově specifické adaptace byl náhodně měněn směr radiálního pohybu, tj. expanze/kontrakce (centrifugální/centripetální pohyb).

Na podkladě znalostí vycházejících z diagnostiky patologických procesů, které mohou selektivně postihnout centrální či periferní část zorného pole (např. změny u glaukomu), byly použity tři modifikace stimulace radiálním pohybem (viz Obrázek 10):

- B = stimulace celým zorným polem (ZP) $28^\circ \times 37^\circ$
- B1 = stimulace centrálních 8° ZP
- B2 = periferní stimulace vně centrálních 20° ZP.

U všech pohybových stimulací (lineární, radiální pohyb ve třech modifikacích) byly dodrženy stejné časové podmínky – pohybová fáze trvala 200 ms, interstimulační interval (stacionární fáze) 1s. Použitou délkou stacionární fáze jsme omezili adaptaci na pohyb (Kuba 1992, Bach 1994).

3.3.3 STIMULAČNÍ PODMÍNKY

Během záznamu evokovaných potenciálů byly dodrženy pro všechny dobrovolníky stejné podmínky. Vyšetření probíhala ve zvukotěsné, elektromagneticky stíněné kabině. Pokusná osoba seděla v pohodlném křesle s oporou redukující pohyby hlavy a krční svalové artefakty, ve vzdálenosti 0,6 m od stimulační plochy ($28^\circ \times 37^\circ$). Správné dodržování pokynů při vyšetření (fixace centrálně umístěného bodu, omezení pohybu hlavy či dalších rušivých pohybů) bylo monitorováno pomocí infračervené CCD kamery.

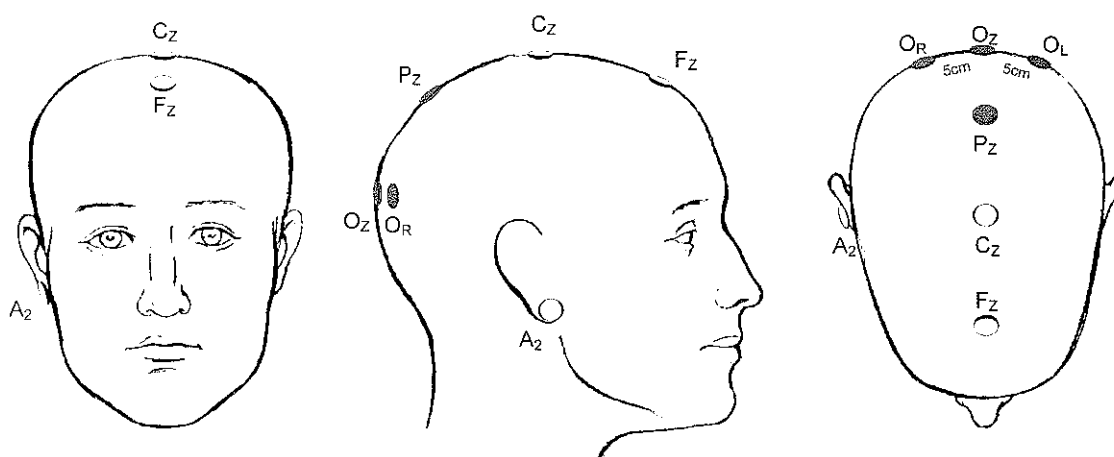
Zvolené podněty byly generovány pomocí vlastního software na 21" monitoru liyama s vertikální obrazovou frekvencí 105 Hz a průměrným jasem 17 cd/m^2 .

3.3.4 ZÁZNAM, HODNOCENÍ VEPS

Monokulární VEPs byly snímány z unipolárních svodů O_z , O_L , O_R (5 cm vpravo a vlevo od O_z), P_z , C_z , F_z s referenční elektrodou umístěnou na pravém ušním lalůčku (Obrázek 11).

Po zesílení signálu (20 000x v pásmu 0,1-45 Hz) bylo snímáno a zprůměrováno 40 jednotlivých odpovědí (délka snímaného úseku EEG 440 ms, vzorkovací frekvence 500 Hz) pomocí PC Pentium.

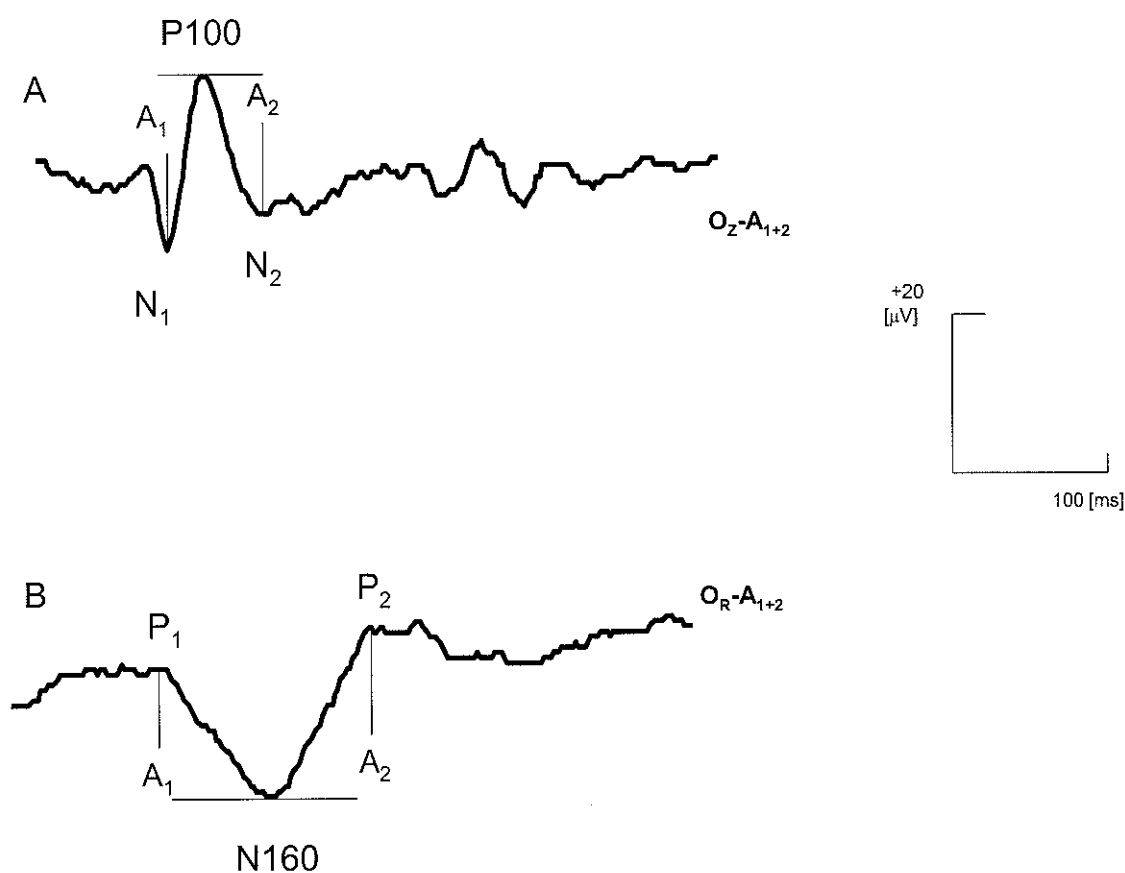
U všech dobrovolníků byly použité stimulační dvakrát zopakovány.



Obrázek 11 Ukázka rozložení použitých elektrod na skalpu hlavy respektující systém 10 – 20

Hodnocení a statistické zpracování R-VEP odpovědí probíhalo ve svodu O_z , kde jsme hodnotili primární komplex N-P-N – resp. latence a mezivrcholové amplitudy vrcholu P100 (Obrázek 12).

U M-VEP jsme hodnotili latence a mezivrcholové amplitudy vrcholu N160 (v některých publikacích je také označován jako N170, N2 nebo N2b) v okcipitálních svodech O_z , O_L , O_R a v parietálním svodu P_z (Obrázek 12).



Obrázek 12 Typické příklady křivek VEPs u reverzační (A) a pohybové (B) stimulace s hodnocenými vrcholy

3.3.5 VÝBĚR SVODU PRO STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ U M-VEP

Selekce svodu pro diagnostický závěr je u tohoto typu VEPs nutná z důvodu nepredikovatelné lateralizace dominantního vrcholu N160. Pro zmenšení chyby při subjektivním hodnocení VEPs byl zaveden níže uvedený výběrový algoritmus.

Algoritmus zpracovává latenci hlavního negativního vrcholu N160 a jeho průměrnou mezivrcholovou amplitudu A_{12} (amplituda $(P_1+P_2-2*N_2)/2$) ve dvou opakovaných M-VEP snímaných ze tří okcipitálních (O_Z , O_L - 5cm vlevo, O_R - 5cm vpravo od O_Z) a jednoho parietálního svodu (P_Z).

Výběr hodnocených vrcholů ze dvou provedených záznamů (konstrukce optimálního záznamu):

1. V rámci jednoho každého svodu se provede srovnání zda rozdíl latencí N160 mezi opakovanými VEPs není větší než 15 ms. Pokud je rozdíl větší, svod se vyřadí.
2. Pokud je rozdíl menší než 10 ms vybere se pro daný svod VEP s větší amplitudou A_{12} .
3. Pokud je rozdíl v intervalu 10-15 ms včetně, vybere se VEP s kratší latencí.
4. V případě, že je vrchol N160 zastoupen pouze v jednom VEP zařadí se tento.

Výběr optimálního svodu z výše uvedeným způsobem konstruovaného záznamu:

1. Z vybraných latencí N160 se mezi svody vybere ten s nejkratší latencí.
2. Pokud však existují svody jejichž latence není delší o více než 6 ms vůči nejkratšímu, je vybrán svod s největší amplitudou A_{12} .

Pokud nastane situace, že v některé podmínce existuje rovnost všech hodnocených parametrů, do dalšího zpracování je zařazena 1. srovnávaná hodnota.

Uváděná kritéria pro hodnocení latencí vychází z dlouhodobého testování variability VEPs v normální populaci.

3.3.6 STATISTICKÁ ANALÝZA

Parametry evokovaných potenciálů jsou prezentovány jako medián a kvartilové rozpětí (25. a 75 percentil). K výpočtu korelačních koeficientů a jejich významnosti byl použit statistický Excelový kalkulátor. $P < 0,05$ byla hranicí signifikantního statistického rozdílu označovaného jako „*“ . Pro testování statisticky významných závislostí mezi hodnocenými parametry a věkem byla provedena regresní analýza (v programu Statistica 6.1).

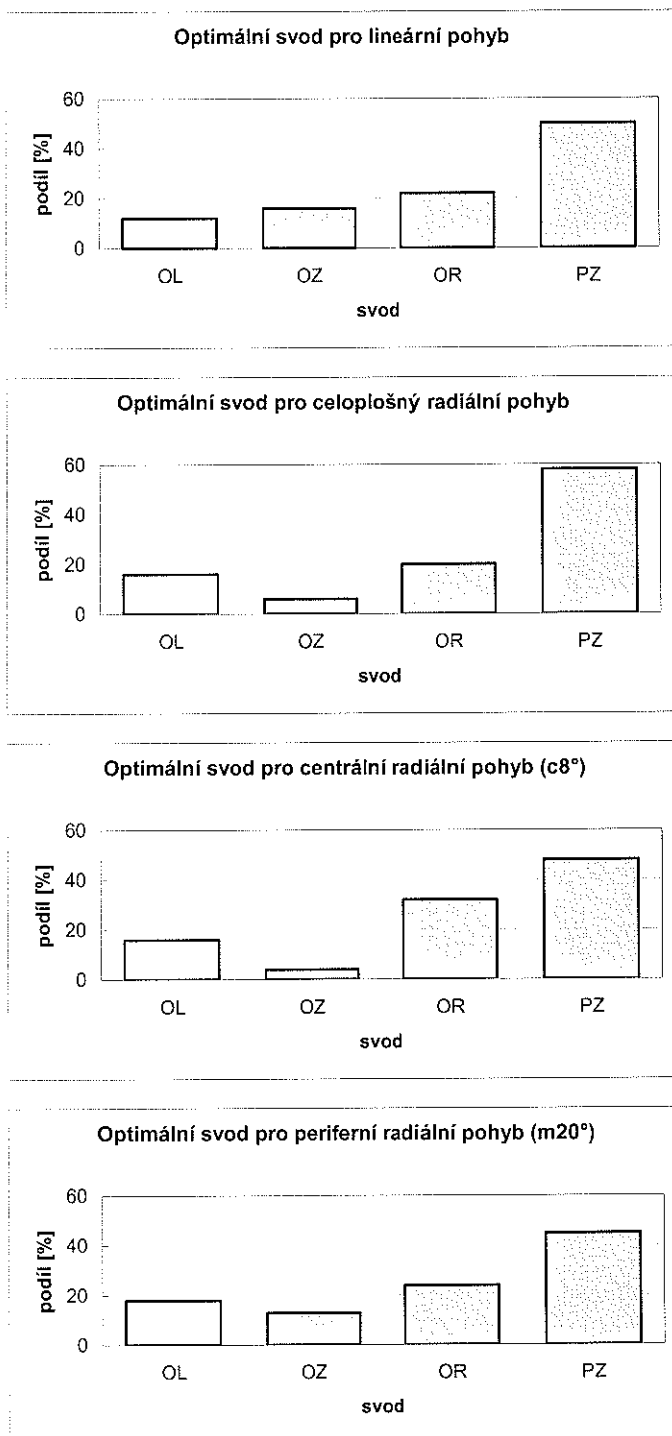
3.4 VÝSLEDKY

3.4.1 HODNOCENÝ SVOD

Pro hodnocení a statistické zpracování R-VEP (u všech použitých velikostí čtverců) byl zvolen svod O_Z , který vykazuje největší aktivitu a nejmenší variabilitu.

Na rozdíl od R-VEP je však interindividuální variabilita vzniku odpovědi u pohybových VEP značná, a proto bylo třeba u každého jedince vybrat a porovnávat vždy svod s největší amplitudou a nejkratší latencí (tzv. optimální). Optimální svod pro M-VEP byl vybrán z O_L , O_Z , O_R a P_Z svodů, podle lokalizace geneze odpovědi (Kremláček 1998, Schellart 2004). Výběr optimálního a poté statisticky zpracovaného svodu se řídil algoritmem, který je popsán v metodice této studie. Ve většině případů (50%) byl jako optimální zvolen svod P_Z . U 25% osob byla odpověď lateralizovaná pod pravou okcipitální elektrodou (O_R) a u 15% pod levou okcipitální elektrodou (O_L). Pouze v 10% případů byl vybrán

zvoleným algoritmem svod O_z , který leží nejbližší primární zrkové oblasti (area striata). Toto rozložení bylo přibližně stejné u všech použitým typů M-VEP (Obrázek 13).



Obrázek 13 Procentuální vyjádření optimálního svodu pro registraci M-VEP

3.4.2 VLIV VELIKOSTI STRUKTURY U R-VEP

Protože hodnoty nevykazovaly normální (Laplace-Gaussovo) rozdělení, je pro popis hodnoceného souboru použit medián a kvartilové rozpětí (25. a 75. percentil, viz Tabulka 1). Latence u R-VEP je závislá na velikosti použité struktury, se zmenšující se strukturou nabývají latence hlavního pozitivního vrcholu P100 větších hodnot (v rozsahu použitých velikostí). Vliv velikosti zvolené struktury se odráží i ve výsledcích pro mezivrcholovou amplitudu P100, kdy drobná struktura vykazuje menší amplitudy ve srovnání s většími čtverci.

R40'		
Svod	L [ms]	A [μ V]
O _Z	111 (108-114)	12,8 (8,8-18,0)

R20'		
Svod	L [ms]	A [μ V]
O _Z	114 (110-117)	12,9 (8,3-17,2)

R10'		
Svod	L [ms]	A [μ V]
O _Z	121 (116-127)	10,0 (5,8-15,2)

Tabulka 1 Vliv velikosti struktury na latence a amplitudy R-VEP

3.4.3 VLIV ZRAKOVÉ OSTROSTI

Velikost odpovědi (amplituda) u R-VEP je závislá na zrakové ostrosti vyšetřované osoby. Signifikantní závislost ($r = 0,3$; $p < 0,001$) jsme prokázali pouze u nejmenší použité velikosti (R10'). Latence P100 u R40', 20' a 10' na zrakové ostrosti významně nezávisely. Obdobně nebyl zjištěn vliv vízu na latence a amplitudy u pohybových stimulací.

3.4.4 VLIV VĚKU

U R-VEP lze pozorovat v celém věkovém rozmezí velmi malou variabilitu výsledků (latencí) ve srovnání s M-VEP (viz Příloha 2 a 4).

Do výsledků M-VEP jsou zahrnuta data ze všech 4 pohybových variant, a to pro jednotlivé konkrétní svody a následně také pro svod optimální. Zvolené rozdělení u M-VEP do dvou věkových skupin vychází z výsledků regresní analýzy (viz dále). Pro popis M-VEP hodnoceného souboru je použit medián a kvartilové rozpětí (25. a 75. percentil, Tabulka 2).

U starší věkové skupiny (19-60 let) můžeme sledovat menší variabilitu v latencích hlavního negativního vrcholu N160 než u skupiny mladší. Rozpětí amplitud se mezi oběma skupinami významně neliší. V obou věkových skupinách je také vidět, že stimulem s největší odpovědí je varianta celoplošného radiálního pohybu. Také centrální a periferní varianty radiálního pohybu ve srovnání s lineárním pohybem dosahují větších hodnot mezivrcholových amplitud a to zejména u starší věkové skupiny.

U všech M-VEP dominuje hlavní negativní vrchol N160. Tato dominance však není vyjádřena u dětí (6-15 let), kde více promínuje první pozitivní vrchol (Obrázek 14), který souvisí s převládající aktivitou parvocelulárního systému (Maier 1987, Skrandies 1998, fytche 2000). Výsledné odpovědi dětské populace také mají ve srovnání s ostatními věkovými skupinami větší variabilitu a stabilní odpověď lze pozorovat až od 16 let. S dalším zvyšováním věku tvar výsledného komplexu nezaznamenává výrazných změn (Obrázek 14).

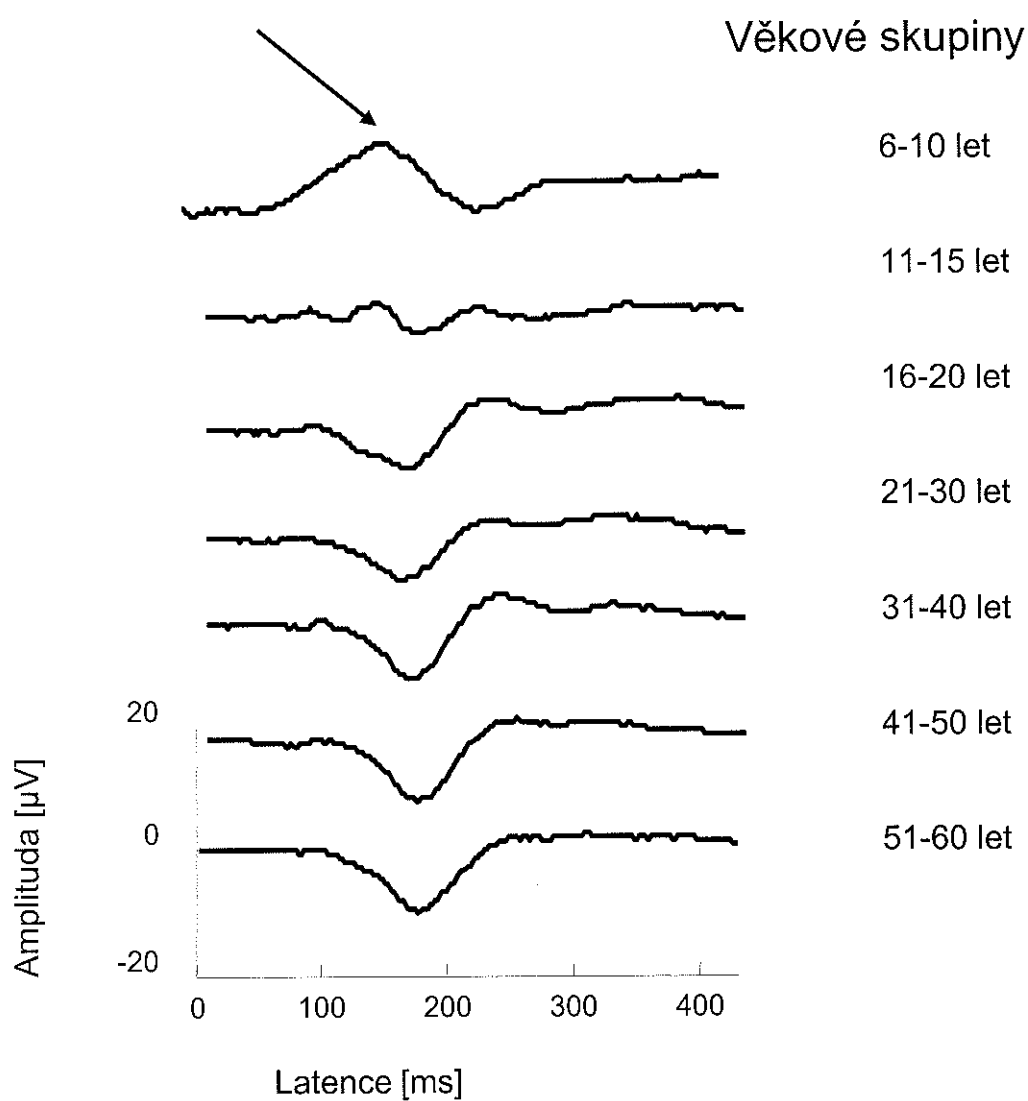
Věk 6-18

Svod	Lineární pohyb		Radiální pohyb		Radiální pohyb c8°		Radiální pohyb m20°	
	L [ms]	A [µV]	L [ms]	A [µV]	L [ms]	A [µV]	L [ms]	A [µV]
O _Z	184 (168-224)	6,1 (4,1-8,4)	190 (170-240)	8,4 (6,4-12,0)	194 (176-240)	6,5 (4,7-8,4)	182 (154-268)	6,4 (5,3-8,9)
O _L	182 (172-224)	6,4 (4,9-9,0)	188 (172-234)	8,7 (6,8-12,1)	198 (180-244)	7,0 (5,3-9,9)	186 (162-268)	6,9 (4,9-9,2)
O _R	180 (170-214)	6,5 (5,0-8,4)	190 (168-240)	8,9 (6,4-11,2)	192 (177-240)	7,5 (5,4-10,3)	187 (154-271)	6,4 (4,5-9,4)
P _Z	168 (156-228)	7,5 (5,9-9,4)	179 (158-225)	10,1 (8,3-12,1)	184 (166-234)	7,6 (5,5-9,4)	175 (152-253)	8,0 (6,2-10,8)
Optimální	170 (158-212)	8,2 (6,5-11,1)	180 (160-222)	11,7 (9,5-13,4)	184 (168-238)	8,5 (5,9-11,0)	184 (152-266)	9,1 (7,0-11,3)

Věk 19-60

Svod	Lineární pohyb		Radiální pohyb		Radiální pohyb c8°		Radiální pohyb m20°	
	L [ms]	A [µV]	L [ms]	A [µV]	L [ms]	A [µV]	L [ms]	A [µV]
O _Z	176 (168-184)	4,8 (3,4-6,6)	172 (164-180)	9,1 (6,7-12,0)	176 (170-186)	7,0 (5,0-8,7)	172 (162-184)	7,1 (5,3-9,3)
O _L	176 (168-186)	4,9 (3,6-6,4)	172 (164-180)	9,2 (7,5-12,2)	176 (170-186)	7,4 (5,4-9,1)	172 (164-184)	7,7 (5,8-9,6)
O _R	176 (168-184)	5,5 (3,8-7,7)	168 (162-178)	9,8 (6,9-13,4)	172 (168-184)	8,0 (6,1-11,2)	172 (162-182)	7,2 (5,1-9,4)
P _Z	170 (164-180)	6,3 (4,9-8,6)	166 (158-176)	10,9 (8,0-13,4)	172 (162-178)	7,6 (6,0-10,0)	170 (160-181)	9,3 (7,3-12,0)
Optimální	170 (163-175)	6,7 (5,4-9,4)	164 (156-172)	12,4 (9,5-15,8)	170 (163-176)	8,9 (7,4-12,2)	169 (159-176)	9,3 (7,2-13,1)

Tabulka 2 Vliv věku na latence a amplitudy M-VEP (u obou věkových skupin)



Obrázek 14 Grand average pro celoplošnou variantu radiálního pohybu u jednotlivých věkových skupin

Pomocí korelačního koeficientu (r) s vyznačením jeho statistické významnosti (p) je vyjádřena závislost parametrů VEPs (latence, mezivrcholová amplituda) na věku. U M-VEP jsou uvedeny zpracované hodnoty z optimálního svodu.

Věk [rok]	R40'				R20'				R10'			
	L [ms]		A [μ V]		L [ms]		A [μ V]		L [ms]		A [μ V]	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
6-60	0,18	*	-0,49	***	0,23	**	-0,52	***	0,27	**	-0,60	***

Tabulka 3 Korelace latencí a amplitud reverzačních VEP s věkem pokusných osob

Věk [rok]	Lineární pohyb				Radiální pohyb				Radiální pohyb c8°				Radiální pohyb m20°			
	L [ms]		A [μ V]		L [ms]		A [μ V]		L [ms]		A [μ V]		L [ms]		A [μ V]	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
6-60	-0,16	n.s.	-0,31	**	-0,30	***	0,05	n.s.	-0,32	***	0,05	n.s.	-0,33	***	0,07	n.s.
<19	-0,69	***	-0,34	**	-0,85	***	-0,09	n.s.	-0,83	***	-0,10	n.s.	-0,82	***	0,20	n.s.
\geq 19	0,57	***	-0,30	**	0,66	***	-0,14	n.s.	0,63	***	-0,05	n.s.	0,70	***	-0,13	n.s.

Tabulka 4 Korelace latencí a amplitud pohybových VEP s věkem pokusných osob

Poznámka: n.s. = nesignifikantní; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Vztah latence k věku pro použité velikosti struktury u R-VEP s využitím regresní analýzy ukazuje Příloha č.2. Plná čára představuje regresní přímku, čára přerušovaná pak hranice 95% prediktivních hodnot. Jsou zde opět prezentována data ze svodu O_z. Latence vrcholu P100 mají při stimulaci šachovnicí o velikosti čtverců 40' nejmenší variabilitu. Při této stimulaci jsme dále zjistili nejmenší asociaci s věkem ($r = 0,18$). Se zmenšující se velikostí čtverců hodnoty korelačního koeficientu nabývají vyšších hodnot (R20': $r = 0,23$; R10': $r = 0,27$).

Vliv věku na velikost mezivrcholové amplitudy vrcholu P100 zachycuje Příloha č.3. U mezivrcholových amplitud R40', 20' i 10' dochází během života k signifikantní redukci jejich hodnot. Největší změna nastala pro odpovědi na stimulace s nejmenší strukturou (R10': $r = -0,60$), viz též Tabulka 1.

Největší závislost na věku vyšetřované osoby byla prokázána u latencí vrcholu N160 pro M-VEP (Příloha č.4, Tabulka 2). U latencí vrcholu N160 dochází nejprve ke zkracování, které trvá do 18 let. Od 19 let pozorujeme mírné, systematické prodlužování. Zvolený popis závislostí, s použitím dvou lineárních regresních přímek, byl vybrán po srovnávání s dalšími regresními testy typu polynominálních funkcí druhého a třetího řádu, kdy vykazoval nejpřesnější popis naměřených dat. Pro další analýzu dat u M-VEP byl vyšetřený soubor osob rozdělen do dvou podskupin: první zahrnovala věkovou skupinu 6-18 let, druhá pak osoby ve věku 19-60 let. Při srovnání výsledků pro latence N160 u všech použitých typů M-VEP lze vidět velmi podobnou věkovou závislost, kterou lze označit jako „V-typ“ závislosti (Příloha č.4). Varianta celoplošného radiálního pohybu vykazuje při vzájemném porovnání s ostatními M-VEP nejmenší variabilitu výsledků u obou věkových podskupin a také nevyšší korelační koeficienty (6-18 let: $r = -0,85$; 19-60 let: $r = 0,66$). Naproti tomu lineární typ M-VEP má variabilitu největší a nejmenší korelační koeficienty (6-18 let: $r = -0,69$; 19-60 let: $r = 0,57$). Lineární M-VEP má oproti všem variantám

radiálního pohybu v dětské populaci nejkratší latence N160 (medián = 170 ms). Nejdelších latencí (medián = 184 ms) a také nejstrmějšího poklesu u věkové skupiny 6-18 let je dosaženo při použití periferní varianty radiálního pohybu (Příloha č.4). Zdá se tedy, že radiální pohyb představuje pro dozrávající magnocelulární/ventrální systém obtížnější typ pohybové stimulace nebo jeho zpracování podstupuje komplexnější proces zahrnující více korových oblastí.

Závislost latencí hlavního vrcholu na věku vyšetřované osoby lze pro všechny typy použitých VEPs vyjádřit matematicky pomocí lineárních rovnic (Tabulka 5), které tak vlastně slouží pro určení věkových norem VEPs.

Stimulace	věk	lineární závislost latence R-VEP na věku
R40'	6-60	$109.52 + 0.05 * \text{věk}$
R20'	6-60	$111.12 + 0.09 * \text{věk}$
R10'	6-60	$118.32 + 0.15 * \text{věk}$

Stimulace	věk	lineární závislost latence M-VEP na věku
lineární pohyb	6-18	$253.87 - 5.57 * \text{věk}$
	19-60	$146.14 + 0.62 * \text{věk}$
radiální pohyb	6-18	$282.99 - 7.43 * \text{věk}$
	19-60	$139.22 + 0.67 * \text{věk}$
radiální pohyb c8°	6-18	$298.05 - 7.84 * \text{věk}$
	19-60	$147.23 + 0.63 * \text{věk}$
radiální pohyb m20°	6-18	$358.60 - 12.09 * \text{věk}$
	19-60	$136.74 + 0.82 * \text{věk}$

Tabulka 5 Lineární závislost VEPs na věku

Věkové ovlivnění mezivrcholových amplitud N160 bylo zjištěno pouze u lineárního pohybu ($r = -0,31$; $p < 0,01$), s rostoucím věkem došlo k redukci amplitud. U všech tří variant radiálního pohybu nevykazovaly amplitudy žádnou věkovou závislost (Příloha č.5). Naše studie ukazuje, že amplituda M-VEP není vhodným parametrem sledujícím věkové změny probíhající v procesu zpracování zrakové informace.

3.4.5 VLIV POHLAVÍ

Snažili jsme se také prokázat vliv pohlaví na parametry VEPs u našeho vzorku populace. Hodnotili jsme zvláště možné ovlivnění pro R-VEP a M-VEP. U M-VEP jsme zachovali rozdělení souboru do dvou věkových podskupin (6-18 let, 19-60 let).

Pro R-VEP nebylo zjištěno statisticky významné ovlivnění latencí a mezivrcholových amplitud pohlavím vyšetřované osoby, i když ženy oproti mužům vykazovaly větší mezivrcholové amplitudy.

Ženy	R40'	
Svod	L [ms]	A [μ V]
Oz	110 (107-114)	13,7 (10,9-18,5)
Muži	R40'	
Svod	L [ms]	A [μ V]
Oz	111 (108-114)	12,8 (8,8-18,0)

Ženy	R20'	
Svod	L [ms]	A [μ V]
Oz	114 (108-117)	14,1 (10,9-18,6)
Muži	R20'	
Svod	L [ms]	A [μ V]
Oz	114 (110-117)	12,9 (8,3-17,2)

Ženy	R10'	
Svod	L [ms]	A [μ V]
O _Z	120 (115-124)	11,9 (7,1-16,3)
Muži	R10'	
Svod	L [ms]	A [μ V]
O _Z	121 (116-127)	10,0 (5,8-15,2)

Tabulka 6 Vliv pohlaví na latence a amplitudy R-VEP

U všech použitých variant M-VEP ve věkové skupině 6-18 let vykazují dívky kratší latence ve srovnání s chlapci (Tabulka 7). Signifikantní rozdíly byly však statisticky prokázány pouze pro centrální variantu radiálního pohybu (u všech testovaných svodů) a pro celoplošný radiální pohyb (u svodů O_L, O_R a P_Z). Tento výsledek ukazuje na rychlejší maturaci části magnocelulárního /ventrálního systému dívek.

Díky různým rozptylům mezivrcholových amplitud mezi děvčaty a chlapci nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v tomto parametru VEPs.

Statistické srovnání dat mužů a žen ve věku 19-60 let neprokázalo žádný rozdíl v obou sledovaných parametrech, zejména latence jsou téměř shodné (Tabulka 8).

Ženy - věk 6-18

	Lineární pohyb		Radiální pohyb		Radiální pohyb c8°		Radiální pohyb m20°	
	L [ms]	A [µV]	L [ms]	A [µV]	L [ms]	A [µV]	L [ms]	A [µV]
Svod								
O _Z	172 (164-215)	5,8 (4,0-7,7)	178 (168-228)	8,5 (6,5-11,0)	186 (168-197)	7,1 (4,9-8,3)	172 (152-264)	5,7 (4,8-7,1)
O _L	173 (164-221)	5,9 (4,8-7,7)	179 (169-233)	9,1 (7,3-13,0)	184 (173-200)	6,9 (5,4-9,4)	182 (157-263)	5,9 (4,3-9,1)
O _R	172 (166-206)	6,5 (5,1-7,8)	180 (166-230)	9,5 (7,5-11,0)	184 (168-198)	7,6 (6,3-9,7)	176 (153-268)	6,3 (4,3-8,6)
P _Z	162 (154-204)	7,7 (6,5-9,9)	165(154-219)	11,0 (8,8-12,0)	168 (160-194)	7,6 (6,2-9,8)	166 (151-210)	7,8 (6,2-11,0)
Optimální	168 (160-203)	6,9 (5,9-7,9)	174 (164-214)	10,2 (8,6-13,6)	180 (164-190)	9,0 (7,6-10,4)	174 (151-255)	6,8 (5,3-8,6)

Muži - věk 6-18

	Lineární pohyb		Radiální pohyb		Radiální pohyb c8°		Radiální pohyb m20°	
	L [ms]	A [µV]	L [ms]	A [µV]	L [ms]	A [µV]	L [ms]	A [µV]
Svod								
O _Z	198 (177-226)	6,8 (4,3-10,0)	210 (183-242)	8,4 (6,2-13,0)	214 (192-259)	5,8 (4,6-8,4)	189 (161-288)	8,1 (5,6-10,0)
O _L	194 (178-225)	6,8 (5,1-9,9)	204 (182-238)	8,1 (6,4-11,0)	236 (196-258)	7,6 (5,2-11,0)	190 (162-287)	7,4 (5,1-9,4)
O _R	190 (176-218)	6,5 (5,0-9,2)	208 (184-241)	8,2 (5,9-11,0)	212 (186-257)	6,9 (4,9-11,0)	190 (162-290)	6,5 (4,7-11,0)
P _Z	184 (162-228)	7,3 (5,1-8,8)	204 (174-229)	8,9 (6,6-12,0)	208 (178-242)	7,1 (3,6-9,2)	200 (160-276)	8,7 (6,3-11,0)
Optimální	186 (176-216)	9,1 (6,5-11,3)	196 (182-230)	9,3 (7,0-12,1)	222 (182-258)	8,3 (6,7-11,6)	190 (156-290)	9,3 (7,0-12,1)

Tabulka 7 Vliv pohlaví na latence a amplitudy M-VEP (věková skupina 6-18)

Ženy - věk 19-60

	Lineární pohyb		Radiální pohyb		Radiální pohyb c8°		Radiální pohyb m20°	
	L [ms]	A [µV]	L [ms]	A [µV]	L [ms]	A [µV]	L [ms]	A [µV]
Svod								
O _Z	176 (168-184)	5,1 (3,4-7,4)	172 (164-180)	9,4 (7,1-13,0)	176 (168-186)	7,2 (5,0-8,7)	172 (164-183)	7,1 (5,4-9,6)
O _L	176 (170-186)	5,0 (3,8-6,5)	170 (162-180)	10,0 (7,9-13,0)	174 (168-186)	7,6 (5,3-10,0)	172 (164-184)	7,7 (6,1-11,0)
O _R	176 (168-184)	5,6 (3,9-8,2)	168 (164-178)	10,0 (6,9-14,0)	172 (165-184)	8,3 (5,6-12,0)	172 (162-182)	7,1 (5,1-10,0)
P _Z	170 (164-176)	6,3 (4,7-8,5)	164 (158-176)	11,0 (7,4-14,0)	170 (161-178)	8,0 (5,8-11,0)	170 (160-180)	9,0 (6,7-12,0)
Optimální	174 (166-180)	5,8 (4,7-8,7)	168 (160-174)	12,0 (9,4-17,0)	170 (166-183)	8,9 (6,9-12,7)	170 (160-180)	7,9 (6,4-13,4)

Muži - věk 19-60

	Lineární pohyb		Radiální pohyb		Radiální pohyb c8°		Radiální pohyb m20°	
	L [ms]	A [µV]	L [ms]	A [µV]	L [ms]	A [µV]	L [ms]	A [µV]
Svod								
O _Z	174 (167-182)	4,5 (3,3-6,1)	171 (164-181)	8,7 (6,5-12,0)	176 (170-185)	6,6 (4,8-8,5)	172 (162-184)	7,1 (5,1-8,8)
O _L	174 (168-186)	4,7 (3,3-6,2)	172 (164-181)	8,7 (7,1-12,0)	178 (170-186)	7,3 (5,5-8,7)	174 (162-184)	7,6 (5,7-9,1)
O _R	176 (168-182)	5,2 (3,7-6,8)	170 (162-177)	9,1 (7,0-12,0)	174 (170-184)	7,6 (6,2-10,0)	174 (162-182)	7,3 (5,7-9,0)
P _Z	172 (164-180)	6,2 (5,1-8,6)	168 (156-176)	11,0 (8,5-13,0)	172 (164-179)	7,4 (6,0-9,1)	172 (160-182)	9,7 (8,3-12,0)
Optimální	172 (166-180)	6,0 (4,4-7,3)	168 (160-174)	10,0 (8,7-13,3)	174 (169-183)	8,2 (7,1-11,0)	170 (159-178)	8,3 (6,5-9,5)

Tabulka 8 Vliv pohlaví na latence a amplitudy M-VEP (věková skupina 19-60)

3.5 DISKUZE

Věk je důležitou charakteristikou ovlivňující funkce mozku včetně zpracování zrakové informace.

Vývoj a stárnutí zrakového systému a zrakové dráhy se odráží ve změnách parametrů VEPs a to jak u R-VEP tak i M-VEP.

Zkoumaný věkový soubor, rozmezí 6 až 60 let, byl zvolen cíleně. Do tohoto věkového rozmezí spadá velká část pacientů, které vyšetřujeme v naší elektrofyziologické laboratoři a pro které potřebujeme pro posouzení patologie znát přesné normy. Dolní hranice šesti let představuje věk dítěte, který zaručuje dobrou spolupráci a to přispívá k získání spolehlivých dat.

Řada publikací, které dokládají vzájemné vztahy se věnuje převážně popisu R-VEP, tedy vlivu věku na parvocelulární/ventrální proud. Jejich výsledky nejsou vždy úplně ve shodě v rychlosti popisovaných změn. Vzniklé rozdíly mohou vycházet z odlišné metodiky a to zejména použitím různých parametrů stimulací. Významnou roli hraje především velikost a kontrast použité stimulace. Při zvolení příliš velké nebo naopak malé struktury („U závislost“ latence na velikosti struktury) dochází k prodloužení latence vrcholu P100 a může dojít k mylnému závěru, že tento efekt souvisí s věkem vyšetřované osoby. Použití nevhodně zvoleného kontrastu může také vést ke zkreslení interpretace výsledků. Se snižujícím se kontrastem dochází k prodloužení latence vlny P100 (Spekreijse 1973, Kubová 1995). Podle většiny studií je však zrání ukončeno v šesti letech života (Fenwick 1981, Cohn 1985, Simmers 1997, Tomoda 1999, Mitchell 2004).

Někteří autoři ve své práci k aktivaci parvocelulárního/ventrálního proudu použili barevnou strukturu a při zhodnocení výsledků došli k závěrům, že vývoj není ukončen v 6 letech, ale pokračuje až do 12-14 let (Fiorentini 1996, Crognale 2002). V obou studiích však byla použita varianta pattern onset/offset, která

aktivuje ve srovnání se stimulací typu pattern-reversal i extrastriátové oblasti (Ossenblok 1991, Ikeda 1998, Di Russo 2002), a proto výsledky nelze vzájemně srovnávat. K rozdílnosti navíc přispívá zvolení barevné varianty, jejíž zpracování se odehrává ve vyšších korových oblastech.

V naší věkové studii při použití pattern-reversal už i nejmladší skupina (6-10 let) měla dobře zřetelný komplex tří vrcholů a latence P100 se shodovala s dospělou populací. Můžeme tak potvrdit dokončení vývoje striátové oblasti V1, která je zodpovědná za zpracování informace o struktuře podnětu. Tento náález také koresponduje s ukončením vývoje zrakové ostrosti (Elleberg 1999).

Další věkové ovlivnění (období mezi 20-60 lety) parvocelulárního/ventrálního systému vykazuje v latencích vrcholu P100 minimální změny (Shaw 1980, Emmerson-Hanover 1994) a stejný náález potvrzuje i naše studie. Tento systém se tak zdá být „latenčně“ velmi stabilním.

V porovnání s latencí je amplituda vrcholu P100 velmi variabilní parametr, který nejprve do určitého věku narůstá a poté pozvolna klesá. Nárůst amplitud, který trvá podle některých prací až do 24 měsíců života (Kos-Pietro 1997), nebyl v naší studii zaznamenán. Nejnižší námi zkoumaný věk byl 6 let. Od tohoto věku jsme ve shodě s některými pracemi našli pozvolný pokles mezivrcholových amplitud u všech použitých velikostí struktury (Snyder 1981, Allison 1984, Emmerson-Hanover 1994). Náález stagnace věkových změn u amplitud, popisovaných například Cohnem (1985) a Brecelj (2002), lze vysvětlit vlivem velké interindividuální variability tohoto parametru a také malým množstvím vyšetřovaných osob.

Zcela ojediněle bylo popsáno, že velikost mezivrcholových amplitud s věkem roste. Možným vysvětlením by byl pokles kortikálních inhibičních procesů (Dustman 1987).

Přes různé odlišnosti v metodice mají téměř všechny věkové studie společný prvek. Znakem vývoje a vyzrání parvocelulárního/ventrálního zrakového

systemu je postupné zkracování latencí a pomalá redukce amplitud VEPs, což částečně odpovídá morfologickým i funkčním změnám tohoto systému – vývoji sítnice, myelinizaci nervových vláken, vývoji CGL a zrakového kortexu. Stárnutí naopak latence prodlužuje a vede k redukci amplitud.

Druhou sledovanou stimulací byl pohyb nízkokontrastní struktury. Pohybová informace je velmi důležitou součástí vnímání okolí, zejména v případě ohrožení. Již novorozenec dobře reaguje na pohybující se předměty ve svém zorném poli, to však nedokazuje že je ukončeno zrání magnocelulárního/dorsálního systému jako celku. I podle anatomických studií je dříve dokončen vývoj magnocelulárního/dorsálního proudu (Shankle 1998), ale stále chybí studie o funkčním dokončení maturace tohoto systému. Vyšetření VEPs je metodou, která chybějící článek funkčního vývoje může doplnit.

Naše věková studie prokázala postupné zkracování latencí vrcholu N160 u dětí trvající až do 18 let. Opožděný vývoj latencí byl již dříve zjištěn v některých našich pracích zabývajících se problematikou dyslexie a amblyopie u dětské populace (Kubová 1996a, 1996b). U dětských kontrolních skupin obou studií byly nalezeny prodloužené latence N160. Pomalejší maturace magnocelulárního/dorsálního proudu může potvrzovat hypotézu větší plasticity tohoto systému (Mitchell 2004) a vyšších metabolických nároků objemově větších M-buněk (Agranoff 1999).

Od ranné dospělosti byl pak pozorován opačný trend. Latence nabývaly postupně s rostoucím věkem vyšších hodnot. Větší senzitivita M-buněk a neuronů asociačních oblastí k některým metabolickým změnám (nedostatek nenasycených mastných kyselin) (Ahmad 2002, Stein 2003) či k možným degenerativním procesům (ischemické, peroxidační, toxické poškození) (Kilic 2003) může přispět k možnému vysvětlení nálezů prodloužených latencí.

Latence vrcholu N160 se tak jeví jako vhodný ukazatel individuálního biologického stárnutí.

Nález statisticky významných rozdílů mezi děvčaty a chlapci v latenci N160 u M-VEP podporuje také předpoklad vyšší citlivosti magnocelulárního/dorsálního systému ke změnám vnitřního prostředí v období vývoje. Možným vysvětlením kratších latencí u dívek je rozdílnost v koncentraci cirkulujících pohlavních hormonů (Kaneda 1997) a v rozdílném množství monoaminů, které vykazuje ve své koncentraci pohlavní rozdíly (Reznikov 1983). Obecně však tuto skutečnost lze považovat za doklad rychlejší maturace CNS u dívek, což má více známých důsledků (např. nižší výskyt dyslexie).

Hlavním přínosem této studie k objektivnímu posouzení věkových změn ve funkci zrakového systému bylo použití nových variant pohybových stimulací (celosvětově prioritní). Naše výsledky jsou podpořeny závěry psychofyzických studií, které dokládají pozdní dozrávání a rychlejší stárnutí systému, který zpracovává zrakové pohybové podněty (Gilmore 1992, Fischer 2002, Benedek 2003).

4 ZÁVĚR

4.1 TEZE

Provedená studie přináší následující poznatky:

- Fyziologický pokles glykémie nemá vliv na latence VEPs a ERP
- Pohlaví ovlivňuje latence ve věkové skupině 6-18 let u dvou variant radiálního pohybu
- Magnocelulární/dorsální systém dívek vyžívá dříve
- Parametry VEPs lze použít ke stanovení zralosti či stárnutí zrakové dráhy.
- Magnocelulární/dorsální systém je citlivější k věku, jak ve fázi dozrání funkcí zrakového systému, tak ve fázi stárnutí, ve srovnání se systémem parvocelulárním/ventrálním.
- Latence reakcí na pohyb (M-VEP) se zkracují až do věku 18 let.
- Nejvíce na věku závislé jsou M-VEP při stimulaci radiálním pohybem v periférii zorného pole.
- Pro klinické využití M-VEP je nutné použít věkově závislé normy.

4.2 VĚKOVÉ NORMY VEPs PRO KLINICKOU PRAXI

Legenda:

- R40', R20', R10' – VEP vyvolané reverzací struktury (vel. 40', 20', 10')
- M10° – VEP vyvolané lineárním pohybem
- ExCo – VEP vyvolané radiálním pohybem (celoplošná varianta)
- ExCo c8° – VEP vyvolané radiálním pohybem (centrální varianta)
- ExCo m20° – VEP vyvolané radiálním pohybem (periferní varianta)
- zvýrazněná oblast M-VEP představuje tzv. „V-typ“ závislosti latencí na věku (viz kapitola 3.4.4 Vliv věku)

věk	R40'	R20'	R10'	M10°	ExCo	ExCo c8°	ExCo m20°
2	124	130	142	304	316	338	421
3	124	130	142	299	308	330	409
4	124	130	143	293	301	322	397
5	124	130	143	287	293	314	385
6	124	130	143	282	286	306	373
7	124	130	143	276	279	298	361
8	124	130	143	271	271	291	349
9	124	130	143	265	264	283	337
10	124	130	143	260	256	275	325
11	124	130	143	249	249	267	312
12	124	131	143	241	241	259	300
13	124	131	143	234	234	251	288
14	124	131	143	227	227	243	276
15	124	131	143	219	219	236	264
16	124	131	143	212	212	228	252
17	124	131	143	204	204	220	240
18	124	131	143	197	197	212	232

věk	R40'	R20'	R10'	M10°	ExCo	ExCo c8°	ExCo m20°
20	125	131	143	186	177	185	180
22	125	131	143	187	178	187	181
24	125	131	144	188	179	188	183
26	125	131	144	190	181	189	185
28	125	131	144	191	182	190	186
30	125	131	144	192	183	192	188
32	125	132	144	193	185	193	190
34	125	132	144	195	186	194	191
36	125	132	144	196	187	195	193
38	125	132	144	197	189	197	194
40	126	132	144	198	190	198	196
42	126	132	144	200	191	199	198
44	126	132	145	201	193	201	199
46	126	132	145	202	194	202	201
48	126	132	145	203	195	203	203
50	126	132	145	205	197	204	204
52	126	133	145	206	198	206	206
54	126	133	145	207	199	207	208
56	126	133	145	208	201	208	209
58	126	133	145	209	202	209	211
60	127	133	145	211	203	211	212

Tabulka 9 Horní hranice věkových norem pro latence hlavních vrcholů R-VEP a M-VEP

5 POUŽITÁ LITERATURA

AHMAD, A., MORIGUCHI, T., SALEM, N. Decrease in neuron size in docosahexaenoic acid-deficient brain. *Pediatr Neurol.* 2002, roč. 26, č. 3, s. 210-8.

ALBA, C., VIDAL, L., DIAZ, F., VILLENA, A., DE VARGAS, I.P. Ultrastructural and quantitative age-related changes in capillaries of the dorsal lateral geniculate nucleus. *Brain Res Bull.* 2004, roč. 64, č. 2, s. 145-53.

ALLISON, T., HUME, A.L., WOOD, C.C., GOFF, W.R. Developmental and aging changes in somatosensory, auditory and visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1984, roč. 58, č. 1, s. 14-24.

AMENTA, F., ZACCHEO, D., COLLIER, W.L. Neurotransmitters, neuroreceptors and aging. *Mech Ageing Dev.* 1991, roč. 61, č. 3, s. 249-73.

ANDERSSON, T., SIDEN, A. An analysis of VEP components in optic neuritis. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1995, roč. 35, č. 2, s. 77-85.

AUER, R.N. Hypoglycemic brain damage. *Metab Brain Dis.* 2004, roč. 19, č. 3-4, s. 169-75.

AUER, R.N., ANDERSON, L.G. Hypoglycaemic brain damage: effect of a dihydropyridine calcium channel antagonist in rats. *Diabetologia.* 1996, roč. 39, č. 2, s. 129-34.

BACH, M., ULLRICH, D. Contrast dependency of motion-onset and pattern-reversal VEPs: interaction of stimulus type, recording site and response component. *Vision Res.* 1997, roč. 37, č. 13, s. 1845-9.

BACH, M., ULLRICH, D. Motion adaptation governs the shape of motion-evoked cortical potentials. *Vision Res.* 1994, roč. 34, č. 12, s. 1541-7.

BANKS, M.S., BENNETT, P.J. Optical and photoreceptor immaturities limit the spatial and chromatic vision of human neonates. *J Opt Soc Am A.* 1988, roč. 5, č. 12, s. 2059-79.

BARRETT, G. Clinical application of event-related potentials in dementing illness: issues and problems. *Int J Psychophysiol.* 2000, roč. 37, č. 1, s. 49-53.

BASELER, H.A., SUTTER, E.E. M and P components of the VEP and their visual field distribution. *Vision Res.* 1997, roč. 37, č. 6, s. 675-90.

BENEDEK, G., BENEDEK, K., KERI, S., JANAKY, M. The scotopic low-frequency spatial contrast sensitivity develops in children between the ages of 5 and 14 years. *Neurosci Lett.* 2003, roč. 345, č. 3, s. 161-4.

BLACKMAN, J.D., TOWLE, V.L., LEWIS, G.F., SPIRE, J.P., POLONSKY, K.S. Hypoglycemic thresholds for cognitive dysfunction in humans. *Diabetes.* 1990, roč. 39, č. 7, s. 828-35.

BLACKMAN, J.D., TOWLE, V.L., STURIS, J., LEWIS, G.F., SPIRE, J.P., POLONSKY, K.S. Hypoglycemic thresholds for cognitive dysfunction in IDDM. *Diabetes.* 1992, roč. 41, č. 3, s. 392-9.

BODIS-WOLLNER, I., BRANNAN, J.R., NICOLL, J., FRKOVIC, S., MYLIN, L.H. A short latency cortical component of the foveal VEP is revealed by hemifield stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992, roč. 84, č. 3, s. 201-8.

- BRANDEIS, D., LEHMANN, D. Event-related potentials of the brain and cognitive processes: approaches and applications. *Neuropsychologia*. 1986, roč. 24, č. 1, s. 151-68.
- BRECELJ, J., KAKIGI, R., KOYAMA, S., HOSHIYAMA, M. Visual evoked magnetic responses to central and peripheral stimulation: simultaneous VEP recordings. *Brain Topogr*. 1998, roč. 10, č. 3, s. 227-37.
- BRECELJ, J., STIRN-KRANJC, B. Visual electrophysiological screening in diagnosing infants with congenital nystagmus. *Clin Neurophysiol*. 2004, roč. 115, č. 2, s. 461-70.
- BRECELJ, J., STRUCL, M., ZIDAR, I., TEKAVCIC-POMPE, M. Pattern ERG and VEP maturation in schoolchildren. *Clin Neurophysiol*. 2002, roč. 113, č. 11, s. 1764-70.
- BRODAL, P. The size of Receptive Fields is different in different Parts of the Retina. s. 259-260. In: *The Central Nervous System – Structure and Function*. 2nd Ed. Oxford University Press, New York, 1998.
- BUTLER, P.D., SCHECHTER, I., ZEMON, V., SCHWARTZ, S.G., GREENSTEIN, V.C., GORDON, J., SCHROEDER, C.E., JAVITT, D.C. Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001, roč. 158, č. 7, s. 1126-33.
- BUTLER, P.D., ZEMON, V., SCHECHTER, I., SAPERSTEIN, A.M., HOPTMAN, M.J., LIM, K.O., REVHEIM, N., SILIPO, G., JAVITT, D.C. Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2005, roč. 62, č. 5, s. 495-504.
- CELESIA, G.G., KAUFMAN, D.I., BRIGELL, M., TOLEIKIS, S., KOKINAKIS, D., LORANCE, R., LIZANO, B. Optic neuritis: a prospective study. *Neurology*. 1990, 40, č. 6, s. 919-23.
- CIGANEK, L. The EEG response to light stimulus in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1961, roč. 13, s. 165-172.
- CLARKE, D.D., SOKOLOFF, L. Circulation and energy metabolism of the brain. s. 637-669. In: *Basic neurochemistry*. SIEGEL, G.J., AGRANOFF, B.W., ALBERS, R.W., FISHER, S.K., UHLER, M.D. (Eds.). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999
- CLAUSTRE, J., PEYRIN, L., FITOUSSI, R., MORNEX, R. Sex differences in the adrenergic response to hypoglycemic stress in human. *Psychopharmacology*. 1980, roč. 67, č. 2, s. 147-53.
- COHN, N.B., KIRCHER, J., EMMERSON, RY., DUSTMAN, R.E. Pattern reversal evoked potentials: age, sex and hemispheric asymmetry. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985, roč. 62, č. 6, s. 399-405.
- COMERCHERO, M.D., POLICH, J. P3a and P3b from typical auditory and visual stimuli. *Clin Neurophysiol*. 1999, roč. 110, č. 1, s. 24-30.
- CREWETHER, S.G., CREWETHER, D.P., BARNARD, N., KLITORNER, A. Electrophysiological and psychophysical evidence for the development of magnocellular function in children. *Aust N Z J Ophthalmol. (Supplementum)*. 1996, roč. 24, s. 38-40.
- CROGNALE, M.A. Development, maturation, and aging of chromatic visual pathways: VEP results. *J Vis*. 2002, roč. 2, č. 6, s. 438-50.
- CROGNALE, M.A., KELLY, J.P., CHANG, S., WEISS, A.H., TELLER, D.Y. Development of pattern visual evoked potentials: longitudinal measurements in human infants. *Optom Vis Sci*. 1997, roč. 74, č. 10, s. 808-15.

CURCIO, C.A., DRUCKER, D.N. Retinal ganglion cells in Alzheimer's disease and aging. *Ann Neurol.* 1993, roč. 33, č. 3, s. 248-57.

CZOPF, J. Flash and pattern presentation and pattern-reversal evoked potentials in multiple sclerosis. *Doc Ophthalmol.* 1985, roč. 59, č. 2, s. 129-41.

DEMB, J.B., BOYNTON, G.M., BEST, M., HEEGER, D.J. Psychophysical evidence for a magnocellular pathway deficit in dyslexia. *Vision Res.* 1998, roč. 38, č. 11, s. 1555-9.

DEVANEY, K.O., JOHNSON, H.A. Neuron loss in the aging visual cortex of man. *J Gerontol.* 1980, 35, č. 6, s. 836-41.

DI RUSSO, F., MARTINEZ, A., SERENO, M.I., PITZALIS, S., HILLYARD, S.A. Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. *Hum Brain Mapp.* 2002, roč. 15, č. 2, s. 95-111.

DIAMOND, M.P., JONES, T., CAPRIO, S., HALLARMAN, L., DIAMOND, M.C., ADDABBO, M., TAMBORLANE, W.V., SHERWIN, R.S. Gender influences counterregulatory hormone responses to hypoglycemia. *Metabolism.* 1993, roč. 42, č. 12, s. 1568-72.

DIENEL, G.A., CRUZ, N.F. Neighborly interactions of metabolically-activated astrocytes in vivo. *Neurochem Int.* 2003, roč. 43, č. 4-5, s. 339-54.

DOLINAK, D., SMITH, C., GRAHAM, D.I. Hypoglycaemia is a cause of axonal injury. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2000, roč. 26, č. 5, s. 448-53.

DUCATI, A., FAVA, E., MOTTI, E.D. Neuronal generators of the visual evoked potentials: intracerebral recording in awake humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1988, roč. 71, č. 2, s. 89-99.

DUFFY, F.H., MCANULTY, G.B., ALBERT, M.S. The pattern of age-related differences in electrophysiological activity of healthy males and females. *Neurobiol Aging.* 1993, roč. 14, č. 1, s. 73-84.

DUSTMAN, R.E., SHEARER, D.E. Electrophysiological evidence for central inhibitory deficits in old age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol. (Supplementum).* 1987, roč. 39, s. 408-12.

EBERT, D., HALLER, R.G., WALTON, M.E. Energy contribution of octanoate to intact rat brain metabolism measured by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosci.* 2003, roč. 23, č. 13, s. 5928-35.

ELLEMBERG, D., LEWIS, T.L., LIU, C.H., MAURER, D. Development of spatial and temporal vision during childhood. *Vision Res.* 1999, roč. 39, č. 14, s. 2325-33.

EMMERSON-HANOVER, R., SHEARER, D.E., CREEL, D.J., DUSTMAN, R.E. Pattern reversal evoked potentials: gender differences and age-related changes in amplitude and latency. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994, roč. 92, č. 2, s. 93-101.

ENGEL, S.A., GLOVER, G.H., WANDELL, B.A. Retinotopic organization in human visual cortex and the spatial precision of functional MRI. *Cereb Cortex.* 1997, roč. 7, č. 2, s. 181-92.

ENGSTROM, B.E., KARLSSON, F.A., WIDE, L. Gender differences in diurnal growth hormone and epinephrine values in young adults during ambulation. *Clin Chem.* 1999, roč. 45, č. 8, s. 1235-9.

FAGAN, J.E., JR., YOLTON, R.L. Theoretical reliability of visual evoked response-based acuity determinations. *Am J Optom Physiol Opt.* 1985, roč. 62, č. 2, s. 95-9.

FANELLI, C., PAMPANELLI, S., EPIFANO, L., RAMBOTTI, A.M., CIOFETTA, M., MODARELLI, F., DI VINCENZO, A., ANNIBALE, B., LEPORE, M., LALLI, C. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. *Diabetologia*. 1994, roč. 37, č. 8, s. 797-807.

FELLEMAN, D.J., VAN ESSEN, D.C. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 1991, roč. 1, č. 1, s. 1-47.

FELLEMAN, D.J., XIAO, Y., MCCLENDON, E. Modular organization of occipito-temporal pathways: cortical connections between visual area 4 and visual area 2 and posterior inferotemporal ventral area in macaque monkeys. *J Neurosci*. 1997, roč. 17, č. 9, s. 3185-200.

FENWICK, P.B., BROWN, D., HENNESEY, J. The visual evoked response to pattern reversal in 'normal' 6-11-year-old children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1981, roč. 51, č. 1, s. 49-62.

FFYTCH, D.H., HOWSEMAN, A., EDWARDS, R., SANDEMAN, D.R., ZEKI, S. Human area V5 and motion in the ipsilateral visual field. *Eur J Neurosci*. 2000, roč. 12, č. 8, s. 3015-25.

FINCH, C.E., MORGAN, D.G. RNA and protein metabolism in the aging brain. *Annu Rev Neurosci*. 1990, roč. 13, s. 75-88.

FIORENTINI, A., PORCIATTI, V., MORRONE, M.C., BURR, D.C. Visual ageing: unspecific decline of the responses to luminance and colour. *Vision Res*. 1996, roč. 36, č. 21, s. 3557-66.

FISCHER, B., HARTNEGG, K. Age effects in dynamic vision based on orientation identification. *Exp Brain Res*. 2002, roč. 143, č. 1, s. 120-5.

FITZGIBBON, T., NESTOROVSKI, Z. Morphological consequences of myelination in the human retina. *Exp Eye Res*. 1997, roč. 65, č. 6, s. 809-19.

FLORENCE, S.L., CASAGRANDE, V.A. Development of geniculocortical axon arbors in a primate. *Vis Neurosci*. 1990, roč. 5, č. 3, s. 291-309.

FREDERIKSEN, J.L., LARSSON, H.B., OLESEN, J., STIGSBY, B. MRI, VEP, SEP and biothesiometry suggest monosymptomatic acute optic neuritis to be a first manifestation of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1991, roč. 83, č. 5, s. 343-50.

GAO, H., HOLLYFIELD, J.G. Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992, 33, č. 1, s. 1-17.

GAREY, L.J. Structural development of the visual system of man. *Hum Neurobiol*. 1984, roč. 3, č. 2, s. 75-80.

GAREY, L.J., DE COURTEN, C. Structural development of the lateral geniculate nucleus and visual cortex in monkey and man. *Behav Brain Res*. 1983, roč. 10, č. 1, s. 3-13.

GEORGES, P., MADIGAN, M.C., PROVIS, J.M. Apoptosis during development of the human retina: relationship to foveal development and retinal synaptogenesis. *J Comp Neurol*. 1999, roč. 413, č. 2, s. 198-208.

GIGER-MATEEVA, V.I., RIEMSLAG, F.C., REITS, D., SCHELLART, N.A., SPEKREIJSE, H. Isolation of late event-related components to checkerboard stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol. (Supplementum)*. 1999, roč. 50, s. 133-149.

GILMORE, G.C., WENK, H.E., NAYLOR, L.A., STUVE, T.A. Motion perception and aging. *Psychol Aging*. 1992, roč. 7, č. 4, s. 654-60.

GOMEZ, B., GARCIA-VILLALLON, A.L., FRANK, A., GARCIA, J.L., MONGE, L., DIEGUEZ, G. Effects of hypoglycemia on the cerebral circulation in awake goats. *Neurology*. 1992, roč. 42, č. 4, s. 909-16.

GORDON, G.E., MCCULLOCH, D.L. A VEP investigation of parallel visual pathway development in primary school age children. *Doc Ophthalmol*. 1999, roč. 99, č. 1, s. 1-10.

GOTTLIEB, M.D., PASIK, P., PASIK, T. Early postnatal development of the monkey visual system. I. Growth of the lateral geniculate nucleus and striate cortex. *Brain Res*. 1985, roč. 349, č. 1-2, s. 53-62.

GREGO, F., VALLIER, J.M., COLLARDEAU, M., BERMON, S., FERRARI, P., CANDITO, M., BAYER, P., MAGNIE, M.N., BRISSWALTER, J. Effects of long duration exercise on cognitive function, blood glucose, and counterregulatory hormones in male cyclists. *Neurosci Lett*. 2004, roč. 364, č. 2, s. 76-80.

GUTIERREZ, R., BOISON, D., HEINEMANN, U., STOFFEL, W. Decompaction of CNS myelin leads to a reduction of the conduction velocity of action potentials in optic nerve. *Neurosci Lett*. 1995, roč. 195, č. 2, s. 93-6.

GUYTON, A.C. Insulin, Glucagon and Diabetes Mellitus. s. 972. In: *Textbook of Medical Physiology*. 6th Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1981.

HAIMOVIC, I.C., PEDLEY, T.A. Hemi-field pattern reversal visual evoked potentials. II. Lesions of the chiasm and posterior visual pathways. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1982, roč. 54, č. 2, s. 121-31.

HALLIDAY, A.M., McDONALD, W.I., MUSHIN, J. Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *Br Med J*. 1973, roč. 15, č. 4, s. 661-4.

HARATI, Y. Diabetes and nervous system. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996, roč. 25, č. 2, s. 325-359.

HARDING, G.F., GROSE, J., WILTON, A., BISSENDEN, J.G. The pattern reversal VEP in short-gestation infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989, 74, č. 1, s. 76-80.

HARTMANN, E.E. Infant visual development: an overview of studies using visual evoked potential measures from Harter to the present. *Int J Neurosci*. 1995, roč. 80, č. 1-4, s. 203-35.

HASHIMOTO, T., KASHII, S., KIKUCHI, M., HONDA, Y., NAGAMINE, T., SHIBASAKI, H. Temporal profile of visual evoked responses to pattern-reversal stimulation analyzed with a whole-head magnetometer. *Exp Brain Res*. 1999, roč. 125, č. 3, s. 375-82.

HAUG, H. History of neuromorphometry. *J Neurosci Methods*. 1986, roč. 18, č. 1-2, s. 1-17.

HAWKES, C.H., STOW, B. Pupil size and the pattern evoked visual response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981, roč. 44, č. 1, s. 90-1.

HENDRICKSON, A., YUODELIS, C. The morphological development of the human fovea. *Ophthalmology*. 1984, roč. 91, č. 6, s. 603-12.

HENDRY, S.H., HUNTSMAN, M.M., VINUELA, A., MOHLER, H., DE BLAS, A.L., JONES, E.G. GABAA receptor subunit immunoreactivity in primate visual cortex: distribution in

macaques and humans and regulation by visual input in adulthood. *J Neurosci*. 1994, roč. 14, č. 4, s. 2383-401.

HERAVIAN, S.J., DOUTHWAITE, W.A., JENKINS, T.C. Acuity predictions from visually evoked potential to checkerboard pattern reversal stimuli: the effect of reversal rate. *Clin Exp Optom*. 1999, roč. 82, č. 6, s. 244-249.

HICKEY, T.L. Postnatal development of the human lateral geniculate nucleus: relationship to a critical period for the visual system. *Science*. 1977, roč. 198, č. 4319, s. 836-8.

HOFFMANN, M., DORN, T.J., BACH, M. Time course of motion adaptation: motion-onset visual evoked potentials and subjective estimates. *Vision Res*. 1999, roč. 39, č. 3, s. 437-44.

HOPF, J.M., VOGEL, E., WOODMAN, G., HEINZE, H.J., LUCK, S.J. Localizing visual discrimination processes in time and space. *J Neurophysiol*. 2002, roč. 88, č. 4, s. 2088-95.

HOSHIYAMA, M., KAKIGI, R. Effects of attention on pattern-reversal visual evoked potentials: foveal field stimulation versus peripheral field stimulation. *Brain Topogr*. 2001, roč. 13, č. 4, s. 293-8.

HUTTENLOCHER, P.R., DE COURTEN, C. The development of synapses in striate cortex of man. *Hum Neurobiol*. 1987, roč. 6, č. 1, s. 1-9.

CHUGANI, H.T. A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Prev Med*. 1998, roč. 27, č. 2, s. 184-8.

CHUGANI, H.T. Biological Basis of Emotions: Brain Systems and Brain Development. *Pediatrics. (Supplementum)*. 1998, roč. 102, s. 1225-9.

CHUN, T., FILIPPI, C.G., ZIMMERMAN, R.D., ULUG, A.M. Diffusion changes in the aging human brain. *Am J Neuroradiol*. 2000, roč. 21, č. 6, s. 1078-83.

IKEDA, H., NISHIJO, H., MIYAMOTO, K., TAMURA, R., ENDO, S., ONO, T. Generators of visual evoked potentials investigated by dipole tracing in the human occipital cortex. *Neuroscience*. 1998, roč. 84, č. 3, s. 723-39.

JASPER, H.H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1958, roč. 10, s. 371-375.

JENKINS, T.C., DOUTHWAITE, W.A. An objective VER assessment of visual acuity compared with subjective measures. *Am J Optom Physiol Opt*. 1988, roč. 65, č. 12, s. 957-61.

JENKINS, T.C., DOUTHWAITE, W.A., PEEDLE, J.E. The VER as a predictor of normal visual acuity in the adult human eye. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1985, roč. 5, č. 4, s. 441-9.

JEON, Y.W., POLICH, J. P3a from a passive visual stimulus task. *Clin Neurophysiol*. 2001, roč. 112, č. 12, s. 2202-8.

JONES, T.W., MCCARTHY, G., TAMBORLANE, W.V., CAPRIO, S., ROESSLER, E., KRAEMER, D., STARICK-ZYCH, K., ALLISON, T., BOULWARE, S.D., SHERWIN, R.S. Mild hypoglycemia and impairment of brain stem and cortical evoked potentials in healthy subjects. *Diabetes*. 1990, roč. 39, č. 12, s. 1550-5.

- JUSTINO, L., KERGOAT, H., KERGOAT, M.J. Changes in the retinocortical evoked potentials in subjects 75 years of age and older. *Clin Neurophysiol.* 2001, roč. 112, č. 7, s. 1343-8.
- KAMIJO, K., NISHIHARA, Y., HATTA, A., KANEDA, T., WASAKA, T., KIDA, T., KUROIWA, K. Differential influences of exercise intensity on information processing in the central nervous system. *Eur J Appl Physiol.* 2004, roč. 92, č. 3, s. 305-11.
- KANEDA, Y., IKUTA, T., NAKAYAMA, H., KAGAWA, K., FURUTA, N. Visual evoked potential and electroencephalogram of healthy females during the menstrual cycle. *J Med Invest.* 1997, roč. 44, č. 1-2, s. 41-6.
- KAPLAN, E., SHAPLEY, R.M. The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986, roč. 83, č. 8, s. 2755-7.
- KATO, T., OKUMURA, A., HAYAKAWA, F., KUNO, K., WATANABE, K. The evolutionary change of flash visual evoked potentials in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Clin Neurophysiol.* 2005, roč. 116, č. 3, s. 690-5.
- KENNEDY, C.J., RAKOCZY, P.E., CONSTABLE, I.J. Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: a review. *Eye.* 1995, roč. 9, č. 6, s. 763-71.
- KILIC, D. The effects of ageing and sulfur dioxide inhalation exposure on visual-evoked potentials, antioxidant enzyme systems, and lipid-peroxidation levels of the brain and eye. *Neurotoxicol Teratol.* 2003, roč. 25, č. 5, s. 587-98.
- KESSLER, S. Glukóza v krvi. s. 80. In: *Memorix – Laboratorní diagnostika.* Scientia Medica, Praha, 1993.
- KOS-PIETRO, S., TOWLE, V.L., CAKMUR, R., SPIRE, J.P. Maturation of human visual evoked potentials: 27 weeks conceptional age to 2 years. *Neuropediatrics.* 1997, roč. 28, č. 6, s. 318-23.
- KREMLÁČEK, J., KUBA, M., KUBOVÁ, Z., VÍT, F. Simple and powerful visual stimulus generator. *Comput Methods Programs Biomed.* 1999, roč. 58, č. 2, s. 175-80.
- KREMLÁČEK, J., KUBA, M., CHLUBNOVÁ, J., KUBOVÁ, Z. Effect of stimulus localisation on motion-onset VEP. *Vision Res.* 2004a, roč. 44, č. 26, s. 2989-3000.
- KREMLÁČEK, J., KUBA, M., KUBOVÁ, Z., CHLUBNOVÁ, J. Motion-onset VEPs to translating, radial, rotating and spiral stimuli. *Doc Ophthalmol.* 2004, roč. 109, č. 2, s. 169-75.
- KREMLÁČEK, J., KUBA, M., KUBOVÁ, Z. Electrophysiological manifestation on first-order motion perception. *Perception. (Supplementum).* 1998, roč. 27, s. 192-193.
- KRISS, A., RUSSELL-EGGITT, I. Electrophysiological assessment of visual pathway function in infants. *Eye.* 1992, roč. 6, č. 2, s. 145-53.
- KUBA, M., KREMLÁČEK, J., KUBOVÁ, Z. Cognitive evoked potentials related to visual perception of motion in human subjects. *Physiol Res.* 1998, roč. 47, č. 4, s. 265-70.
- KUBA, M., KUBOVÁ, Z. Visual evoked potentials specific for motion onset. *Doc Ophthalmol.* 1992, roč. 80, č. 1, s. 83-9.
- KUBA, M., TOYONAGA, N., KUBOVÁ, Z. Motion-reversal visual evoked responses. *Physiol Res.* 1992, roč. 41, č. 5, s. 369-73.

KUBOVÁ, Z., KUBA, M. Motion-onset VEPs improve the diagnostics of multiple sclerosis and optic neuritis. *Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove*. 1995, roč. 38, č. 2, s. 89-93.

KUBOVÁ, Z., KUBA, M., HROCHOVÁ, J., SVĚŘÁK, J. Motion-onset visual evoked potentials improve the diagnosis of glaucoma. *Doc Ophthalmol*. 1996-97, roč. 92, č. 3, s. 211-21.

KUBOVÁ, Z., KUBA, M., HUBÁČEK, J., VÍT, F. Properties of visual evoked potentials to onset of movement on a television screen. *Doc Ophthalmol*. 1990, roč. 75, č. 1, s. 67-72.

KUBOVÁ, Z., KUBA, M., JURAN, J., BLAKEMORE, C. Is the motion system relatively spared in amblyopia? Evidence from cortical evoked responses. *Vision Res*. 1996a, roč. 36, č. 1, s. 181-90.

KUBOVÁ, Z., KUBA, M., PEREGRIN, J., NOVAKOVÁ, V. Visual evoked potential evidence for magnocellular system deficit in dyslexia. *Physiol Res*. 1996b, roč. 45, č. 1, s. 87-9.

KUBOVÁ, Z., KUBA, M., SPEKREIJSE, H., BLAKEMORE, C. Contrast dependence of motion-onset and pattern-reversal evoked potentials. *Vision Res*. 1995, roč. 35, č. 2, s. 197-205.

KURITA-TASHIMA, S., TOBIMATSU, S., NAKAYAMA-HIROMATSU, M., KATO, M. Effect of check size on the pattern reversal visual evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991, roč. 80, č. 3, s.161-6.

LANGROVÁ, J., KUBA, M., KREMLÁČEK, J., KUBOVÁ, Z., VÍT, F. Motion-onset VEPs reflect long maturation and early aging of visual motion-processing system. *Vision Res*. 2005, přijato do tisku

LEVIN, B.E., ROUTH, V.H., KANG, L., SANDERS, N.M., DUNN-MEYNELL, A.A. Neuronal glucosensing: what do we know after 50 years? *Diabetes*. 2004, roč. 53, č. 10, s. 2521-8.

LEWIS, J.W., VAN ESSEN, D.C. Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 2000, roč. 428, č. 1, s. 112-37.

LIVINGSTONE, M., HUBEL, D. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science*. 1988, roč. 240 č. 4853, s. 740-9.

LIVINGSTONE, M.S., ROSEN, G.D., DRISLANE, F.W., GALABURDA, A.M. Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991, roč. 15, č. 88, s. 7943-7.

LOVASIK, J.V., SPAFFORD, M., SZYMKIWI, M. Modification of pattern reversal VERs by ocular accommodation. *Vision Res*. 1985, roč. 25, č. 4, s. 599-608.

LUND, J.S. Anatomical organization of macaque monkey striate visual cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1988, roč. 11, s. 253-88.

MAGOON, E.H., ROBB, R.M. Development of myelin in human optic nerve and tract. A light and electron microscopic study. *Arch Ophthalmol*. 1981, 99, č. 4, s. 655-9.

MAIER, J., DAGNELIE, G., SPEKREIJSE, H., VAN DIJK, B.W. Principal components analysis for source localization of VEPs in man. *Vision Res*. 1987, roč. 27, č. 2, s. 165-77.

- MATES, S.L., LUND, J.S. Developmental changes in the relationship between type 2 synapses and spiny neurons in the monkey visual cortex. *J Comp Neurol*. 1983, roč. 221, č. 1, s. 98-105.
- MATTHEWS, W.B., SMALL, D.G., SMALL, M., POUNTNEY, E. Pattern reversal evoked visual potential in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1977, roč. 40, č. 10, s. 1009-14.
- MCCALL, A. Cerebral glucose metabolism in diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol*. 2004, roč. 19, č. 490, s. 147-58.
- MCCULLOCH, D.L., SKARF, B. Development of the human visual system: monocular and binocular pattern VEP latency. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991, roč. 32, č. 8, s. 2372-81.
- MCKEE, SP., NAKAYAMA, K. The detection of motion in the peripheral visual field. *Vision Res*. 1984, roč. 24, s. 25-32.
- MEISSIREL, C., WIKLER, K.C., CHALUPA, L.M., RAKIC, P. Early divergence of magnocellular and parvocellular functional subsystems in the embryonic primate visual system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997, roč. 27, č. 94, s. 5900-5.
- MITCHELL, K.W., HOWE, J.W., SPENCER, S.R. Visual evoked potentials in the older population: age and gender effects. *Clin Phys Physiol Meas*. 1987, roč. 8, č. 4, s. 317-24.
- MITCHELL, T.V., NEVILLE, H.J. Asynchronies in the development of electrophysiological responses to motion and color. *J Cogn Neurosci*. 2004, roč. 16, č. 8, s. 1363-74.
- MITRAKOU, A., RYAN, C., VENEMAN, T., MOKAN, M., JENSSEN, T., KISS, I., DURRANT, J., CRYER, P., GERICH, J. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol*. 1991, roč. 260, č. 1, s. 67-74.
- MORRIS, A.A. Cerebral ketone body metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2005, roč. 28, č. 2, s. 109-21.
- MOSKOWITZ, A., SOKOL, S. Developmental changes in the human visual system as reflected by the latency of the pattern reversal VEP. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1983, roč. 56, č. 1, s. 1-15.
- MULLER, W., KOLLERT, A., ZACHERT, C. Pupil size and the steady-state pattern reversal visual evoked cortical potential. *Doc Ophthalmol*. 1988, roč. 68, č. 3-4, s. 357-61.
- MURPHY, K.M., BESTON, B.R., BOLEY, P.M., JONES, D.G. Development of human visual cortex: a balance between excitatory and inhibitory plasticity mechanisms. *Dev Psychobiol*. 2005, roč. 46, č. 3, s. 209-21.
- NAKAMURA, A., KAKIGI, R., HOSHIYAMA, M., KOYAMA, S., KITAMURA, Y., SHIMOJO, M. Visual evoked cortical magnetic fields to pattern reversal stimulation. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1997, 6, č. 1, s. 9-22.
- NEWSOME, W.T., PARE, E.B. A selective impairment of motion perception following lesions of the middle temporal visual area (MT). *J Neurosci*. 1988, roč. 8, č. 6, s. 2201-11.

- NEWSOME, W.T., WURTZ, R.H., DURSTELER, M.R., MIKAMI, A. Deficits in visual motion processing following ibotenic acid lesions of the middle temporal visual area of the macaque monkey. *J Neurosci.* 1985, roč. 5, č. 3, s. 825-40.
- NOACHTAR, S., HASHIMOTO, T., LUDERS, H. Pattern visual evoked potentials recorded from human occipital cortex with chronic subdural electrodes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993, 88, č. 6, s. 435-46.
- NODA, A., OHBA, H., KAKIUCHI, T., FUTATSUBASHI, M., TSUKADA, H., NISHIMURA, S. Age-related changes in cerebral blood flow and glucose metabolism in conscious rhesus monkeys. *Brain Res.* 2002, roč. 936, č. 1-2, s. 76-81.
- ODOM, J.V., BACH, M., BARBER, C., BRIGELL, M., MARMOR, M.F., TORMENE, A.P., HOLDER, G.E., VAEGAN. Visual evoked potentials standard (2004). *Doc Ophthalmol.* 2004, roč. 108, č. 2, s. 115-23.
- OCHOA, C.J., POLICH, J. P300 and blink instructions. *Clin Neurophysiol.* 2000, roč. 111, č. 1, s. 93-8.
- ONOFREJ, M., FULGENTE, T., THOMAS, A., CURATOLA, L., PERESSON, M., LOPEZ, L., LOCATELLI, T., MARTINELLI, V., COMI, G. Visual evoked potentials generator model derived from different spatial frequency stimuli of visual field regions and magnetic resonance imaging coordinates of V1, V2, V3 areas in man. *Int J Neurosci.* 1995, roč. 83, č. 3-4, s. 213-39.
- ORBAN, G.A., KENNEDY, H., BULLIER, J. Velocity sensitivity and direction selectivity of neurons in areas V1 and V2 of the monkey: influence of eccentricity. *J Neurophysiol.* 1986, roč. 56, s. 462-80.
- OSSENBLOK, P., SPEKREIJSE, H. The extrastriate generators of the EP to checkerboard onset. A source localization approach. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991, roč. 80, č. 3, s. 181-93.
- OWEN, O.E., MORGAN, A.P., KEMP, H.G., SULLIVAN, J.M., HERRERA, M.G., CAHILL, G.F. JR. Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest.* 1967, roč. 46, č. 10, s. 1589-95.
- PAKKENBERG, B., GUNDERSEN, H.J. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *J Comp Neurol.* 1997, roč. 384, č. 2, s. 312-20.
- PANDA-JONAS, S., JONAS, J.B., JAKOBCZYK-ZMIJA, M. Retinal photoreceptor density decreases with age. *Ophthalmology.* 1995, roč. 102, č. 12, s. 1853-9.
- PANDEY, S., KALITA, J., MISRA, U.K. A sequential study of visual evoked potential in patients with vitamin B12 deficiency neurological syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2004 roč. 115, č. 4, s. 914-8.
- PERRY, V.H., LUND, R.D. Evidence that the lamina cribrosa prevents intraretinal myelination of retinal ganglion cell axons. *J Neurocytol.* 1990, roč. 19, č. 2, s. 265-72.
- PETERS, A. The effects of normal aging on myelin and nerve fibers: a review. *J Neurocytol.* 2002, 31, č. 8-9, s. 581-93.
- PETERS, A., MOSS, M.B., SETHARES, C. Effects of aging on myelinated nerve fibers in monkey primary visual cortex. *J Comp Neurol.* 2000, roč. 419, č. 3, s. 364-76.
- PFEFFERBAUM, A., WENEGRAT, B.G., FORD, J.M., ROTH, W.T., KOPELL, B.S. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression

and schizophrenia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1984, roč. 59, č. 2, s. 104-24.

PICTON, T.W. The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol*. 1992, roč. 9, č. 4, s. 456-79.

PIRAS, M.R., MAGNANO, I., CANU, E.D., PAULUS, K.S., SATTA, W.M., SODDU, A., CONTI, M., ACHENE, A., SOLINAS, G., AIELLO, I. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003, roč. 74, č. 7, s. 878-85.

POLICH, J., HERBST, K.L. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol*. 2000, roč. 38, č. 1, s. 3-19.

POLICH, J., KOK, A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol*. 1995, roč. 41, č. 2, s. 103-46.

PORCIATTI, V., BURR, D.C., MORRONE, M.C., FIORENTINI, A. The effects of aging on the pattern electroretinogram and visual evoked potential in humans. *Vision Res*. 1992, roč. 32, č. 7, s. 1199-209.

POTTS, G.F. An ERP index of task relevance evaluation of visual stimuli. *Brain Cogn*. 2004, roč. 56, č. 1, s. 5-13.

POWERS, W.J., HIRSCH, I.B., CRYER, P.E. Effect of stepped hypoglycemia on regional cerebral blood flow response to physiological brain activation. *Am J Physiol*. 1996, roč. 270, č. 2, s. 554-9.

PRESS, W.A., BREWER, A.A., DOUGHERTY, R.F., WADE, A.R., WANDELL, B.A. Visual areas and spatial summation in human visual cortex. *Vision Res*. 2001, roč. 41, č. 10-11, s. 1321-32.

PROBST, T., PLENDL, H., PAULUS, W., WIST, ER., SCHERG, M. Identification of the visual motion area (area V5) in the human brain by dipole source analysis. *Exp Brain Res*. 1993, roč. 93, č. 2, s. 345-51.

QUIGLEY, H.A., DUNKELBERGER, G.R., GREEN, W.R. Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers. *Ophthalmology*. 1988, roč. 95, č. 3, s. 357-63.

QUIGLEY, H.A., SANCHEZ, R.M., DUNKELBERGER, G.R., L'HERNAULT, N.L., BAGINSKI, T.A. Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987, 28, č. 6, s. 913-20.

RAKIC, P. Genesis of the dorsal lateral geniculate nucleus in the rhesus monkey: site and time of origin, kinetics of proliferation, routes of migration and pattern of distribution of neurons. *J Comp Neurol*. 1977, roč. 176, č. 1, s. 23-52.

REZNIKOV, A.G., NOSENKO, N.D. It is possible that noradrenaline is the biogenic monoamine responsible for androgen-dependent sexual brain differentiation. *Exp Clin Endocrinol*. 1983, roč. 81, č. 1, s. 91-3.

ROVER, J., SCHAUBELE, G., BERNDT, K. Macula and periphery: their contributions to the visual evoked potentials (VEP) in humans. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1980, roč. 214, č. 1, s. 47-51.

ROY, M.S., BARSOUM-HOMSY, M., ORQUIN, J., BENOIT, J. Maturation of binocular pattern visual evoked potentials in normal full-term and preterm infants from 1 to 6 months of age. *Pediatr Res.* 1995, roč. 37, č. 2, s. 140-4.

SANDELL, J.H., PETERS, A. Effects of age on the glial cells in the rhesus monkey optic nerve. *J Comp Neurol.* 2002, roč.445, č. 1, s. 13-28

SAUNDERS, K.J., BROWN, G., MCCULLOCH, D.L. Pattern-onset visual evoked potentials: more useful than reversal for patients with nystagmus. *Doc Ophthalmol.* 1997-98, roč. 94, č. 3, s. 265-74.

SEKI, K., NAKASATO, N., FUJITA, S., HATANAKA, K., KAWAMURA, T., KANNO, A., YOSHIMOTO, T. Neuromagnetic evidence that the P100 component of the pattern reversal visual evoked response originates in the bottom of the calcarine fissure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996, roč. 100, č. 5, s. 436-42.

SELINGER, V., BARTŮNĚK, Z. Physiological Fitness of Czech population 12-55 Years Old: Statistical Evaluation, Charles University, Prague 1977.

SHAN, Y., MOSTER, M.L., ROEMER, R.A., SIEGFRIED, J.B. Abnormal function of the parvocellular visual system in anisometropic amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2000, roč. 37, č. 2, s. 73-8.

SHANKLE, W.R., ROMNEY, A.K., LANDING, B.H., HARA, J. Developmental patterns in the cytoarchitecture of the human cerebral cortex from birth to 6 years examined by correspondence analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998, roč. 95, č. 7, s. 4023-8.

SHAW, N.A., CANT, B.R. Age-dependent changes in the latency of the pattern visual evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1980, roč. 48, č. 2, s. 237-41.

SHEARER, D.E., DUSTMAN, R.E. The pattern reversal evoked potential: The need for laboratory norms. *Am J EEG Technol.* 1980, roč. 20, s. 185-200.

SHIGETO, H., TOBIMATSU, S., YAMAMOTO, T., KOBAYASHI, T., KATO, M. Visual evoked cortical magnetic responses to checkerboard pattern reversal stimulation: a study on the neural generators of N75, P100 and N145. *J Neurol Sci.* 1998, roč. 156, č. 2, s. 186-94.

SHIPP, S., ZEKI, S. Segregation and convergence of specialised pathways in macaque monkey visual cortex. *J Anat.* 1995, roč. 187, č. 3, s. 547-62.

SHELLART, N.A., TRINDADE, M.J., REITS, D., VERBUNT, J.P., SPEKREIJSE, H. Temporal and spatial congruence of components of motion-onset evoked responses investigated by whole-head magneto-electroencephalography. *Vision Res.* 2004, roč. 44, č. 2, s. 119-34.

SCHLYKOWA, L., VAN DIJK, B.W., EHRENSTEIN, W.H. Motion-onset visual-evoked potentials as a function of retinal eccentricity in man. *Cogn Brain Res.* 1993, roč. 1, č. 3, s. 169-74.

SCHULTES, B., KERN, W., OLTMANN, K., PETERS, A., GAIS, S., FEHM, H.L., BORN J. Differential adaptation of neurocognitive brain functions to recurrent hypoglycemia in healthy men. *Psychoneuroendocrinology.* 2005, roč. 30, č. 2, s. 149-61.

SIMMERS, A.J., GRAY, L.S., SPOWART, K. Screening for amblyopia: a comparison of paediatric letter tests. *Br J Ophthalmol.* 1997, roč. 81, č. 6, s. 465-9.

SKRANDIES, W., JEDYNAK, A., KLEISER, R. Scalp distribution components of brain activity evoked by visual motion stimuli. *Exp Brain Res.* 1998, roč. 122, č. 1, s. 62-70.

SMITH, A.T., SINGH, K.D., WILLIAMS, A.L., GREENLEE, M.W. Estimating receptive field size from fMRI data in human striate and extrastriate visual cortex. *Cereb Cortex.* 2001, roč. 11, č. 12, s. 1182-90.

SNYDER, E.W., DUSTMAN, R.E., SHEARER, D.E. Pattern reversal evoked potential amplitudes: life span changes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1981, roč. 52, č. 5, s. 429-34.

SPEKREIJSE, H., VAN DER TWELL, L.H., ZUIDEMA, T. Contrast evoked responses in man. *Vision Res.* 1973, roč. 13, č. 8, s. 1577-601.

STEIN, J. The magnocellular theory of developmental dyslexia. *Dyslexia.* 2001, roč. 7, č. 1, s. 12-36.

STEIN, J. Visual motion sensitivity and reading. *Neuropsychologia.* 2003, roč. 41, č. 13, s. 1785-93.

STURR, J.F., VAN ORDEN, K., TAUB, H.A. Selective attenuation in brightness for brief stimuli and at low intensities supports age-related transient channel losses. *Exp Aging Res.* 1987, roč. 13, č. 3, s. 145-9.

SUH, S.W., AOYAMA, K., CHEN, Y., GARNIER, P., MATSUMORI, Y., GUM, E., LIU, J., SWANSON, R.A. Hypoglycemic neuronal death and cognitive impairment are prevented by poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors administered after hypoglycemia. *J Neurosci.* 2003, roč. 23, č. 33, s. 10681-90.

SZANYI, J., KUBA, M., KREMLÁČEK, J., TALÁB, R., ŽIŽKA, J. Porovnání výsledků vyšetření zrakových evokovaných potenciálů a magnetické rezonance u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Čes a slov Neurol Neurochir.* 2003, roč. 66, č. 4, s. 258-262.

TEKAVCIC-POMPE, M., STIRN-KRANJC, B., BRECELJ, J. Optic neuritis in children--clinical and electrophysiological follow-up. *Doc Ophthalmol.* 2003, roč. 107, č. 3, s. 261-70.

TOBIMATSU, S., KURITA-TASHIMA, S., NAKAYAMA-HIROMATSU, M., AKAZAWA, K., KATO, M. Age-related changes in pattern visual evoked potentials: differential effects of luminance, contrast and check size. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993, roč. 88, č. 1, s. 12-9.

TOMODA, Y., TOBIMATSU, S., MITSUDOME, A. Visual evoked potentials in school children: a comparative study of transient and steady-state methods with pattern reversal and flash stimulation. *Clin Neurophysiol.* 1999, roč. 110, č. 1, s. 97-102.

TOOTELL, R.B., DALE, A.M., SERENO, M.I., MALACH, R. New images from human visual cortex. *Trends Neurosci.* 1996, roč. 19, č. 11, s. 481-9.

TOOTELL, R.B., REPPAS, J.B., KWONG, K.K., MALACH, R., BORN, R.T., BRADY, T.J., ROSEN, B.R., BELLIVEAU, J.W. Functional analysis of human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging. *J Neurosci.* 1995, roč. 15, č. 4, s. 3215-30.

TOOTELL, R.B., SWITKES, E., SILVERMAN, M.S., HAMILTON, S.L. Functional anatomy of macaque striate cortex. II. Retinotopic organization. *J Neurosci.* 1988, roč. 8, č. 5, s. 1531-68.

TROJABORG, W., PETERSEN, E. Visual and somatosensory evoked cortical potentials in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979, roč. 42, č. 4, s. 323-30.

TSUNEISHI, S., CASAER, P. Stepwise decrease in VEP latencies and the process of myelination in the human visual pathway. *Brain Dev*. 1997, roč. 19, č. 8, s. 547-51.

VEIGA, H., DESLANDES, A., CAGY, M., MCDOWELL, K., POMPEU, F., PIEDADE, R., RIBEIRO, P. Visual event-related potential (P300): a normative study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004, roč. 62, č. 3A, s. 575-81.

VILLENA, A., DIAZ, F., CHAVARRIA, I., REQUENA, V., PELAEZ, A., PEREZ DE VARGAS, I. Relation between RNA content and ageing in neurons of the dorsal lateral geniculate nucleus. *Brain Res Bull*. 1998, roč. 46, č. 3, s. 253-5.

WIENER, D.E., WELLISH, K., NELSON, J.I., KUPERSMITH, M.J. Comparisons among Snellen, psychophysical, and evoked potential visual acuity determinations. *Am J Optom Physiol Opt*. 1985, roč. 62, č. 10, s. 669-79.

WIKSTROM, J., POSER, S., RITTER, G. Optic neuritis as an initial symptom in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1980, roč. 61, č. 3, s. 178-85.

YAMAZAKI, H. Pattern visual evoked cortical potential waveforms and spatial frequency characteristics in children. *Doc Ophthalmol*. 1988, roč. 70, č. 1, s. 59-65.

YOSHIOKA, T., DOW, B.M. Color, orientation and cytochrome oxidase reactivity in areas V1, V2 and V4 of macaque monkey visual cortex. *Behav Brain Res*. 1996, roč. 76, č. 1-2, s. 71-88.

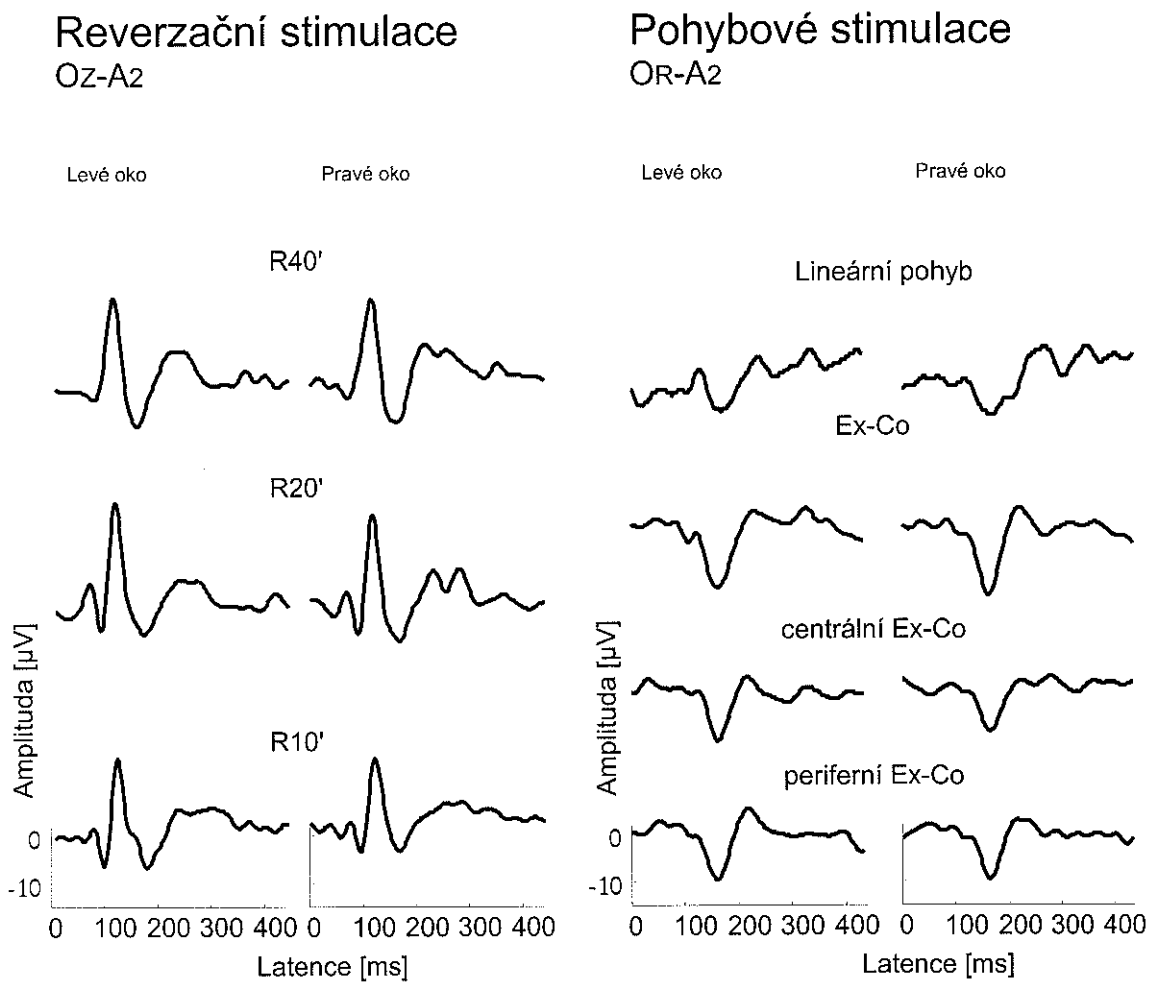
YOSHIOKA, T., HENDRY, S.H. Compartmental organization of layer IVA in human primary visual cortex. *J Comp Neurol*. 1995, roč. 359, č. 2, s. 213-20.

YUODELIS, C., HENDRICKSON, A. A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. *Vision Res*. 1986, roč. 26, č. 6, s. 847-55.

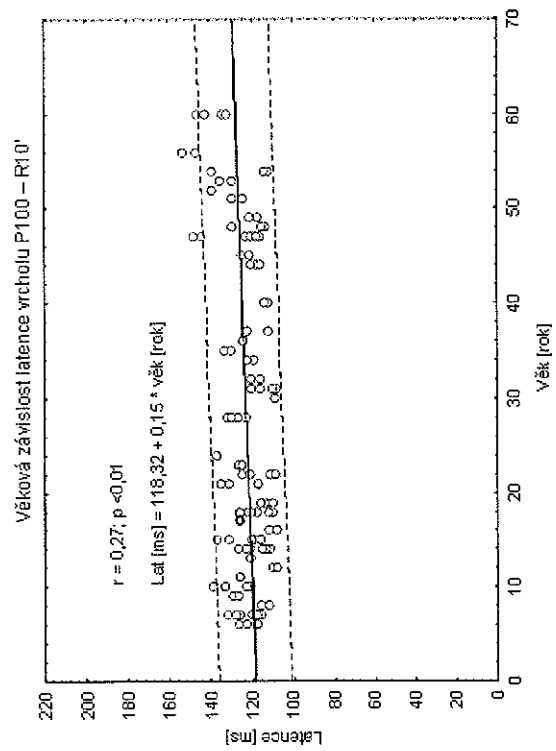
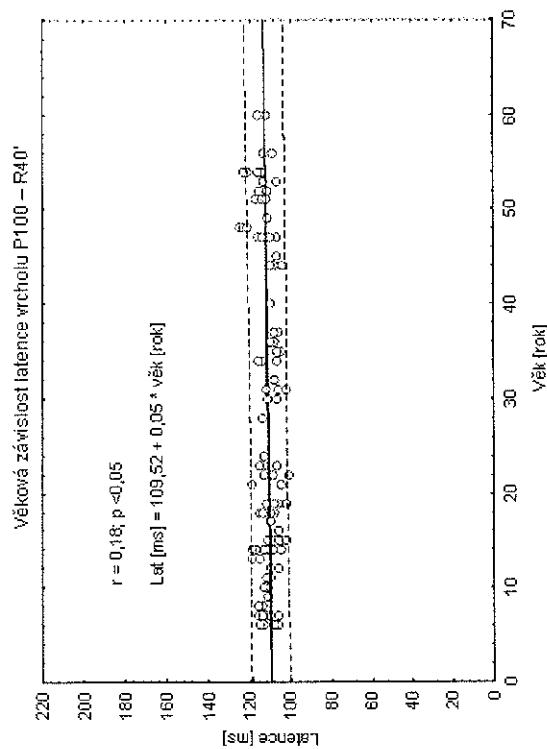
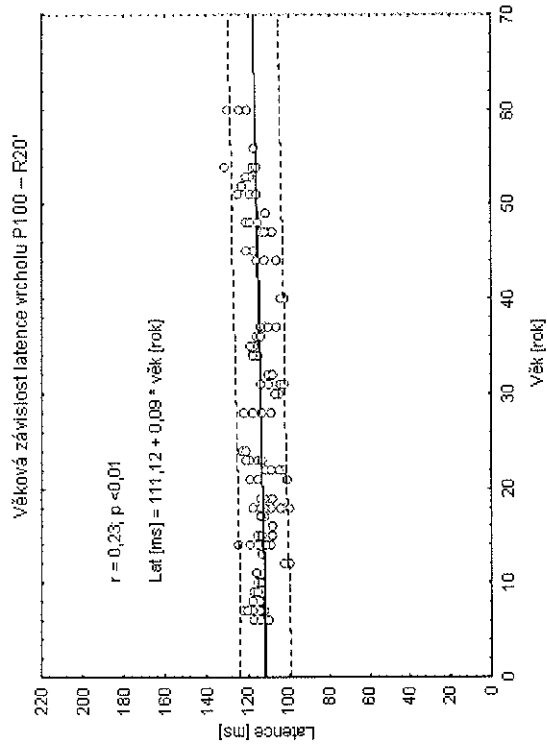
ZIHL, J., VON CRAMON, D., MAI, N. Selective disturbance of movement vision after bilateral brain damage. *Brain*. 1983, roč. 106, s. 313-40.

6 PŘÍLOHY

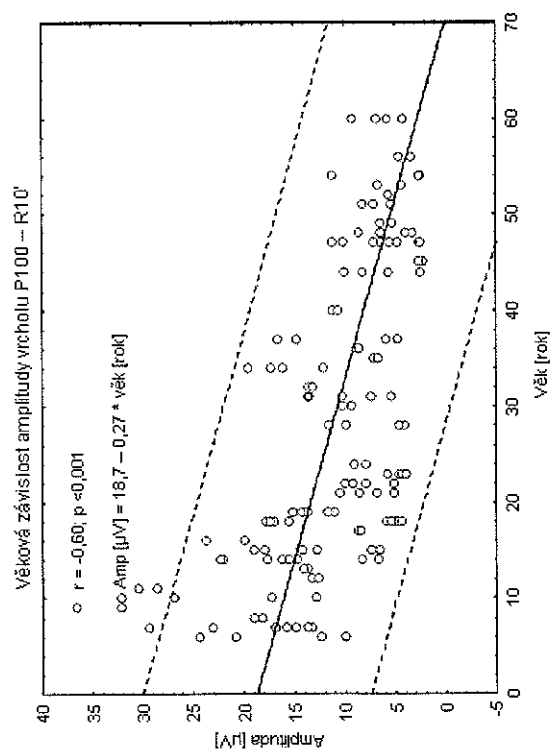
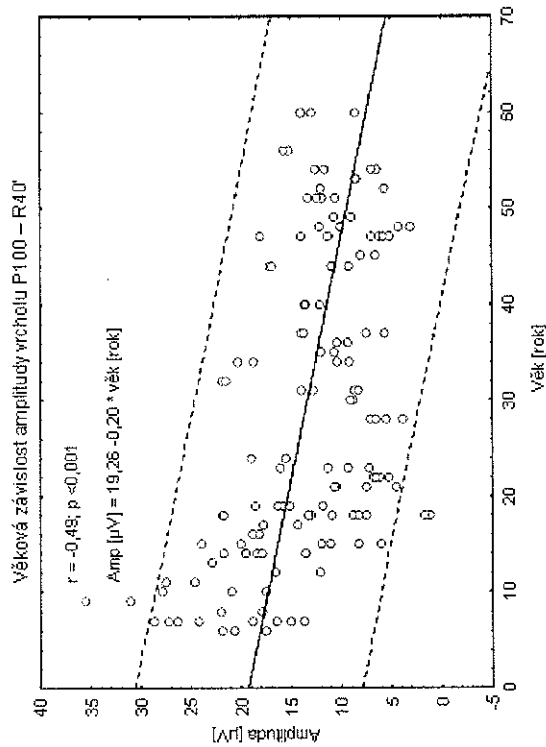
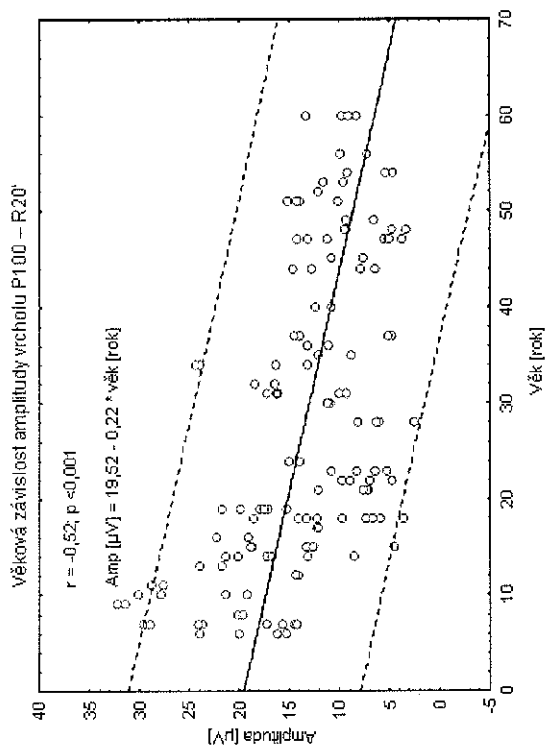
PŘÍLOHA Č.1 - TYPICKÝ NÁLEZ VEPS PŘI VYŠETŘENÍ DOSPĚLÉ OSOBY



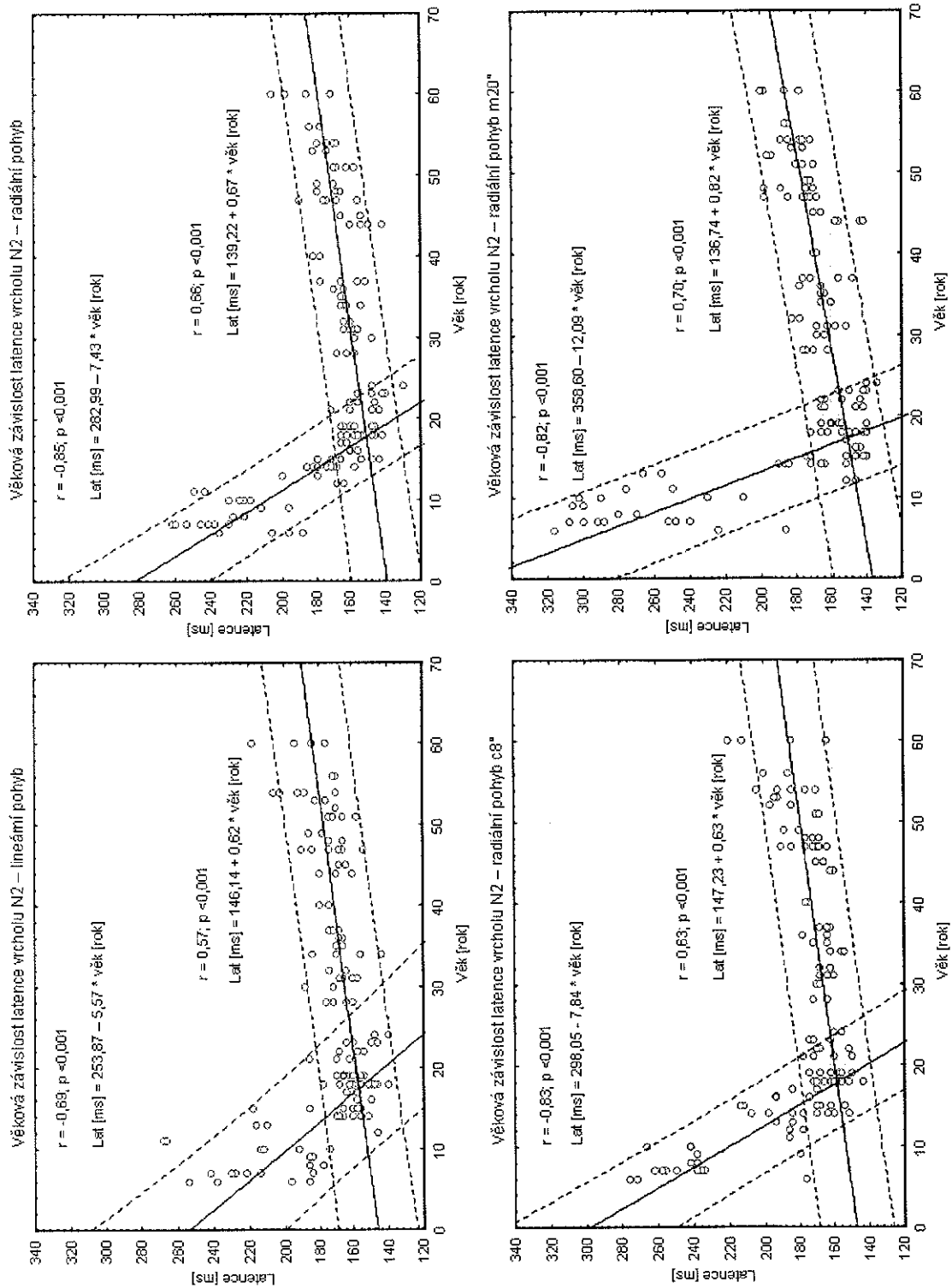
PŘÍLOHA Č.2 - VĚKOVÁ ZÁVISLOST LATENCÍ VRCHOLU P100 U ZVOLENÝCH VELIKOSTÍ STRUKTURY REVERZAČNÍ STIMULACE



PŘÍLOHA Č.3 - VĚKOVÁ ZÁVISLOST AMPLITUD VRCHOLU P100 U ZVOLENÝCH VELIKOSTÍ STRUKTURY REVERZAČNÍ STIMULACE



PŘÍLOHA Č.4 - VĚKOVÁ ZÁVISLOST LATENCÍ VRCHOLU N160 U ZVOLENÝCH TYPŮ POHYBOVÝCH STIMULACÍ



PRÍLOHA Č.5 - VĚKOVÁ ZÁVISLOST AMPLITUD VRCHOLU N2 U ZVOLENÝCH

TYPŮ POHYBOVÝCH STIMULACÍ

