





Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové

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

MUDr. Jana Langrová

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program fyziologie a patologické fyziologie

Hradec Králové 2005

Disertační práce byla vypracována v rámci doktorského studijního programu fyziologie a patologické fyziologie na Ústavu patologické fyziologie Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze.

- Uchazeč: MUDr. Jana Langrová  
Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové,  
Univerzita Karlova v Praze
- Školitel: Doc. MUDr. Miroslav Kuba, CSc.  
Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové,  
Univerzita Karlova v Praze
- Oponenti: MUDr. Josef Kraus, CSc.  
Klinika dětské neurologie, 2. lékařská fakulta  
Univerzita Karlova v Praze
- Doc. MUDr. Jan Mareš, CSc.  
Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, 3. lékařská fakulta,  
Univerzita Karlova v Praze

Autoreferát byl rozeslán dne 12. 1. 2006

Obhajoba se koná před komisí pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu všeobecné lékařství v oboru fyziologie a patologická fyziologie

**v pátek dne 10. února 2006 ve 12.00 hodin,**

na ústavu pat. fyziologie (praktikárna) Lékařské fakulty UK  
v Hradci Králové, Šimkova 870.

Stanovisko k disertační práci vypracovalo vedení Ústavu patologické fyziologie Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze.

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, Hradec Králové.

Doc. MUDr. Zuzana Červinková, CSc.  
Předsedkyně komise pro obhajoby disertačních prací  
v doktorském studijním programu  
fyziologie a patologická fyziologie

## OBSAH

|  |    |
|--|----|
| OBSAH .....  | 3  |
| 1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY .....   | 4  |
| 1.1 Zraková dráha .....  | 4  |
| 1.2 Zrakové evokované potenciály (visual evoked potentials, VEPs).....   | 4  |
| 1.3 Fyziologické parametry subjektů ovlivňující charakter VEPs.....      | 5  |
| 2 VLIV GLYKÉMIE NA VEPS A ZRAKOVÉ ERP .....                              | 5  |
| 2.1 Poznátky o vlivu hladiny glykémie (hypoglykémie) na funkci CNS ..... | 5  |
| 2.2 Kognitivní evokované potenciály (ERP) .....                          | 5  |
| 2.3 Cíl.....   | 6  |
| 2.4 Metodika .....   | 6  |
| 2.5 Výsledky .....   | 7  |
| 2.6 Diskuze .....  | 9  |
| 3 VLIV VĚKU A POHLAVÍ NA VEPS .....                                      | 10 |
| 3.1 Změny zrakové dráhy spojené s věkem .....                            | 10 |
| 3.2 Změny VEPs spojené s věkem.....                                      | 11 |
| 3.3 Cíl.....   | 12 |
| 3.4 Metodika .....   | 12 |
| 3.5 Výsledky .....   | 14 |
| 3.6 Diskuze .....  | 17 |
| 4 ZÁVĚRY .....   | 19 |
| 5 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....  | 19 |
| 6 SHRNUTÍ .....  | 22 |
| 7 SUMMARY.....   | 23 |
| 8 PŘEHLED PUBLIKAČNÍ AKTIVITY .....                                      | 24 |
| Původní vědecké práce – hlavní autor (Langrová – roz. Chlubnová).....    | 24 |
| Původní vědecké práce – spoluautor.....                                  | 24 |
| Abstrakta (statě) ve sbornících.....                                     | 24 |
| Abstrakta v časopisech s IF .....  | 26 |
| Abstrakta v časopisech bez IF.....                                       | 27 |

# 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) a které se vzájemně morfologicky i funkčně liší. Od úrovně těchto buněk sítnice začínají dva paralelní nervové systémy (parvocelulární a magnocelulární), které dále pokračují přes corpus geniculatum laterale do primární zrakové kůry (= area striata, V1). Ve striátové oblasti se cesty obou systémů rozdělují a parvocelulární systém míří jako ventrální proud do extrastriátové oblasti V2 a V4. Dorsální proud jako pokračování magnocelulárního systému míří do mediotemporální, horní mediotemporální a zadní parietální oblasti. Funkcí parvocelulárního/ventrálního systému je detekce struktury, tvaru a barvy podnětu, magnocelulární/dorsální proud slouží k zpracování pohybu podnětu v zorném poli.

## 1.2 ZRAKOVÉ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY (VISUAL EVOKED POTENTIALS, VEPS)

Vhodnou metodou k testování funkce parvocelulárního/ventrálního a magnocelulární/dorsálního proudu jsou zrakové evokované potenciály (VEPs). VEPs představují neinvazivní elektrofyziologickou vyšetřovací metodu, kdy při vhodném zvolení použité stimulace docílíme aktivaci jednoho či druhého subsystému zrakové dráhy. K aktivaci parvocelulárního/ventrálního proudu se celosvětově používá reverzace struktury, která je tvořena záměnou černých a bílých čtverců (pattern-reversal). Reverzační typ stimulace umožňuje získat stabilní, tvarově jednoduchou odpověď – „pattern-reversal VEP“ (R-VEP) 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 s dominantní pozitivní komponentou (P100).

Méně používaným typem podnětu je pohyb nízkokontrastní struktury v zorném poli, který selektivně aktivuje magnocelulární systém a dorsální část zrakové dráhy. Nejvýznamnější je reakce na začátek pohybu – „motion-onset“ VEP (M-VEP). Hodnoceným vrcholem, který vzniká jako odpověď na začátek pohybu (Kubová 1995), je negativní vrchol (N160, N2) (Kuba 1992, Probst 1993, Bach 1994).

K zajištění aktivace jen jednoho subsystému je třeba dodržet následující parametry stimulací:

### Optimální parametry pro získání R-VEP

- Frekvence reverzace menší než 2Hz
- Vysoký kontrast (96%)
- Průměrný jas  $100 \text{ cd/m}^2$  (dle ISCEV doporučení)
- Stimulace centrální části ( $15^\circ$ ) zorného pole
- Velikost použité struktury 35-40'

### Optimální parametry pro získání M-VEP

- Jas –  $17 \text{ cd/m}^2$
- 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°

### 1.3 FYZIOLOGICKÉ PARAMETRY SUBJEKTŮ OVLIVŇUJÍCÍ CHARAKTER VEPS

Latence a amplitudy VEPs jsou mimo technických parametrů stimulací ovlivněny fyziologickými vlivy jako je například věk, pohlaví, zraková ostrost, velikost zornice a spolupráce vyšetřované osoby. Nejdůležitějším se zdá být právě věk, kterému je věnována hlavní část mé disertační práce.

## 2 VLIV GLYKÉMIE NA VEPS A ZRAKOVÉ 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). Glukóza pro CNS představuje hlavní zdroj energie. Získaná energie pak slouží k synaptické transmisi, k udržení iontového gradientu, k uvolňování neuromediátorů a jejich aktivnímu zpětnému vychytávání. Část energie je využita pro syntézu řady humorálních látek (McCall 2004). Dodávka energie do neuronálních buněk závisí na jejich velikosti, 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 senzorké, motorické afázie, poruchy barevného vidění, závratě, hemiparézy. Pozorované příznaky závisí na délce trvání hypoglykémie a velikosti poklesu. Lehčí hypoglykémie se může také projevit jako porucha kognitivních funkcí, což lze ověřit pomocí kognitivních evokovaných potenciálů (ERP). Dochází ke změnám parametrů vlny P300 (prodloužení latence) ERP (zrakových i sluchových) (Jones 1990, Fanelli 1994, Schultes 2005).

### 2.2 KOGNITIVNÍ EVOKOVANÉ POTENCIÁLY (ERP)

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. K získání ERP lze využít různé modalit – zrakové (používané v naší elektrofyziologické laboratoři), sluchové, somatosenzorické. Zrakové ERP mohou být vyvolány různými typy podnětů – záblesky, objevení a zmizení struktury (Giger-Mateeva 1999), pohyb v zorném poli (Kuba 1998).

V porovnání s EEG a primárními senzorkými 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.

### 2.3 CÍL

Ověřit vliv fyziologického kolísání glykémie na VEPs a ERP

### 2.4 METODIKA

#### 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 pokusu kdykoli ukončit.

#### Měření hladiny glukózy

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

#### 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 stimulace. První, selektivně aktivující parvocelulární systém, resp. „ventrální proud“ zrakové dráhy, byl představován reverzací černobílé šachovnice (R-VEP) s velikostí čtverců 40'.

Zbývající dvě stimulace (A a B) byly různými variantami pohybových podnětů (M-VEP), které vedly k aktivaci magnoocelulárního 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. 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.

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<sup>2</sup>) nízkého kontrastu (10%) o velikosti 40' umístěné na šedém pozadí (jas 12,6 cd/m<sup>2</sup>) v centrální části zorného pole. V pseudonáhodném pořadí se horní dva čtverečky pohybovaly stejným směrem jako dolní



řada (koherentně) nebo směrem opačným (nekoherentně). Pohybová fáze ( $v = 10^\circ/s$ ) 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.

### **Záznam, hodnocení VEPs a ERP**

Všechny použité stimulační 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.

Každá stimulace 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 stimulace zopakována.

### **Schéma pokusu**

#### **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.

#### **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 trvajících 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).

### **Statistická analýza**

Parametry evokovaných potenciálů jsou prezentovány jako průměr  $\pm$  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 „\*“.

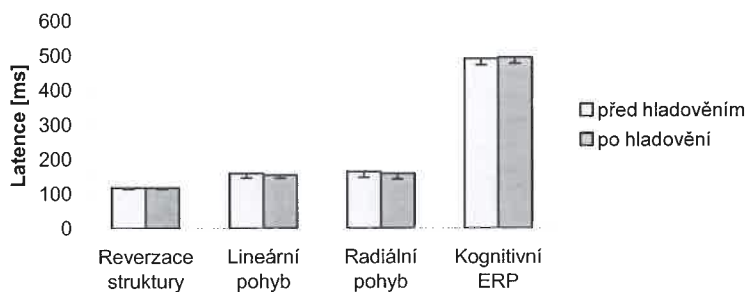
## **2.5 VÝSLEDKY**

### **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. 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.

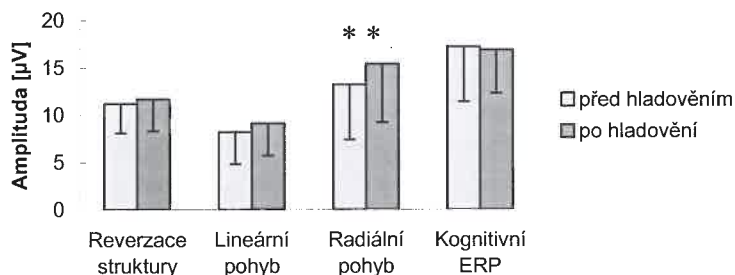
U zvolené sady stimulací nebylo zaznamenáno signifikantní ovlivnění latencí jednodenním hladověním (Obrázek 1; chybové úsečky představují velikost výběrové směrodatné odchylky). Při porovnání amplitud jsme nenašli změny u následujících podnětů: reverzace, pohyb lineární struktury, kognitivní stimulace (Obrázek 2). Statisticky významná změna amplitud ( $p < 0,01$ ) byla zjištěna pouze pro radiální pohyb. 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).

### Vliv hladovění na latence evokovaných potenciálů



Obrázek 1 Srovnání latencí evokovaných potenciálů před a po hladovění

### Vliv hladovění na amplitudy evokovaných potenciálů



Obrázek 2 Srovnání amplitud evokovaných potenciálů před a po hladovění (\*\*  $p < 0,01$ )

## 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. Protože se tohoto pokusu zúčastnili 4 dobrovolníci z experimentu s hladověním a zátěž nezpůsobila větší pokles glykémie, neprováděli jsem elektrofyzilogické vyšetření po zátěži. Před zátěží se hodnocené parametry evokovaných potenciálů u všech osob nevykročily z mezí normálních hodnot.

## 2.6 DISKUZE

Glukóza je nepostradatelným zdrojem energie pro mozek a výrazný pokles její hladiny může skončit až nekrózou 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 vyrovnání nabídky 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 neuroglykopénií (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 insulinu, oproti našemu „fyziologickému“ ovlivnění hladiny. Stejná studie nezaznamenala změny vrcholů primárního komplexu, který odráží senzoricou 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 mozkiem (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 využívání 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 stádia 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.

#### Sítnice

Při narození jsou periferní části sítnice (převaha M buněk) zcela zralé, zatímco vývoj makulární oblasti (P buňky) není zcela ukončen (Hendrickson 1984, Yuodelis 1986). Vývoj makulární části zahrnuje zúžení oblasti fovey, změnu šířky a denzity čípků. Během prvních třech let lze pozorovat ztenčení fotoreceptorů a vzestup hustoty světločivných elementů na jednotku plochy, tak jak je tomu u dospělého člověka (Yuodelis 1986, Banks 1988). S vývojem sítnice, zejména její foveální části, souvisí i vývoj zrakové ostrosti. Hodnoty srovnatelné s dospělou populací jsou dosaženy mezi 4.-6. rokem života (Ellemborg 1999).

S postupujícím věkem dochází k signifikantnímu poklesu tloušťky sítnice, k snižování počtu gangliových buněk a tyčinek, které vykazují větší zranitelnost než čípků (Georges 1999). Další věkové změny se týkají cév sítnice, v kterých probíhají obdobné změny jako v cévách celého organismu.

#### Myelinizace zrakové dráhy

Úplná myelinizace zrakové dráhy, kdy síla myelinové pochvy odpovídá hodnotám dospělého člověka, trvá do konce 2. roku života (Magoon 1981).

Během procesu stárnutí pak dochází k degenerativním změnám myelinových vláken, které zahrnují rozštěpení lamel myelinové pochvy s hromaděním denzní cytoplazmy, tvorbu balónovitěho zduření narušující integritu nervových obalů a tvorbu přebytečného myelinu (Peters 2002). Popisované změny ovlivní rychlost vedení (dochází k snížení rychlosti) zrakového nervu (Gutiérrez 1995, Peters 2000).

#### Laterální genikulární jádra (Corpora geniculata lateralia – CGL)

Po narození dochází k rozdílnému vyzrávání parvocelulárních a magnocelulárních buněk (Rakic 1977). Předpokládá se však, že vývoj jednotlivých vrstev CGL je ukončen na konci prvního roku života (Garey 1983). Změny CGL související se stárnutím zahrnují neuronální hypertrofii, apoptózu a postižení cév (Alba 2004).

#### Zrakový kortex

Vývojové změny, které pozorujeme v mozkové kůře se týkají neuronů, tvorby synaptických kontaktů, neurotransmiterů, metabolické aktivity (Garey 1984, Huttenlocher 1987, Chugani

1998b, Murphy 2005). Dochází ke změně množství korových neuronů, k synaptickému prořezávání. Mění se metabolická aktivita, kdy do 10 let postupně utilizace glukózy stoupá a od tohoto věku pozvolna klesá. Úrovně dospělého je dosaženo mezi 16-18 rokem života (Chugani 1998a). Vlivem zvyšujícího věku pak dochází ve stejné části mozku (area 17 i 18) k snižování počtu korových neuronů, změně koncentrací neurotransmiterů, k redukcí cévního průtoku, k snížené utilizaci glukózy, což vše může být příčinou funkčních i strukturálních změn této oblasti (Devaney 1980, Noda 2002).

### 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 (Tsuneishi 1997, Kos-Pietro 1997). Vývoj a věkové změny se týkají latence, amplitudy a tvaru primárního komplexu VEPs.

#### Pattern-Reversal (R-VEP) – reakce na reverzaci struktury

##### *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). Podle velikosti použité struktury je dosaženo shodných latencí vlny P100 s hodnotami dospělé populace v různém věku. Shrneme-li závěry několika studií lze říci, že čím je struktura větší, tím dříve jsou hodnoty latencí totožné s dospělými (Crognale 1997). Jedním z možných vysvětlení vztahu velikosti struktury a rychlosti vyprávání 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 (Cohn 1985, Simmers 1997). Jiní se domnívají, že vývojový proces je mnohem delší a pokles pozorují až na hranici 20 let (Allison 1984, Brecelj 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).

##### *Amplituda*

Amplitudy představují v všech jedinců velmi variabilní parametr a různé práce uvádí odlišné věkové ovlivnění. Největší variabilita je v prvních čtyřech letech života. Shaw (1980) 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 platů, kdy není výrazná změna a v třetí fázi (70-87 let) je opět patrný pokles. Obdobnou změnu amplitud zaznamenal i Snyder (1981).

##### *Tvar primárního 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) (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).

## **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, Emmerson-Hanover 1994). 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).

## **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 magnoceleulárního 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 parvoceleulárního systému. Postupné prodloužení latencí a redukce amplitud jako odezva na pohybové stimulace je zaznamenána ve studii Justina (2001).

### **3.3 CÍL**

Ověřit vliv věku a pohlaví na VEPs

### **3.4 METODIKA**

#### **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.

#### **Stimulace**

Vyšetřovací sada VEPs obsahovala dva odlišné typy stimulací, které selektivně aktivují parvoceleulární/ventrální či magnoceleulární/dorsální proud zrakové dráhy.

Reverzaci struktury představovala záměna (o frekvenci 2 Hz) bílých a černých čtverečů šachovnice o vysokém kontrastu ( $c = 96\%$  podle Michelsona). Tato stimulace aktivuje parvoceleulární/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 (Oz). Vyšetření bylo provedeno s použitím tří různých velikostí čtverečků: 40', 20' a 10'.

K aktivaci dorsálního proudu byly použity 2 typy podnětů:

A lineární pohyb ( $v = 10 \text{ deg/s}$ ) izolovaných nízkokontrastních čtverců ( $c = 10 \%$ ) o velikosti  $40'$  (vzdálenost čtverců ve vertikální i horizontální rovině  $120'$ ) s periodou opakování  $160'$ . Pro tento typ pohybu byl s ohledem na možnou adaptaci směrově korových neuronů zvolen psudonáhodný směr.

B radiální pohyb představován náhodnou změnou expanze/kontrakce (centrifugální/centripetální pohyb) koncentricky sdružených kružnic s postupně snižující se prostorovou frekvencí ( $1-0,2 \text{ c/deg}$ ) směrem k periférii zrakového pole s respektováním recepčních polí a kortikálního magnifikačního faktoru. Byla zvolena zvyšující se rychlost pohybu ( $5-25 \text{ deg/s}$ ) směrem do periferie v závislosti na rozdílné citlivosti na pohyb v centru a periférii (McKee 1984, Orban 1986). Temporální frekvence  $5 \text{ c/s}$  byla konstantní pro celé pole. Pro radiální pohyb byla použita sinusoidální modulace jasu kontrastu pro eliminaci vysokých prostorových frekvencí.

Na podkladě znalostí vycházejících z diagnostiky patologických procesů, které mohou selektivně postihnout centrální či periferní část zorného pole (např. glaukomové postižení), byly u podnětu radiální pohyb použity tři modifikace: stimulace celým zorným polem (ZP) v rozsahu  $28^\circ \times 37^\circ$ , stimulace centrálních  $8^\circ$  ZP a periferní stimulace s maskováním centrálních  $20^\circ$  ZP.

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

## Záznam, hodnocení VEPs

Monokulární VEPs byly snímány z unipolárních svodů  $O_Z$ ,  $O_L$ ,  $O_R$  ( $5 \text{ cm}$  vpravo a vlevo od  $O_Z$ ),  $P_Z$ ,  $C_Z$ ,  $F_Z$  s referenční elektrodou umístěnou na pravém ušním lalůčku.

Hodnocení a statistické zpracování R-VEP odpovědi probíhalo ve svodu  $O_Z$ , kde jsme hodnotili primární komplex N-P-N – resp. latence a mezivrcholové amplitudy vrcholu P100.

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  $P_Z$ .

## 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 hodnocením VEPs byl zaveden níže uvedený výběrový algoritmus.

Algoritmus zpracovává latenci hlavního negativního vrcholu N160 a jeho průměrnou mezivrcholovou amplitudu  $A12$  (amplituda  $(P1+P2-2*N2)/2$ ) ve dvou opakovaných M-VEP snímáních ze tří okcipitálních ( $O_Z$ ,  $O_L$  -  $5 \text{ cm}$  vlevo,  $O_R$  -  $5 \text{ cm}$  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  $15 \text{ ms}$ . Pokud je rozdíl větší, svod se vyřadí.
2. Pokud je rozdíl menší než  $10 \text{ ms}$  vybere se pro daný svod VEP s větší amplitudou A12.
3. Pokud je rozdíl v intervalu  $10-15 \text{ ms}$  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 A12.

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.

### 3.5 VÝSLEDKY

#### 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 zrakové oblasti (area striata).

#### 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). Latence u R-VEP je závislá na velikosti použité struktury, se zmenšující se strukturou nabývají latence hlavního pozitivního vrcholu P100 větších hodnot (Tabulka 1). 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 [ $\mu$ V]    |
| $O_Z$ | 111 (108-114) | 12,8 (8,8-18,0) |

| R20'  |               |                 |
|-------|---------------|-----------------|
| Svod  | L [ms]        | A [ $\mu$ V]    |
| $O_Z$ | 114 (110-117) | 12,9 (8,3-17,2) |

| R10'  |               |                 |
|-------|---------------|-----------------|
| Svod  | L [ms]        | A [ $\mu$ V]    |
| $O_Z$ | 121 (116-127) | 10,0 (5,8-15,2) |

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



## Vliv věku

U R-VEP (Tabulka 1) jsme pozorovali v celém věkovém rozmezí velmi malou variabilitu výsledků (latenci) ve srovnání s M-VEP (Tabulka 2).

Nejmenší asociace s věkem ( $r = 0,18$ ) byla zaznamenána pro velikost struktury 40' (vyjádřeno pomocí korelačního koeficientu). Se zmenšující se velikostí čtverců hodnoty korelačního koeficientu nabývaly vyšších hodnot (R20':  $r = 0,23$ ; R10':  $r = 0,27$ ). U mezivrcholových amplitud pro R40', 20' i 10' došlo během života k signifikantní redukci hodnot. Největší změna nastala pro odpovědi na stimulace s nejmenší strukturou (R10':  $r = -0,60$ ).

Největší závislost na věku vyšetřované osoby byla prokázána u latenci vrcholu N160 pro M-VEP. U latenci vrcholu N160 dochází nejprve ke zkracování, které trvá do 18 let. Od 19 let pozorujeme mírné, systematické prodlužování. U všech použitých typů M-VEP lze vidět velmi podobnou věkovou závislost, kterou lze označit jako „V-typ“ závislosti. Zvolený popis závislosti, s použitím dvou lineárních regresních přímek, byl vybrán po srovnávání s dalšími regresními testy typu polynomálních funkcí druhého a třetího řádu, kdy vykazoval nepřesnější popis naměřených dat. Pro další analýzu dat u M-VEP byl proto vyšetřený soubor osob rozdělen do dvou podskupin: první zahrnovala věkovou skupinu 6-18 let, druhá pak osoby ve věku 19-60 let.

Použité typy M-VEP se mezi sebou lišily ve variabilitě výsledků. Varianta celoplošného radiálního pohybu vykazovala 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 měl 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). Nejdleších latencí (medián = 184 ms) a také nejstrmějšího poklesu u věkové skupiny 6-18 let je dosaženo při použití periferní varianty radiálního pohybu. Zdá se tedy, že radiální pohyb představuje pro dozrávající magnoceleulární/ventrální systém obtížnější typ pohybové stimulace nebo jeho zpracování podstupuje komplexnější proces zahrnující více korových oblastí.

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. Naše studie ukazuje, že amplituda M-VEP není vhodným parametrem sledujícím věkové změny probíhající v procesu zpracování zrakové informace.

Závislost latencí hlavního vrcholu na věku vyšetřované osoby lze pro všechny typy použitých VEPs vyjádřit matematicky pomocí lineárních rovnic (Tabulka 3), které tak vlastně slouží pro určení věkových norem VEPs.

## Věk 6-18

|                  | Lineární pohyb       |                       | Radiální pohyb       |                        | Radiální pohyb c8°   |                       | Radiální pohyb m20°  |                       |
|------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
|                  | L [ms]               | A [ $\mu$ V]          | L [ms]               | A [ $\mu$ V]           | L [ms]               | A [ $\mu$ V]          | L [ms]               | A [ $\mu$ V]          |
| Svod             |                      |                       |                      |                        |                      |                       |                      |                       |
| O <sub>Z</sub>   | 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 <sub>L</sub>   | 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 <sub>R</sub>   | 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 <sub>Z</sub>   | 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)        |
| <b>Optimální</b> | <b>170 (158-212)</b> | <b>8,2 (6,5-11,1)</b> | <b>180 (160-222)</b> | <b>11,7 (9,5-13,4)</b> | <b>184 (168-238)</b> | <b>8,5 (5,9-11,0)</b> | <b>184 (152-266)</b> | <b>9,1 (7,0-11,3)</b> |

## Věk 19-60

|                  | Lineární pohyb       |                      | Radiální pohyb       |                        | Radiální pohyb c8°   |                       | Radiální pohyb m20°  |                       |
|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
|                  | L [ms]               | A [ $\mu$ V]         | L [ms]               | A [ $\mu$ V]           | L [ms]               | A [ $\mu$ V]          | L [ms]               | A [ $\mu$ V]          |
| Svod             |                      |                      |                      |                        |                      |                       |                      |                       |
| O <sub>Z</sub>   | 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 <sub>L</sub>   | 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 <sub>R</sub>   | 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 <sub>Z</sub>   | 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)        |
| <b>Optimální</b> | <b>170 (163-175)</b> | <b>6,7 (5,4-9,4)</b> | <b>164 (156-172)</b> | <b>12,4 (9,5-15,8)</b> | <b>170 (163-176)</b> | <b>8,9 (7,4-12,2)</b> | <b>169 (159-176)</b> | <b>9,3 (7,2-13,1)</b> |

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

| 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 3** Lineární závislost VEPs na věku

### Vliv pohlaví

U našeho vzorku populace jsme se také snažili prokázat vliv pohlaví na parametry VEPs. 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.

U všech použitých variant M-VEP ve věkové skupině 6-18 let vykazovaly dívky kratší latence ve srovnání s chlapci. 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  $P_2$ ). 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.

### 3.6 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.

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 („V 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 (Cohn 1985, Simmers 1997, 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 extrastriatové oblasti (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 nálezný 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 nálezný 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 (Allison 1984, Emmerson-Hanover 1994). Nálezný stagnace věkových změn u amplitud, popisovaných například Cohnem (1985) a Breclj (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 systému 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.

Od rané 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 nenasyčených mastných kyselin) (Ahmad 2002) či k možným degenerativním procesům (ischemické, peroxidační, toxické poškození) (Kilic 2003) může přispět k možnému vysvětlení nálezu prodloužených latencí.

Latence vrcholu N160 se tak jeví jako vhodný ukazatel individuálního biologického státnutí. 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 vykazují 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 státnutí systému, který zpracovává zrakové pohybové podněty (Fischer 2002, Benedek 2003).

## 4 ZÁVĚRY

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 vyzrává dříve
- Parametry VEPs lze použít ke stanovení zralosti či státnutí zrakové dráhy.
- Magnocelulární/dorsální systém je citlivější k věku, jak ve fázi dozrávání funkcí zrakového systému, tak ve fázi státnutí, 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 periferii zorného pole.
- Pro klinické využití M-VEP je nutné použít věkově závislé normy.

## 5 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- 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.
- 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.
- 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.

- BRECELI, 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.
- 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
- 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.
- CREWETHER, S.G., CREWETHER, D.P., BARNARD, N., KLISTERNER, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- FENWICK, P.B., BROWN, D., HENSESEY, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- HENDRICKSON, A., YUODELIS, C. The morphological development of the human fovea. *Ophthalmology*. 1984, roč. 91, č. 6, s. 603-12.
- 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. Biological Basis of Emotions: Brain Systems and Brain Development. *Pediatrics*. (Supplementum). 1998a, roč. 102, s. 1225-9.
- CHUGANI, H.T. A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Prev Med*. 1998b, roč. 27, č. 2, s. 184-8.
- 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.
- 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.
- KOS-PIETRO, S., TOWLE, V.L., CAKMUR, R., SPIRE, J.P. Maturation of human visual evoked potentials: 27 weeks conceptual age to 2 years. *Neuropediatrics*. 1997, roč. 28, č. 6, s. 318-23.
- KREMLÁČEK, J., KUBA, M., KUBOVÁ, Z. Electrophysiological manifestation on first-order motion perception. *Perception*. (Supplementum). 1998, roč. 27, s. 192-193.
- 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.
- 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., 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.
- 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
- 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.
- MCCALL, A. Cerebral glucose metabolism in diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol*. 2004, roč. 19, č. 490, s. 147-58.
- MCKEE, SP., NAKAYAMA, K. The detection of motion in the peripheral visual field. *Vision Res*. 1984, roč. 24, s. 25-32.
- 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 glycaemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol*. 1991, roč. 260, č. 1, s. 67-74.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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

## 6 SHRNUŤÍ

Pro objektivní hodnocení funkce zrakového systému od úrovně sítnice až po primární a asociační zrakové korové oblasti mozku se používá vyšetření zrakových evokovaných potenciálů (visual evoked potentials - VEPs). Celosvětově se však doposud používá pro tyto účely téměř výlučně tzv. "reverzační stimulace" (záměna tmavých a světlých ploch struktury - obvykle šachovnice- s vysokým kontrastem), která aktivuje hlavně parvocelulární systém a tzv. ventrální proud zrakové dráhy. U reverzačních VEPs snímaných (povrchovými elektrodami) ze striátové oblasti se hodnotí parametry (latence a amplituda) hlavního vrcholu P100.

V naší laboratoři byla vyvíjena metoda zrakové stimulace nízkokontrastní pohybující se strukturou, která umožňuje hodnotit také reakce extrastriátových zrakových oblastí zprostředkované magnocelulárním/dorsálním proudem zrakové dráhy. Reakce na začátek pohybu v zorném poli (motion-onset VEPs = M-VEPs) jsou postupně zaváděny do klinické praxe, protože dovolují detegovat i selektivní nebo časnější postižení systému zprostředkujícího zrakové vnímání pohybu (např. u některých případů demyelinizace zrakových nervů nebo jejich ovlivnění toxiny, útlakem, zánětem, u glaukomu, dyslexie, encefalopatií aj.). K aplikaci nové varianty VEPs však dosud nebyla ověřena závislost hodnocených parametrů M-VEPs (hlavně latence a amplituda vrcholu N2, specifického pro vnímání začátku pohybu - při různých druzích používaných stimulací pohybem) na některých faktorech, které potenciálně mohou výsledky ovlivňovat. **Sledování vlivu pohlaví, věku a**



## fyziologického kolísání hladiny glykémie bylo mým úkolem v průběhu postgraduálního studia a předmětem mé disertační práce.

V souboru 70 zdravých osob ve věkové rozpětí 6 - 60 let (s přibližně stejným zastoupením pohlaví v 7 věkových skupinách po 10 subjektech) byly vyšetřovány reverzační VEPs při třech různých velikostech šachovnicové struktury (40', 20' a 10') a M-VEP u čtyřech druhů pohybové stimulace (lineární-translační pohyb, radiální pohyb - expanze/kontrakce v celé stimulační ploše (28° x 37°) a samostatě v centrálních 8° a vně centrálních 20°).

- Nebyl zjištěn významný rozdíl v parametrech reverzačních VEPs ani M-VEP mezi ženami a muži.
- Latence reverzačních VEPs se již ve věkové skupině 6-10 let významně neliší od hodnot dospělých.
- Latence reakcí na pohyb se u dětí zkracují až do věku 18 let, což dokazuje velmi pomalé dozrávání magnocelulárního systému.
- Nejvýznamnější závislost (lineární) na věku vykazovala latence reakcí na radiální pohyb v periférii zorného pole (6-18 let:  $r = -0,85$ ; 19-60 let:  $r = 0,66$ ).
- Studie dokázala potřebu zavedení věkově závislých norem pro M-VEP.

V souboru 28 osob byl zkoumán vliv změn glykémie (ve fyziologických mezích - v závislosti na 24-hodinovém hladovění nebo na 90 minutové intenzivní fyzické zátěži).

- Nebyly zjištěny žádné významné změny parametrů VEPs v závislosti na glykémii, což znamená, že znalost aktuální glykémie při běžném diagnostickém vyšetřování VEPs u pacientů není nutná.

## 7 SUMMARY

Visual evoked potentials (VEPs) are being used for evaluation of visual system functions from the retina up to the level of visual cortical brain areas. The pattern-reversal visual stimulation (with high contrast of pattern elements) is almost exclusively world-wide used for these purposes so far. It activates mainly the parvocellular system/ventral stream of the visual pathway. In pattern-reversal VEPs recorded from the striate cortical area, latency and amplitude of the main P100 peak are evaluated.

In our lab the stimulation method using a low contrast moving structure has been developed, which enables to assess also reactions of the extrastriate visual areas mediated through the magnocellular system/dorsal stream of the visual pathway. Reactions to the onset of motion in the visual field (motion-onset VEPs = M-VEPs) are being introduced to clinical practice because they enable to detect selective or earlier involvements of the visual motion-processing system (e.g. in demyelination of the optic nerves or their inflammation, compression, toxic involvement, in glaucoma, dyslexia, encephalopathies, etc.). For introducing of the new method it was still necessary to verify a possible dependence of M-VEPs parameters (mainly latency and amplitude of the motion-onset specific N2 peak in various motion stimuli) on some factors which can potentially influence them. **Testing of the influence of gender, age and physiological variations of glycemia was the subject of my postgraduate studies and the topic of my Ph.D. thesis.**

In the group of 70 healthy subjects with the age span of 6 - 60 years (with about the same proportion of both sexes in 7 age subgroups of 10 subjects), pattern-reversal VEPs with three check sizes (40', 20' a 10') and M-VEPs with four variants of moving stimuli (linear

translation motion, radial motion -expansion/contraction in the full field (28° x 37°) and separately in the central 8° and in the periphery outside the central 20°) were examined.

- No differences were found in all VEP variants between sexes.
- Latencies of the pattern-reversal VEPs display shortening up to the age of 18 years, which signalizes very slow maturation of the magnocellular system.
- The latency of M-VEPs (mainly to peripheral radial motion) exhibited the most significant correlation (linear) with age of adult subjects (6-18 years: *correl. coeff.* - 0.85; 19-60 years: *correl. coeff.* 0.66)
- This study proved a need for age related norms in M-VEP examination.

In a group of 28 subjects an influence of physiological changes of glycemia on VEPs was tested (after 24 hours starving and after 90 minutes of intensive physical activity).

- No differences of all VEPs parameters were found related to glycemia. This means that VEP results interpretation in patients can be done without knowledge of the actual glycemia.

## 8 PŘEHLED PUBLIKAČNÍ AKTIVITY

### PŮVODNÍ VĚDECKÉ PRÁCE – HLAVNÍ AUTOR (Langrová – roz. Chlubnová)

CHLUBNOVÁ, J., KREMLÁČEK, J., KUBOVÁ, Z., KUBA, M. Visual evoked potentials and event related potentials in congenitally deaf subjects. *Physiol.Res.* 2005, přijato do tisku

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

### PŮVODNÍ VĚDECKÉ PRÁCE – SPOLUAUTOR

KREMLÁČEK, J., KUBA, M., KUBOVÁ, Z., LANGROVÁ, J. Visual Mismatch Negativity elicited by magnocellular system activation. *Vision Res.* 2005, přijato do tisku

KREMLÁČEK, J., KUBA, M., CHLUBNOVÁ, J., KUBOVÁ, Z. Effect of stimulus localisation on motion-onset VEP. *Vision Res.* 2004, 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. 169-175.

KUBOVÁ, Z., CHLUBNOVÁ, J., SZANYI, J., KUBA, M., KREMLÁČEK, J. Influence of physiological changes of glycaemia on VEPs and visual ERPs. *Physiol Res.* 2005, roč. 54, č. 2, s. 245-250.

KUBOVÁ, Z., KREMLÁČEK, J., KUBA, M., CHLUBNOVÁ, J., SVĚŘÁK, J. Photopic and scotopic VEPs in patients with congenital stationary night-blindness. *Doc Ophthalmol.* 2004, roč. 109, č. 1, s. 9-15.

KUBOVÁ, Z., KREMLÁČEK, J., SZANYI, J., CHLUBNOVÁ, J., KUBA, M. Visual event related potentials to moving stimuli: Normative data. *Physiol Res.* 2002, roč. 51, č. 2, s. 199-204.

SZANYI, J., KUBA, M., KREMLÁČEK, J., CHLUBNOVÁ, J., WABERŽINEK, G. Electrophysiological findings in migraine. *Čs Neurol Neurochir.* 2001, roč. 64, č. 97, s. 349-354.

### ABSTRAKTA (STATĚ) VE SBORNÍCÍCH

LANGROVÁ, J., KUBA, M., KREMLÁČEK, J., KUBOVÁ, Z. Different age dependence of pattern-reversal and motion-onset VEP parameters. In *43rd Symposium International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, Glasgow, 23.-27.8. 2005*. Ed. Twenty One Colour Ltd., 2005, s. 107. ISBN 0-9527391-2-7

CHLUBNOVÁ, J., KREMLÁČEK, J., KUBA, M. Ageing of the brain according to VEP parameters. In *Sixth IBRO World Congress of Neuroscience, Praha, 10.-15. července 2003*. s. 410. ISBN 80-239-0887-1.

CHLUBNOVÁ, J., KREMLÁČEK, J., KUBA, M., JIRÁSKOVÁ, N. Objektivizace poškození zrakového nervu pomocí zrakových evokovaných potenciálů. In *XI. sjezd České oftalmologické společnosti, Hradec Králové, 25.-27. 9. 2003*, Ed. P. Rozsival, NUCLEUS HK, 2003, s. 89 – 90. ISBN 80-86225-42-9.

- CHLUBNOVÁ, J., KREMLÁČEK, J., KUBA, M. Age dependent changes in various types of visual evoked potentials. In *14th Congress of Pathological and Clinical Physiology. Hradec Králové, 17.-19. září 2002*. Ed. ATD Press, Hradec Králové, 2002, s. 32. ISBN 80-86358-04-6.
- CHLUBNOVÁ, J., SZANYI, J., KREMLÁČEK, J., KUBA, M., KUBOVÁ, Z. Motion-onset VEP independence of motion direction. In *40th Symposium International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, Leuven, 16.-20. července 2002*. Ed. ISCEV Publications, Nottingham, 2002, s. 44. ISBN 0-9527391-1-9.
- KREMLÁČEK, J., KUBA, M., KUBOVÁ, Z., CHLUBNOVÁ, J., VÍT, F. Topography of motion-onset VEPs. In *42nd Symposium International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, Puerto Rico, 14.-18.11. 2004*, s. 72.
- KREMLÁČEK, J., KUBA, M., CHLUBNOVÁ J., SVĚRÁK, J., JIRÁSKOVÁ, N. Objektivní perimetrie pomocí zrakových evokovaných potenciálů. In *XI. sjezd České oftalmologické společnosti, Hradec Králové, 25.-27. 9. 2003*, Ed. P. Rozsival, NUCLEUS HK, 2003, s. 53 – 54. ISBN 80-86225-42-9.
- KREMLÁČEK, J., KUBA, M., KUBOVÁ, Z., CHLUBNOVÁ, J. Expanding-impinging structure: the most powerful visual motion stimulus. In *Sixth IBRO World Congress of Neuroscience. Praha, 10.-15. července 2003*. s. 416. ISBN 80-239-0887-1.
- KREMLÁČEK, J., CHLUBNOVÁ, J., KUBA, M. Optimisation of radial motion stimuli for VEPs examination. In *41st Symposium International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, Nagoya, 1.-5. dubna 2003*. Ed. J.V. Odom, Morgantown, West Virginia, 2003, s. 154.
- KREMLÁČEK, J., KUBA, M., CHLUBNOVÁ, J., SZANYI, J., KUBOVÁ, Z. Sensitivity of primary visual cortex to temporal context. In *14th Congress of Pathological and Clinical Physiology. Hradec Králové, 17.-19. září 2002*. Ed. ATD Press, Hradec Králové, 2002, s. 42. ISBN 80-86358-04-6.
- KREMLÁČEK, J., KUBA, M., KUBOVÁ, Z., CHLUBNOVÁ, J. Mechanism of non-specific adaptation in motion-onset VEPs. In *39th Symposium International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, Montréal-Mont Oxford, 17.-22.6. 2001*. Ed. F.Tremblay, S.C. Coupland and C.A. Westall, 2001, s. 36. ISBN 0-9689095-0-7.
- KREMLÁČEK, J., KUBOVÁ, Z., CHLUBNOVÁ, J., KUBA, M. Motion-onset VEPs in mismatch negativity paradigm. In *24th European Conference on Visual Perception, Kuşadası, 26.-30.8. 2001*. Ed. S. McKee, Pion Ltd, 2001, s. 22.
- KUBA, M., CHLUBNOVÁ, J., KREMLÁČEK, J., KUBOVÁ, Z. Optimised motion-onset VEPs: arguments for their introduction into neuro-ophthalmological diagnostic. In *42nd Symposium International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, Puerto Rico, 14.-18.11. 2004*, s. 178.
- KUBA, M., CHLUBNOVÁ, J., KREMLÁČEK, J., KORDA, V., SVĚRÁK, J. Zrakové evokované potenciály u pacientů s věkově podmíněnou makulární degenerací. In *XI. sjezd České oftalmologické společnosti, Hradec Králové, 25.-27. 9. 2003*, Ed. P. Rozsival, NUCLEUS HK, 2003, s. 23 – 24. ISBN 80-86225-42-9.
- KUBA, M., KREMLÁČEK J., CHLUBNOVÁ J., KUBOVÁ Z., SZANYI J., VÍT F. Search for objective electrophysiological criteria of human cognitive functions. In *Sixth IBRO World Congress of Neuroscience. Praha, 10.-15. července 2003*. s. 416. ISBN 80-239-0887-1.
- KUBA, M., CHLUBNOVÁ, J., KREMLÁČEK, J., SZANYI, J., KUBOVÁ, Z., VÍT, F. Diagnostic profit from separate macular and peripheral stimulation in pattern and motion related VEPs. In *41st Symposium International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, Nagoya, 1.-5. dubna 2003*. Ed. J.V. Odom, Morgantown, West Virginia, 2003, s. 74.
- KUBA, M., KREMLÁČEK, J., CHLUBNOVÁ, J., SZANYI, J., KUBOVÁ, Z., VÍT, F. Electrophysiological manifestations of cognitive processes in various visual discrimination tasks. In *14th Congress of Pathological and Clinical Physiology. Hradec Králové, 17.-19. září 2002*. Ed. ATD Press, Hradec Králové, 2002, s. 43. ISBN 80-86358-04-6.
- KUBA, M., CHLUBNOVÁ, J., KREMLÁČEK, J., SZANYI, J., KUBOVÁ, Z., VÍT, F. Motion-onset VEPs contributions to neuro-ophthalmological diagnostics. In *40th Symposium International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, Leuven, 16.-20. července 2002*. Ed. ISCEV Publications, Nottingham, 2002, s. 68. ISBN 0-9527391-1-9.
- KUBA, M., KREMLÁČEK, J., KUBOVÁ, Z., CHLUBNOVÁ, J., SZANYI, J., GAYER, D., VÍT, F. Visual motion-related evoked potentials recorded from primary to cognitive cortex. In *24th European Conference on Visual Perception, Kuşadası, 26.-30.8. 2001*. Ed. S. McKee, Pion Ltd, 2001, s. 22.
- KUBOVÁ, Z., KREMLÁČEK, J., LANGROVÁ, J., KUBA, M. Age related norms for motion-onset VEPs: Implementation in clinical diagnostics. In *43rd Symposium International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, Glasgow, 23.-27.8. 2005*. Ed. Twenty One Colour Ltd., 2005, s. 176. ISBN 0-9527391-2-7
- KUBOVÁ, Z., SZANYI, J., CHLUBNOVÁ, J., KREMLÁČEK, J., KUBA, M.: Motion-onset and pattern-reversal VEP diagnostics of neuroborreliosis. In *42nd Symposium International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, Puerto Rico, 14.-18.11. 2004*, s. 178.
- KUBOVÁ, Z., KREMLÁČEK, J., KUBA, M., CHLUBNOVÁ J., SVĚRÁK, J., KRÁTKÁ, L. Zrakové evokované potenciály u pacientů s kongenitální nyktalopií. In *XI. sjezd České oftalmologické společnosti, Hradec Králové, 25.-27. 9. 2003*, Ed. P. Rozsival, NUCLEUS HK, 2003, s. 57 – 59. ISBN 80-86225-42-9.

- KUBOVÁ, Z., KREMLÁČEK, J., KUBA, M., CHLUBNOVÁ, J., SZANYI, J. VEPs in congenital nyctalopia. In *41st Symposium International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, Nagoya, 1.-5. dubna 2003*. Ed. J.V. Odom, Morgantown, West Virginia, 2003, s. 148.
- KUBOVÁ, Z., CHLUBNOVÁ, J., SZANYI, J., KREMLÁČEK, J., KUBA, M. Influence of physiological glycaemia changes onto VEPs and visual ERPs. In *14th Congress of Pathological and Clinical Physiology. Hradec Králové, 17.-19. září 2002*. Ed. ATD Press, Hradec Králové, 2002, s. 44. ISBN 80-86358-04-6.
- KUBOVÁ, Z., CHLUBNOVÁ, J., SZANYI, J., KREMLÁČEK, J., KUBA, M. Influence of 24 hours starving onto VEPs and visual ERPs. In *40th Symposium International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, Leuven, 16.-20. července 2002*. Ed. ISCEV Publications, Nottingham, 2002, s. 103. ISBN 0-9527391-1-9.
- KUBOVÁ, Z., KUBA, M., KREMLÁČEK, J., SZANYI, J., CHLUBNOVÁ, J. Cognitive evoked potentials to visual moving stimuli. In *24th European Conference on Visual Perception, Kuşadası, 26.-30.8. 2001*. Ed. S. McKee, Pion Ltd, 2001, s. 22-23.
- KUBOVÁ, Z., KREMLÁČEK, J., LANGR, M., CHLUBNOVÁ, J., KUBA, M. Motion stimuli and VEP parameters. In *37th Symposium International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, Eilat, 11.-16.4. 1999*. Ed. I. Perlman, 1999, s. 48.
- QAMARUDDIN, S., KREMLÁČEK, J., ZADÁK, Z., KUBA, M., CHLUBNOVÁ, J. Visual evoked potentials in elderly. In *31. Šerclovy dny, Harrachov, 31.10.-1.11. 2003*. Ed. Neurolog. klinika FN v Hradci Králové, 2003, s. 19. ISBN 80-239-0104-4.
- SZANYI, J., KUBA, M., KUBOVÁ, Z., KREMLÁČEK, J., CHLUBNOVÁ, J., VÍT, F. VEPs application in neuro-ophthalmology. In *31. Šerclovy dny, Harrachov, 31.10.-1.11. 2003*. Ed. Neurolog. klinika FN v Hradci Králové, 2003, s. 39. ISBN 80-239-0104-4.
- SZANYI, J., KUBA, M., KUBOVÁ, Z., KREMLÁČEK, J., CHLUBNOVÁ, J., VÍT, F. Motion-onset VEPs Contribution to brain pathology detection. In *Sixth IBRO World Congress of Neuroscience. Praha, 10.-15. července 2003*. s. 412. ISBN 80-239-0887-1.
- SZANYI, J., CHLUBNOVÁ, J., KREMLÁČEK, J., KUBOVÁ, Z., KUBA, M. Effect of NMDA-antagonist (memantine) on visual a cognitive functions. In *40th Symposium International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, Leuven, 16.-20. července 2002*. Ed. ISCEV Publications, Nottingham, 2002, s. 91. ISBN 0-9527391-1-9.

## ABSTRAKTA V ČASOPISECH S IF

- LANGROVÁ, J., KREMLÁČEK, J., KUBA, M., KUBOVÁ Z. Age-dependent changes in VEPs parameters. *Clin Neurophysiol.* 2005, roč. 116, s. e7.
- CHLUBNOVÁ, J., KREMLÁČEK, J., KUBA, M. Electrophysiological findings in the deaf. Sborník abstrakt – 50. Společný sjezd České a Slovenské společnosti pro klinickou neurofyziologii. *Clin Neurophysiol.* 2004, roč. 115, s. 1958.
- CHLUBNOVÁ, J., KREMLÁČEK, J., KUBA, M. Diagnostic spectrum of VEP application in neurology. *Clin Neurophysiol.* 2002, roč. 113, s. 1661.
- CHLUBNOVÁ, J., KREMLÁČEK, J., KUBA, M. Standard examination VEP procedures are insufficient. *Clin Neurophysiol.* 2001, roč. 112, s. 1144.
- GAYER, D., LIBIGEROVÁ, E., CHLUBNOVÁ, J., KREMLÁČEK, J., KUBA, M. Electrophysiological changes related to magnesium therapy in anxious-depressive disorders. *Clin Neurophysiol.* 2001, roč. 112, s. 1144.
- KREMLÁČEK, J., KUBA, M., KUBOVÁ, Z., LANGROVÁ J. Effect of attentional load, habituation and fatigue on the motion-onset VEPs. *Perception. (Supplementum)*. 2005, roč. 34, s. 96 – 97.
- KREMLÁČEK, J., URBAN, A., KUBOVÁ, Z., KUBA, M., LANGROVÁ, J., LIBIGER, J. Visual mismatch negativity: methods and recordings in schizophrenia. *Clin Neurophysiol.* 2005, roč. 116, s. e8.
- KREMLÁČEK, J., KUBA, M., CHLUBNOVÁ, J., Z.KUBOVÁ, Z.: Dependence of motion-onset VEPs on stimulus position in visual field. Sborník abstrakt – 50. Společný sjezd České a Slovenské společnosti pro klinickou neurofyziologii. *Clin Neurophysiol.* 2004, roč. 115, s. 1958.
- KREMLÁČEK, J., KUBA, M., KUBOVÁ, Z., CHLUBNOVÁ, J. Evidence for object representation in the 'where' stream of visual pathway: mismatch-negativity study. *Perception. (Supplementum)*. 2002, roč. 31, s. 37.
- KREMLÁČEK, J., KUBOVÁ, Z., CHLUBNOVÁ, J., KUBA, M. Motion-onset VEPs in mismatch negativity paradigm. *Perception. (Supplementum)*, 2001, roč. 30, s. 62.
- KREMLÁČEK, J., PÄÄKKÖNEN, A., CHLUBNOVÁ, J., KUBA, M. Flicker-based colour illusion in peripheral vision. *Perception. (Supplementum)*. 2000, roč. 29, s. 90.
- KUBA, M., KREMLÁČEK, J., LANGROVÁ, J., KUBOVÁ, Z., VÍT, F. Visual evoked potentials examination – recommended methods. *Clin Neurophysiol.* 2005, roč. 116, s. e7.
- KUBA, M., VÍT, F., KREMLÁČEK, J., BORSKÁ, L., KUBOVÁ, Z., CHLUBNOVÁ, J. EEG biofeedback – principles and realistic evaluation of possible effects. *Clin Neurophysiol.* 2004, roč. 53, s. 52.
- KUBA, M., CHLUBNOVÁ, J., KREMLÁČEK, J., KUBOVÁ, Z. Maturation and ageing of central nervous systém according to visual evoked potentials parameters. *Clin Neurophysiol.* 2004, roč. 53, s. 52.

- KUBA, M., KREMLÁČEK, J., KUBOVÁ, Z., CHLUBNOVÁ, J., SZANYI, J., GAYER, D., VÍT, F. Visual motion-related evoked potentials recorded from primary to cognitive cortex. *Perception. (Supplementum)*. 2001, roč. 30, s. 59.
- KUBA, M., KREMLÁČEK, J., SZANYI, J., CHLUBNOVÁ, J., GAYER, D., VÍT, F. Utilization of visual evoked cognitive potentials. *Clin Neurophysiol*. 2001, roč. 112, s. 1144.
- KUBOVÁ, Z., SZANYI, J., LANGROVÁ, J., KREMLÁČEK, J., KUBA, M., HONEGER, K. Visual evoked potentials findings in patients with neuroborreliosis. *Clin. Neurophysiol*. 2005, roč. 116, s. e8.
- KUBOVÁ, Z., KUBA, M., KREMLÁČEK, J., SZANYI, J., CHLUBNOVÁ, J. Cognitive evoked potentials to visual moving stimuli. *Perception. (Supplementum)*. 2001, roč. 30, s. 62.
- LIBIGEROVÁ, E., GAYER, D., KREMLÁČEK, J., TŮMA, I., CHLUBNOVÁ, J., LIBIGER, J. Changes in visual evoked potentials after magnesium in anxiety disorders. *Eur Psychiatry. (Supplementum)*. 2002, roč. 17, s. S160.
- SZANYI, J., WABERŽINEK, G., KREMLÁČEK, J., KUBA, M., CHLUBNOVÁ, J. Electrophysiological findings in migraine. *Clin Neurophysiol*. 2001, roč. 112, s. 1144.

## ABSTRAKTA V ČASOPISECH BEZ IF

- GAYER, D., LIBIGEROVÁ, E., CHLUBNOVÁ, J., KREMLÁČEK, J., KUBA, M. Použití zrakově vyvolaných evokovaných potenciálů v psychiatrii - sledování pacientů s úzkostnými poruchami. *Psychiatrie. (Supplementum)*. 2002, roč. 6, s. 15.
- GAYER, D., LIBIGEROVÁ, E., CHLUBNOVÁ, J., KREMLÁČEK, J., KUBA, M. Zrakově vyvolané evokované potenciály u pacientů s úzkostnými poruchami při léčbě magnéziem. *Psychiatrie. (Supplementum 2)*. 2001, s. 34 – 35
- KUBA M., CHLUBNOVÁ J., KREMLÁČEK J., SZANYI J., KUBOVÁ Z., VÍT F. Age-related norms for visual evoked potentials. *Acta Medica (Hradec Králové)*. 2003, roč. 46, s. 49.
- KUBA, M., KREMLÁČEK, J., KUBOVÁ, Z., SZANYI J., CHLUBNOVÁ, J., VÍT, F. New variants of visually evoked cognitive evoked potentials. *Acta Medica (Hradec Králové)*. 2003, roč. 46, s. 49.
- KUBA, M., KUBOVÁ, Z., KREMLÁČEK, J., SZANYI, J., CHLUBNOVÁ, J., VÍT, F., GAYER, D. Intraindividual variability of visually evoked cognitive potentials. *Acta Medica (Hradec Králové)*. 2002, roč. 45, s.57.
- KUBA, M., KREMLÁČEK, J., SZANYI, J., CHLUBNOVÁ, J., KUBOVÁ, Z., VÍT, F., GAYER, D. Cognitive component in a visually-evoked event related cortical potentials. *Acta Medica (Hradec Králové)*. 2001, roč. 44, s. 55.
- KUBA, M., KREMLÁČEK, J., SZANYI, J., CHLUBNOVÁ, J., KUBOVÁ, Z., VÍT, F., GAYER, D., WABERŽINEK, G., LIBIGEROVÁ, E. Visually-evoked cognitive potentials (P300) – characteristics and practical use. *Acta Medica (Hradec Králové)*. 2001, roč. 44, s. 55.
- KUBA, M., KUBOVÁ, Z., KREMLÁČEK, J., VÍT, F., CHLUBNOVÁ, J.: Visual evoked potentials in amblyopia. *Folia strabologica et neuroophthal. (Supplementum 1)*. 2000, s. 59 – 61.

