

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Disertační práce
Teoretické a klinické (diagnostické) aspekty elektrofyziologických
projevů zrakového vnímání – využití zrakových evokovaných
potenciálů ve výzkumu neurooftalmologických poruch

MUDr. Jana Szanyi

Školitel: Doc. MUDr. Miroslav Kuba, CSc.

Školitel specialista: Doc. MUDr. Zuzana Kubová, CSc.

Hradec Králové 2006

Poděkování

Na úvod bych chtěla poděkovat svým školitelům doc. MUDr. Miroslavu Kubovi, CSc. a doc. MUDr. Zuzaně Kubové, CSc. za jejich čas a trpělivé vedení, které mi věnovali po celou dobu postgraduálního studia.

Výsledky prezentované v této práci vznikly v elektrofyziologické laboratoři Ústavu patologické fyziologie lékařské fakulty díky technickému zabezpečení, na kterém se podíleli Ing. Jan Kremláček, Ph.D., Ing. František Vít a Ladislava Kolková.

Mé poděkování dále patří kolegům z klinických oborů, kteří mi vyšli vstříc při výběru pacientů pro vyšetření zrakových evokovaných potenciálů a získávání klinických dat: doc. MUDr. Gerhard Waberžinek, CSc., MUDr. Radomír Taláb, CSc., (Neurologická klinika FN v Hradci Králové), doc. MUDr. Jan Žižka, Ph.D., (Radiologická klinika FN v Hradci Králové), MUDr. Karel Honegr, Ph.D. (Klinika infekčních nemocí FN v Hradci Králové).

Svému kolegovi Ing. Janu Kremláčkovi, Ph.D. dále vděčím za pomoc při statistickém zpracování dat a jejich obrazovém zpracování.

Ráda bych poděkovala všem dalším nejmenovaným spolupracovníkům, bez kterých by má práce nebyla možná.

V Hradci Králové 1.10.2006

Jana Szanyi

Obsah

1. ÚVOD	8
2. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE.....	10
2.1 Elektrofyziologické nálezy u migrény.....	10
2.2 Porovnání výsledků vyšetření zrakových evokovaných potenciálů a magnetické rezonance u pacientů s roztroušenou sklerózou.....	10
2.3 Elektrofyziologické nálezy u neuroboreliózy.....	11
3. TEORETICKÁ VÝCHODISKA DISERTAČNÍ PRÁCE (LITERÁRNÍ PŘEHLED).....	12
3.1 Zraková dráha	12
3.1.1 Stručná anatomie zrakové dráhy:.....	12
3.1.2 Funkční hierarchie zrakové dráhy	13
3.1.3 Paralelní informační kanály zrakové dráhy.....	15
3.2 Zrakové evokované potenciály (VEPs).....	17
3.2.1 Podstata VEPs	18
3.2.2 Typy VEPs	19
3.2.3 Registrace VEPs.....	20
3.2.4 Zpracování snímaných potenciálů.....	22
3.2.5 Charakteristiky detekce pomocí VEPs.....	22
3.2.6 ERP a jejich klinické využití.....	24
3.3 Stručný přehled výsledků vyšetření VEPs v klinické praxi.....	25
3.3.1 Oftalmologie	25
3.3.2 Neurologie.....	25
3.3.3 Dyslexie.....	26
3.3.4 Endogenní a exogenní intoxikace mozku	26
3.3.5 Psychiatrická onemocnění.....	27
3.3.6 Změny kognitivních funkcí, demence.....	27
3.4 Stručná charakteristika neurologických onemocnění testovaných v disertační práci.....	28
3.4.1 Etiopatogeneze migrény	28
3.4.2 Charakteristiky onemocnění roztroušenou sklerózou	32
3.4.3 Patogeneze roztroušené sklerózy	34
3.4.4 Charakteristiky onemocnění lymfskou boreliózou.....	36
3.4.5 Patogeneze infekcí patogenními boreliemi	39
4. METODIKA SNÍMÁNÍ VEPs POUŽITÁ V PROVEDENÝCH STUDIÍCH NAŠÍ LABORATOŘE.....	42
4.1 Využité typy VEPs	42
4.1.1 Reverzační stimulace (R-VEP)	42
4.1.2 Stimulace pohybem (M-VEP).....	42
4.1.3 Kognitivní stimulace	46
4.2 Generování zrakových podnětů a jejich parametry	47

4.3 Snímání VEPs	49
4.4 Zpracování snímaných potenciálů, použité parametry hodnocení	50
4.4.1 Hodnocení latencí.....	50
4.4.2 Hodnocení amplitud.....	52
4.4.3 Hodnocení ERP	52
4.4.4 Charakteristika vyšetřovaných osob	52
5. VÝSLEDKY – NÁLEZY VEPs U VYBRANÝCH NEUROLOGICKÝCH DIAGNÓZ	53
5.1 Migréna.....	53
5.1.1 Studovaný soubor.....	53
5.1.2 Metodika	53
5.1.3 Výsledky	54
5.2 Roztroušená skleróza	58
5.2.1 Studovaný soubor.....	59
5.2.2 Metodika	59
5.2.3 Výsledky	59
5.3 Neuroborelióza	61
5.3.1 Studovaný soubor.....	61
5.3.2 Metodika	61
5.3.3 Výsledky	61
5.3.4 Kazuistika.....	63
6. DISKUSE.....	66
6.1 Migréna.....	66
6.2 Roztroušená skleróza	70
6.3 Neuroborelióza	71
6.4 Porovnání diagnostické hodnoty laboratorních testů a vyšetření magnetickou rezonancí u roztroušené sklerózy a neuroboreliózy.....	76
6.5 Porovnání výsledků vyšetření VEPs u roztroušené sklerózy a neuroboreliózy	78
7. ZÁVĚR – SPLNĚNÍ CÍLŮ DISERTAČNÍ PRÁCE	81
7.1 Migréna.....	81
7.2 Roztroušená skleróza	81
7.3 Neuroborelióza	82
8. POUŽITÁ LITERATURA	83

Použité zkratky

- A₂ – referenční elektroda umístěná na ušním lalůčku
- AEP, AEPs – sluchové evokované potenciály
- BP – Bereitschaftpotential, přípravný motorický potenciál
- CBF – cévní mozkový průtok
- CGL – corpus geniculatum laterale
- CMV - cytomegalovirus
- CNS – centrální nervový systém
- CNV – kontingentní negativní variace
- CSF – mozkomíšní mok
- CT – počítačová tomografie
- Cz – centrální snímací elektroda umístěná na vertexu
- DNA – kyselina deoxyribonukleová
- EBV – virus Epstein-Barrové
- ECoG - elektrokortikogram
- EEG – elektroencefalogram
- EKG - elektrokardiogram
- EP – evokované potenciály
- EPSP – excitační postsynaptický potenciál
- ERP – kognitivní evokované potenciály
- ERSP – event-related slow potential
- Fz – frontální snímací elektroda
- HBV – virus hepatitidy B
- HSV – herpes simplex virus
- 5-HT – 5-hydroxytryptamin, serotonin
- 5-HT₁, 5-HT₂ – serotoninové receptory
- IL - interleukin
- IPSP – inhibiční postsynaptický potenciál
- ISCEV – Mezinárodní společnost pro klinickou elektrofyziologii
- ISI – interstimulační interval

L.b. – Lymská borelióza
M-buňka – magnocelulární buňka
MAG – Myelin-Associated Glycoprotein
MAO - monoaminoxidáza
MBP – myelinový bazický protein
MMN – mismatch negativity
MOG – Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
MR – magnetická rezonance
MST – horní mediotemporální oblast
MT – mediotemporální oblast
M-VEP – zrakové evokované potenciály vyvolané začátkem pohybu
N160 – dominantní komponenta M-VEP
Ol – snímací elektroda umístěná 5 cm vlevo od Oz
Or - snímací elektroda umístěná 5 cm vpravo od Oz
OspA, OspC – proteiny vnější membrány patogenních borelií
Oz – okcipitální centrální snímací elektroda
P100 – dominantní komponenta R-VEP
P200 – časná komponenta ERP
P300 – dominantní komponenta ERP
P-buňka – parvocelulární buňka
PCR – polymerázová řetězová reakce
PET – pozitronová emisní tomografie
PLP – Proteo Lipid Peptide
PP – parietální oblast
Pz – parietální snímací elektroda
RT – reakční čas
RS – roztroušená skleróza mozkomíšní
R-VEP – zrakové evokované potenciály vyvolané reverzací struktury
SEEG - stereoelektroencefalogram
TNF – faktor nekrotizující tumor
V1 – primární zrková kůra (striátová oblast)

V2-5 – extrastriatové oblasti

VEP, VEPs – zrakové evokované potenciály

VZV – varicella-zoster virus

ZP – zorné pole

1. Úvod

Studium zrakového systému představuje velmi rozsáhlou výzkumnou oblast, ve které vzhledem ke složitosti procesu přijímání a zpracování zrakové informace zůstává ještě mnoho otázek nedořešených. Cílem mé experimentální práce bylo zjištění dalších možností využití zrakových evokovaných potenciálů (visual evoked potentials – VEPs) jako diagnostické metody v neurooftalmologii.

VEPs jsou metodou, která během posledních čtyř desetiletí, významně obohatila informace o funkci zrakového systému. Naše elektrofyziologická laboratoř se zásluhou profesora J. Peregrina této metodě intenzivně věnuje už od počátku 70-tých let minulého století. Předkládaná disertační práce představuje pokračování výzkumných cílů laboratoře, které jsou už řadu let zaměřeny na ozřejmení aspektů zrakového vnímání pohybujících se podnětů, a klinické využití VEP při zrakové stimulaci pohybem.

Evokovaná elektrická aktivita se objevuje v těch oblastech mozku, které se podílejí na zpracování dané smyslové informace. Jde vesměs o záznam z odpovídajících korových smyslových center. Pro diagnostické účely se zatím většinou používají reakce primárních smyslových oblastí (v případě zrakové informace se jedná o area striata – V1). Je však možné zaznamenat a pro diagnostické účely použít i evokovanou elektrickou aktivitu ze sekundárních smyslových oblastí, v případě zrakové informace hlavně z mediotemporální oblasti, nebo i nejvyšších korových kognitivních oblastí. Tyto potenciály však ve srovnání s reakcemi primárních oblastí mají delší latence a s tím i zvyšující se variabilitu.

Zatímco amplituda evokovaných potenciálů je poměrně variabilní a její interindividuální rozdíly nebývají diagnosticky významné (testování amplitud se hodí pouze pro intraindividuální srovnání v čase nebo pro posouzení interokulárních rozdílů při jednostranné lézi), je latence primárních evokovaných potenciálů, reprezentující rychlost vedení vzruchu v rámci dané smyslové dráhy, velmi konstantní. Její prodloužení umožňuje velmi časnou diagnostiku patologických procesů, které funkci smyslové dráhy včetně korových center ovlivňují.

Reakce sekundárních (asociačních) oblastí mozku jsou studovány a diagnosticky využívány s použitím pohybových zrakových podnětů (motion-onset VEPs), které aktivují mediotemporální (MT) oblast – area V5 cestou magno-celulárního/dorsálního systému zrakové dráhy. Při některých afekcích zrakové dráhy může být tento systém selektivně postižen.

Ještě vyšší úroveň zpracování smyslové informace je aktivována podněty, které obsahují kognitivní úlohy. Úkolem vyšetřované osoby je rozeznat vzácné “cílové” podněty, které se nějakým způsobem liší od častých “necílových” podnětů. Ve fronto-centrálních oblastech mozku vzniká pozdní pozitivní vlna (s latencí cca 400 ms), která bývá označována jako potenciál vázaný na určitou událost (Event Related Potential ERP). Protože se však průběh zpracování informací na této úrovni mezi lidmi již velmi liší, bývá vymezení normy těchto potenciálů pro diagnostické účely více problematické. Při posuzování funkce zrakové dráhy je vhodné použít více typů podnětů, protože zpracování zrakové informace probíhá v paralelních informačních kanálech a patologický proces může selektivně postihovat jen některý z nich. Reverzační stimulace je dosud považována za nejvýhodnější způsob zrakové stimulace pro získání VEPs pro klinické potřeby. To ovšem neznamená, že jiné druhy stimulací nejsou za určitých okolností vhodnější. Z těchto důvodů je stálá pozornost elektrofyziologických laboratoří věnována výzkumu nových druhů zrakových stimulací, které by mohly možnosti diagnostiky pomocí VEPs rozšířit, a které by umožnily eventuální rozlišení mezi jednotlivými patologickými procesy. Je zřejmé, že takovými druhy stimulací jsou pohybové a též kognitivní podněty, jejichž použití v klinické praxi dosud není běžné.

2. Cíle disertační práce

S ohledem na zavedení nového typu zrakových evokovaných potenciálů při stimulaci pohybem (M-VEPs) v naší laboratoři bylo třeba ověřit některé možné nové klinické aplikace tohoto vyšetření.

2.1 Elektrofyziologické nálezy u migrény

Cílem této studie bylo přispět k dalšímu objasnění a objektivizaci funkčních změn mozku u migreniků.

1. Projeví se funkční změny při stimulaci primární zrakové kůry a sekundárních zrakových korových oblastí, použijeme-li naše standardní stimulační parametry?
2. Nalezneme změny EEG frekvenčního spektra u pacientů v období mimo záchvaty?
3. Podaří se nám prokázat deficit habituace u migreniků některou z našich stimulací?
4. Budou elektrofyziologicky citlivěji zachytitelné funkční změny CNS na vyšších úrovních zpracování smyslové informace než v primárních korových centrech?

2.2 Porovnání výsledků vyšetření zrakových evokovaných potenciálů a magnetické rezonance u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS)

Cílem této studie bylo ověření diagnostické hodnoty vyšetření zrakových evokovaných potenciálů (VEPs) naší elektrofyziologickou laboratoří u pacientů s možnou RS, u nichž byla později stanovena diagnóza definitivní.

1. Je senzitivita vyšetření VEPs naší laboratoří srovnatelná s nálezy uváděnými v odborné literatuře?
2. Můžeme zvýšit senzitivitu vyšetření VEPs, když použijeme „pohybové“ zrakové podněty?
3. Je vyšetření VEPs metodou, která má stále své místo v základní sadě vyšetření RS?

2.3 Elektrofyziologické nálezy u neuroboreliózy

Naším cílem bylo přispět k objasnění neurooftalmologických změn u pacientů trpících neuroboreliózou.

1. Jak velká část pacientů s neuroboreliózou má funkční změny postihující zrakovou dráhu?
2. Postihuje neuroborelióza převážně magnocelulární/dorsální proud zrakové dráhy?
3. Mohou být VEPs využity jako pomocné kritérium při diagnostice neuroboreliózy?
4. Mohou VEPs pomoci v diferenciální diagnostice neuroboreliózy a roztroušené sklerózy?

3. Teoretická východiska disertační práce (literární přehled)

3.1 Zraková dráha

3.1.1 *Stručná anatomie zrakové dráhy:*

První tři neurony zrakové dráhy jsou uloženy v sítnici. Prvním neuronem jsou receptory (tyčinky a čípky), které jsou synapticky spojeny s bipolárními buňkami a ty jsou potom propojeny s gangliovými buňkami. V různých částech sítnice je odlišný počet receptorů, které mají spojení s jednou gangliovou buňkou, hovoříme o tzv. senzoričké jednotce. Senzoričké jednotky jsou nejmenší v oblasti centrálního vidění, kde na jednu gangliovou buňku připadá jen jeden receptor (čípek), zatímco v periférii jsou senzoričké jednotky mnohem větší. V sítnici se kromě tohoto vertikálního směru převodu zrakové informace uplatňuje i převod tangenciální, který je zajištěn pomocí horizontálních a amakrinních buněk a tento převod vyvolává divergenci zrakové informace.

Již v sítnici můžeme rozlišit dva typy gangliových buněk (podobně jako buňky parvo- a magnocelulární vrstvy v corpus geniculatum laterale), které se označují jako parvocelulární (P) (midget cells) a magnocelulární (M) (parasol cells) a které se vzájemně funkčně a morfologicky liší. P buňky jsou menší a mají řidší dendritickou síť, což souvisí i s menší velikostí recepčních polí. Mají také menší průměr axonů, které jsou méně myelinizované, a rychlost vedení je tedy pomalejší. P buňky jsou však schopné rozlišovat různé vlnové délky světla a přenáší informaci o barvě podnětu, což M buňky neumožňují (Livingston and Hubel, 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 nízkému kontrastu a vysoké temporální frekvenci, P buňky jsou citlivé na vysoký kontrast a nízkou temporální frekvenci.

Axony gangliových buněk se sbíhají v místě papily zrakového nervu a dále pak pokračují jako nervus opticus. V chiasma opticum dochází k překřížení nervových vláken z nazálních polovin zorného pole, zatímco vlákna z temporálních polovin

zorného pole probíhají nezkřížená. Nervová vlákna za chiasmatem jsou označena jako tractus opticus a končí v corpus geniculatum laterale.

Corpus geniculatum laterale (LGN) je bilaterální thalamická struktura, ve které dochází k přepojení mezi axony gangliových buněk sítnice a korovým zrakovým ústředím. Obsahuje malobuněčnou populaci (tvořící většinu buněk LGN) a populaci velkobuněčnou. Vlákna vycházející z parvo i magnocelulární vrstvy LGN jsou odděleny a míří do primárního zrakového kortexu jako parvocelulární a magnocelulární proud. Parvocelulární proud slouží k detekci tvaru, velikosti, barvy a kontrastu podnětu, magnocelulární proud dobře rozlišuje pohyb včetně zdánlivého a prostorovou hloubku. Kromě spojů ze sítnice dostává LGN také aferentní spoje z colliculus superior a také zpětné spoje z mozkové kůry. Z LGN je zraková informace dále vedena cestou radiatio optica do stejnostranné primární mozkové kůry.

Primární zraková kůra (area striata – area 17 podle Brodmanna 1909) zaujímá nejzadnější část okcipitálního laloku kolem sulcus calcarinus (Hendry et al., 1994). Další zrakové oblasti jsou v area prestriata (V2, V3 a V3A), sulcus lunatus a gyrus prelunatus (V4) a též v tzv. extrastriátových oblastech, k nimž patří inferotemporální oblast, mediotemporální V5 (MT) a horní mediotemporální (MST) oblasti (Tootell et al., 1996). K výčtu, který není úplný, patří ještě zadní parietální oblast (PP) (Lewis and Van Essen, 2000). Tento velký počet jednotlivých vizuálních areí už sám o sobě napovídá, že zpracování zrakové informace mozkovou kůrou je nesmírně komplikovanou záležitostí, která vyžaduje funkční koordinaci mezi mnoha jednotlivými neurony v různých částech mozku.

3.1.2 Funkční hierarchie zrakové dráhy

V tradičním pojetí organizace zrakové dráhy se setkáváme především s hierarchickou posloupností převodu zrakové informace od sítnice až ke zrakové kůře. Podle této představy se retinální vstupy přepojují v corpus geniculatum laterale. V zásadě lze říci, že v LGN nedochází k podstatné změně informace. Popisuje se zde jen výraznější antagonismus mezi podoblastmi recepčních polí. Z LGN je vizuální informace vedena do primární zrakové oblasti v okcipitálním laloku (area 17 – V1) a odtud po dalším přepojení do sekundárních zrakových oblastí (area 18, 19 podle Brodmanna, event. V2,

V3, V3A, V4), které mají komplexnější zrakovou funkci a konečně až do velkých multimodálních asociačních oblastí, které zodpovídají za funkce vyššího řádu.

Hubel a Wiesel (Hubel and Wiesel, 1962; 1965; 1982) svými pozorováními o zvyšující se komplexnosti recepčních polí (od nejjednoduššího recepčního pole jednoduché buňky až po hyperkomplexní recepční pole) vyslovili názor o sériovém zapojení jednotlivých buněk a jednotlivých oblastí zrakové mozkové kůry při zpracování zrakové informace. Tento názor o následných úrovních zrakových procesů podporovaly i objevy dalších částí mozkové kůry, které zajišťují specializované zrakové funkce vyšších řádů.

Vzhledem k absenci jasně anatomicky definovaných oblastí se rozvinuly mnohočetné nezávislé přístupy hledající nejlépe odpovídající dělení mozkové kůry. Výsledný přístup ke zmapování mozkové kůry může být rozdělen na dva hlavní proudy: první, který je založen primárně na strukturálním (architektonickém) podkladě, a druhý, který je založen primárně na funkčním propojení. Neuronální systémy, které překlenují mezeru mezi vjemem-percepcí a akcí-exekucí, poskytují podklad pro „intermediální“ nebo „integrativní“ zpracování.

Nervové buňky, které zajišťují intermediální neboli integrativní zpracování jsou umístěny predominantně v asociativních a limbických oblastech mozkové kůry. Přijatý funkční model mozkové kůry představuje základní šablonu spojení vjemů na straně jedné a poznání na straně druhé na kortikální úrovni a svědčí o sériovém zpracování sensorické informace do kognitivních funkcí. Ovšem některá další pozorování a nálezy získané pomocí moderních neuroanatomických metod přinášejí důkazy o jiném než sériovém zpracování sensorické informace, a to důkazy o jejím zpracování paralelním (Mesulam, 1998). Představa o paralelním zpracování tak do teorie o kognitivním zpracování sensorické informace vnáší další nejasnosti a zasluhuje jistě nemalou pozornost neurovědců. Dosavadní poznatky hovoří jasně pro nutnost detailnější analýzy a hledání generátoru kognitivních procesů nejen v oblasti kortikální, nýbrž i subkortikální, zejména v oblasti basálních ganglií a thalamu. Jak vyplývá z výše uvedeného, fyziologické mechanismy při zpracování sensorických a kognitivních funkcí u člověka jsou doposud nedostatečně objasněny, zejména pokud se týká zapojení jednotlivých kortikálních a subkortikálních struktur. Bohužel nejasnosti nejsou v současné době jen v nedostatečném odhalení anatomických struktur zapojených do

daného úkolu, ale i v časových vztazích mezi jednotlivými, anatomicky a funkčně odlišnými, oblastmi lidského mozku.

Výsledky svědčí o faktu, že basální ganglia a zadní talamus (nucleus ventralis posterolateralis a nucleus posterolateralis) nejsou pouze „přestupní stanicí“ v hierarchii somatosenzorického a motorického systému, ale alespoň v některých úlohách se podílejí na jejich zpracování včetně zpracování informace kognitivní (Obeso et al., 2000).

Z anatomických a funkčních studií jasně vyplývá, že organizace kognitivního zpracování je zajištěna několika mezi sebou propojenými makroskopickými oblastmi, z nichž každá zajišťuje spojení s mnoha dalšími oblastmi, čímž se dostáváme k teorii široce distribuované a interaktivní neuronální sítě.

3.1.3 Paralelní informační kanály zrakové dráhy

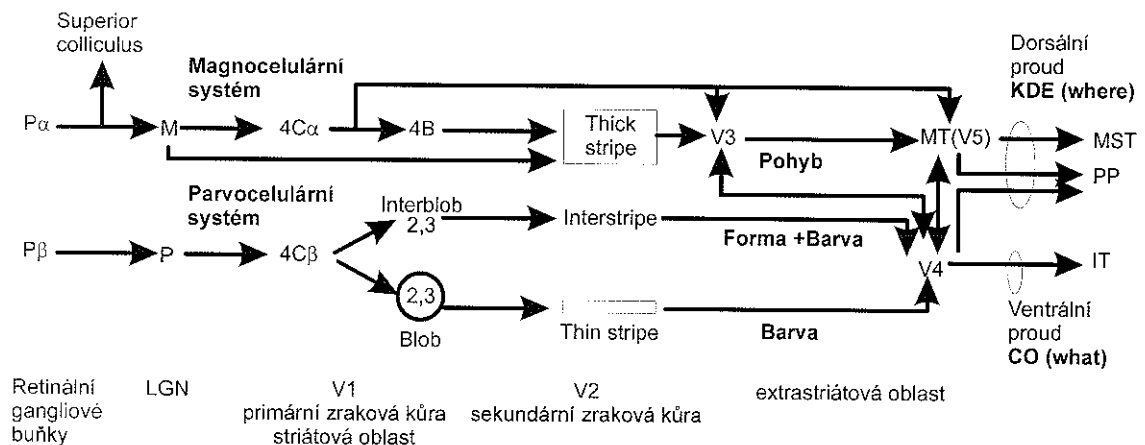
Nejnámější dělení gangliových buněk sítnice je do dvou skupin: parvocelulární (P) a magnocelulární (M) (Enroth-Cugell and Robson, 1966).

P gangliové buňky (midget cells) jsou nejčastěji se vyskytující typ buněk sítnice s nejhodnějším zastoupením ve fovea centralis. Vzhledem k malému rozměru recepčních polí (asi 10^4) reagují nejlépe na vysokou prostorovou frekvenci podnětu a mají tudíž velmi dobrou rozlišovací schopnost, jsou zodpovědné za zrakovou ostrost. V nich patrně začíná kanál, který vede informaci o tvaru stacionárních podnětů. P buňky jsou detektory struktury (Ikeda and Wright, 1972).

M gangliové buňky (parasol cells) tvoří asi 5% všech gangliových buněk sítnice. Rozměr jejich recepčního pole je mnohem větší než u P buněk (dosahuje velikost až 3°), jsou četnější v periférii sítnice a vzhledem k velikosti recepčního pole reagují na nižší prostorové frekvence než P buňky. Na stacionární podnět umístěný do středu recepčního pole reagují jen velmi krátkou odpovědí, a to buď na objevení se, nebo na vymizení světelného podnětu a vykazují tedy značnou schopnost adaptace na stacionární podněty. M gangliové buňky dobře odpovídají na podnět, který se v jejich recepčním poli pohybuje, a jsou proto označovány jako detektory pohybu (Ikeda, 1972). Rozdělení neuronů na P a M typy bylo bezpečně prokázáno i v LGN a odpovídá histologickému členění na **malobuněčnou a velkobuněčnou populaci**. Buňky velkobuněčné populace vykazují fázičnou odpověď na stacionární podněty a jsou citlivé

na pohyb v jejich recepčním poli, které je větší než recepční pole buněk malobuněčné populace. Podobají se tedy svými vlastnostmi M buňkám sítnice a také se jako M buňky označují (Kratz et al., 1978). Buňky malobuněčné populace získávají informace z P buněk sítnice a vykazují také obdobné vlastnosti jako tyto gangliové buňky (mají menší recepční pole, reagují lineárním způsobem, jejich axony mají pomalejší rychlost vedení atd.). P a M neurony však nejsou funkčně zcela oddělené.

Bylo prokázáno, že existují přinejmenším dvě základní cesty zpracování zrakové informace – jedna zajišťuje analýzu struktury a barvy podnětu, druhá je určena k detekci pohybu. V **area striata** dochází zřejmě k rozdělení zrakové informace na dva základní proudy, které jsou potom vedeny buď přímo do specializovaných extrastriátových oblastí nebo se tam dostávají po přepojení v area 18 (V2, V3). Zraková dráha, která je zodpovědná za **analýzu formy a barvy** podnětu, zahrnuje arey V2, V3 a V3A, jejichž buňky jsou výrazně citlivé na orientaci podnětu a areu V4, která obsahuje vysoké procento buněk senzitivních na barvu. Role arey 18 pro vnímání zrakové informace je dána komplementární funkcí s areou 17 – area 17 se účastní při stacionárních podnětech a při pomalých rychlostech pohybu, area 18 přebírá funkci arey 17 při rychlostech tak vysokých, že na ně už buňky arey 17 nemohou reagovat (Bisti et al., 1985).



Obr. 1. Funkční schéma zrakové dráhy s vyznačením dvou různých vstupů: magnocelulárního a pravoceulárního, které tvoří základ pro relativně samostatné zpracování odlišných kvalit zrakové informace v dorsálním a ventrálním proudě. Zpracováno podle A. Londstaffa. LONGSTAFF, A. Neuroscience–Instant Notes, BIOS Scientific Publisher Ltd., 2000, Oxford.

Pohybová složka zrakové informace se ze striátové kůry dostává do střední temporální oblasti, která leží na zadním úbočí sulcus temporalis superior (Maunsell and Van Essen, 1983; Newsome et al., 1986; Newsome et al., 1988).

Nejúčinnějším podnětem pro buňky **MT** oblasti je pohyb s poměrně širokým rozmezím rychlostí (2 – 256°/s), většina buněk je směrově specifických a navzdory poměrně širokým recepčním polím jsou pro ně účinné i podněty s poměrně vysokou prostorovou frekvencí. Hlavní projekce z MT oblasti jde do další extrastriátové zrakové oblasti, která leží mediálně od MT oblasti a nazývá se střední horní temporální oblast (medial superior temporalis – **MST**) (Van Essen et al., 1980; 1981), někdy se užívá i označení V5. Většina buněk MST oblasti jsou buňky směrově specifické, které jsou citlivé nejen na přímočarý pohyb, ale i na pohyb radiální a cirkulární (Saito et al., 1986; Hollants-Gilhuijs et al., 2000). U opic bylo popsáno, že V1 a MT neurony reagovaly selektivněji na lineární pohyb, kdežto MST neurony detegovaly převážně více komplexní pohyb – radiální, cirkulární a spirální (Tanaka et al., 1989; Duffy and Wurtz, 1991a; 1991b; Lagae et al., 1994; Krekelberg and Albright, 2004). Podobné výsledky byly popsány i u lidského mozku (Morrone et al., 1995; Ptilo et al., 2001), kde se hlavní „pohybová“ area označuje jako V5/MT+ komplex zahrnující dvě oblasti s odlišnou funkcí (Morrone et al., 2000). Byla také popsána dvě spojení z LGN do MT+ oblasti s odlišnou funkcí. Pomalý pohyb je přenášen skrze striátum V1, rychlý pohyb prochází přes MST extrastriátovou cestou (Ffytche et al., 1985).

Další extrastriátovou oblastí, kde je analyzován pohyb, je zadní parietální oblast (**PP**) (Lynch, 1980), zvláště její část označovaná jako 7a (Pettigrew et al., 1986). Tato oblast zřejmě slouží integraci vizuálních podnětů s nevizuálními, což má svůj velký význam jak pro vnímání vztahů mezi pohybem subjektu a vizuálního prostředí, tak i pro zrakem řízenou pohybovou aktivitu.

3.2 Zrakové evokované potenciály (VEPs)

Při elektrofyziologických metodách výzkumu zrakového vnímání se zaznamenává elektrická aktivita určitých skupin neuronů zrakového systému, eventuálně celých oblastí mozkové kůry. Přitom je možné systematicky měnit jednotlivé parametry

zrakové stimulace a ze změn v elektrické aktivitě neuronů usoudit na důležitost toho kterého parametru stimulace pro proces vnímání. Pomocí elektrod, které jsou umístěny na povrchu lebky, lze snímat souhrnnou elektrickou aktivitu, která vzniká ve velkých skupinách neuronů uložených v oblastech pod snímacími elektrodami. Generátory povrchově snímané elektrické aktivity se chovají jako dipól, tj. každý generátor má negativní a pozitivní pól. Podle převahy excitační či inhibiční aktivity vznikají sumací na povrchu lebky negativní či pozitivní vlny – tranzienty. Za fyziologického stavu má výsledná křivka charakter synchronní rytmické aktivity. Nejvýznamněji se na výsledné registraci podílí synaptická aktivita pyramidových buněk mozkové kůry. Křivka je tvořena vlnami, které tvoří tzv. rytmus. Hodnotíme frekvenci těchto vln, tj. počet cyklů za vteřinu, udávanou v Hz a amplitudu vyjádřenou v mikrovoltech. Tato spontánní elektrická aktivita je sumou excitačních a inhibičních postsynaptických potenciálů vznikajících při mozkové činnosti (Niedermeyer and Lopes da Silva, 1999).

Kromě této spontánní elektrické aktivity je možno při snímání EEG nad sensorickými korovými ústředími zaznamenat přechodnou oscilaci napětí, která vznikne jako reakce na určitý sensorický podnět a která se označuje jako “vyvolaná odpověď”. Vzhledem k neinvazivnímu charakteru a relativní snadnosti této metody hrají vyvolané odpovědi významnou roli pro studium procesů zrakového vnímání. Vyvolaná odpověď se skládá z určitého množství vln, které lze charakterizovat jednak latencí a jednak amplitudou. Výsledná křivka odráží svými vrcholy aktivitu jednotlivých nervových struktur, které se podílejí na vedení a zpracování daného podnětu. Latence představuje dobu od okamžiku prezentace podnětu až k vytvoření té které vlny a je dána převodní rychlostí příslušné nervové dráhy. Amplituda pak vyjadřuje velikost změny napětí, kterou sensorický podnět vyvolá. V každé laboratoři musí být vytvořeny normativní studie a s touto fyziologickou normou jsou srovnávány výsledky jednotlivých vyšetření (Pedley and Emerson, 1996).

3.2.1 Podstata VEPs

Mechanismus elektrogenese VEPs není zatím zcela jasný. Z korelace mezi výsledky jednotkových studií a jednotlivými vlnami VEPs i z výsledků “current source density” (Mitzdorf, 1985; Mitzdorf, 1987; Mitzdorf, 1988) se dá soudit, že VEPs jsou v podstatě

složeny z excitačních (EPSP) a inhibičních (IPSP) postsynaptických potenciálů. Přitom synchronní přívod aktivity vede k současnému ovlivnění mnoha paralelně nařízených neuronů, které vyvolá vznik elektrického pole, které se pak z povrchu hlavy dá snímat jako VEPs. Při radiální orientaci buněk a při paralelní orientaci kortexu vzhledem k lebce generuje EPSP povrchovou negativitu, IPSP povrchovou pozitivitu. Anatomické poměry, zvláště zvlnění povrchu mozkové kůry, ale i různé intrahemisferální dráhy mezi jednotlivými oblastmi a účast skupin neuronů specializovaných pro zpracování určité složky daného podnětu pak ovlivňuje výšku a časový průběh zaznamenaných potenciálů.

3.2.2 Typy VEPs

Při použití různých typů vizuálních podnětů je možno získat VEPs, které se od sebe výrazně liší svou konfigurací – počtem a tvarem jednotlivých komponent, které mají určitou latenci a amplitudu. Ke stimulaci můžeme použít buď záblesků difúzního světla nebo různých variant strukturovaného podnětu. Ten může být buď stacionární a intervalově se objevovat, nebo se struktura v zorném poli může pohybovat, eventuálně reverzovat (v případě reverzace si černé a bílé plochy struktury vzájemně vymění své místo).

Strukturované podněty jsou obecně mnohem účinnější, neboť korové buňky zrakového analyzátoru mnohem lépe reagují na strukturovaný podnět, který je vhodně umístěn nebo se pohybuje určitým směrem v jejich recepčním poli (Hubel and Wiesel, 1962).

VEPs na stacionární strukturovaný podnět vzniká buď při jeho objevení se, nebo vymizení v zorném poli – “pattern-onset” a “pattern offset”. V těchto případech se mezi dvě prezentace struktury vkládá homogenní plocha bez struktury o stejném průměrném jasů.

3.2.3 Registrace VEPs

Elektrická aktivita mozku má amplitudu maximálně několik desítek mikrovoltů, tzn. je přibližně tisíckrát menší než srdeční potenciály (EKG). Z toho vyplývá, že kvalitní záznam tohoto signálu je proveditelný jen v prostředí bez velkého elektromagnetického rušení a při nízkém elektrickém odporu mezi kůží a snímacími elektrodami. Elektrická aktivita mozku musí být před záznamem nebo dalším zpracováním zesílena cca na úroveň jednoho Voltu (tzn. asi 20 000krát) kvalitními zesilovači (které obvykle obsahují filtry k eliminaci arteficiální aktivity - především v oblasti 0-1 Hz a 50Hz a představují nejdražší část celého vyšetřovacího zařízení).

Protože je v současné době pořizován záznam (archivace) i následné vyhodnocení spontánní i evokované aktivity mozku téměř výhradně prostřednictvím číslicových (digitálních) počítačů, následuje po zesílení digitalizace signálu analogo-číslicovým převodníkem (minimálně 12ti bitovým), rozlišujícím alespoň 4 096 napěťových (amplitudových) úrovní signálu s frekvencí 100-1 000 Hz (tj. v kroku 10-1 ms) v závislosti na potřebné přesnosti popisu daného signálu.

Popis elektrické aktivity mozku probíhá jednak v “časové oblasti”, nebo ve “frekvenční oblasti”. V prvním případě se podobně jako u klasického EEG hodnotí časové úseky mezi jednotlivými událostmi (např. latence evokovaného potenciálu = doba mezi podnětem a vybranou odezvou (potenciálem) vyvolanou tímto podnětem), velikost (amplituda) jednotlivých potenciálů a případně tvar těchto potenciálů (hroty, vlny, různé tvarové komplexy – tzv. grafoelementy). Hodnocení ve “frekvenční oblasti” představuje analýzu frekvenčního spektra signálu – posouzení, jaké frekvence jsou zastoupeny a v jakém rozsahu, resp. jaký je poměr v zastoupení jednotlivých frekvencí nebo určitých definovaných frekvenčních pásem.

Při posuzování elektrické aktivity mozku se také hodnotí koherence tohoto signálu z různých oblastí mozku – tj. míra jeho závislosti (korelace) v čase, která je tím větší, čím více daná místa mozku při určité činnosti spolupracují.

VEPs se snímají pomocí plošných, nepolarizovatelných (Ag–AgCl) elektrod připevněných na povrch hlavy. Intraoperativně je možné získat záznam přímo z mozkové kůry – elektrokortikogram (EcoG), nebo zanořenými elektrodami z hlubokých

struktur mozku – stereoelektroencefalogram (SEEG). Vzhledem k tomu, že VEPs jsou výsledkem elektrické aktivity mnoha neuronů, která se šíří nejen ve směru kolmém na povrch hlavy, ale vykazuje i plošnou iradiaci, není velikost snímacích elektrod příliš podstatná. Důležité však je, aby byl zajištěn dobrý kontakt mezi kůží a elektrodou. Proto se musí místo, kam se elektroda připevňuje, nejprve odmastit a dobrá vodivost se zajišťuje použitím vodivé EEG pasty. Je snahou, aby kožní odpor nepřesáhl 5 kOhmů. Vyšší kožní odpor totiž může zkreslit výslednou odpověď.

Maximální amplitudy dosahují VEPs ve třech korových oblastech. První z nich je primární zraková korová oblast, lokalizovaná v centrální okcipitální oblasti (svod Oz), která reprezentuje především aktivitu parvocelulárního/ventrálního systému zrakové dráhy a area striata (V1). Druhou korovou oblastí je sekundární (asociační) smyslové centrum ležící v mediotemporální kůře (V5) (svod Or, nebo Ol), které je aktivováno při stimulaci především magnocelulárního/dorsálního proudu zrakové dráhy. Poslední oblastí je fronto-centrální korová oblast mozku (svod Cz, Fz), která reprezentuje vyšší úroveň zpracování smyslové informace a je aktivována podněty, které obsahují kognitivní úlohu.

Elektrody se připevňují do určitých lokalizací podle mezinárodně přijatého schématu, který v roce 1958 navrhl Jasper (Jasper, 1958) a který se označuje jako “10-20 systém”. Podle účelu, ke kterému má snímání VEPs sloužit, se užívá buď několika málo elektrod (základní elektroda Oz je umístěna v bodě ležícím ve střední čáře lebky v 20% vzdálenosti inion – nasion nad protuberantia occipitalis externa). Jsou užívány buď unipolární svody, kdy je aktivita této elektrody vztažena k indiferentní elektrodě umístěné na ušním lalůčku, a nebo svodu bipolárního, kdy se zaznamenává rozdíl mezi napětím v okcipitální elektrodě a v elektrodě umístěné nad jinou oblastí mozku – nejčastěji je to centrální elektroda Cz (ležící na 1/2 vzdálenosti mezi Oz a nasion).

Při snímání VEPs na pohyb struktury v zorném poli je vhodné umístit elektrody do laterálních okcipitálních oblastí (Or a Ol - 5cm vpravo a vlevo od elektrody Oz), neboť tyto odpovědi jsou generovány převážně v extrastriátových oblastech (zejména kolem sulcus temporalis superior).

Chceme-li posoudit vyšší korové funkce, tzv. kognitivní zrakové evokované potenciály (ERP – event related potentials) snímáme potenciály převážně ze svodu Cz a Fz.

Prezentovány jsou vždy výsledné hodnoty latencí a amplitud ze svodu s maximální amplitudou odpovědi.

Pokud je cílem získat topografickou představu o rozložení odpovědí na skalpu, užívá se mnoha hustě lokalizovaných elektrod (Maier et al., 1987).

3.2.4 Zpracování snímaných potenciálů

Získané potenciály je nutno nejprve zesílit a zvýšit poměr mezi sledovaným signálem (VEPs) a šumem (spontánní EEG). Evokovaná elektrická aktivita (komplex několika pozitivních a negativních vln) má ve srovnání se spontánní elektrickou aktivitou mozku (představuje vyšší stupeň synchronizace aktivity jednotlivých neuronů – zejména při klidové alfa aktivitě) menší amplitudu. Jedna jednotlivá odpověď má amplitudu řádově 2-10krát menší, než je amplituda spontánní elektrické aktivity. Proto ji nelze většinou jednoznačně detegovat v “šumu” spontánního EEG, ve kterém je zcela skryta. K zesílení poměru “signál” (evokovaný potenciál)/ “šum” (EEG) je zatím používána především metoda “průměrování” evokovaných potenciálů. Určitý konstantní podnět se pravidelně opakuje a příslušné úseky EEG se průměrují (sčítají). Náhodné složky elektrické aktivity (EEG), které nemají konstantní průběh v závislosti na daném podnětu, se vzájemně vyruší a na postupně vyhlazované základní linii se zvýrazňuje evokovaný potenciál (poměr signál/šum se zvětšuje s druhou odmocninou počtu opakování).

3.2.5 Charakteristiky detekce pomocí VEPs

Elektrofyzilogická vyšetření CNS mohou v některých případech poskytnout kritéria pro rozlišení normy a patologie, ale velmi často je třeba vzhledem k nespecifičnosti nálezů kombinovat jejich použití s jinými metodami. Výhodou elektrofyziologických metod je, že mají nejlepší časové rozlišení (změny latence se rozlišují v jednotkách milisekund) a jsou tedy prioritní hlavně v případech, kdy je třeba detegovat jemné změny v rychlosti šíření vzruchu v CNS.

V diagnostice většiny onemocnění se v současné době uplatňují zejména zobrazovací vyšetřovací metody (pokud je daná choroba spojena s nějakou morfológickou změnou). Někdy se však porucha funkce některého orgánu prokazatelně manifestuje jen změnou elektrického potenciálu (resp. magnetického pole), který tento orgán při své činnosti

generuje. V takových případech bývají elektrofyziologické metody (analyzující charakteristiky elektrických biopotenciálů) jedinou možností, jak detegovat nebo objektivizovat a kvantifikovat dysfunkci příslušného orgánu. Nezbytné je jejich použití i v některých případech takových patologických procesů, které sice vedou k morfologickým změnám, ale tyto mohou být na začátku onemocnění tak malé, že jsou pod rozlišovací úrovní i nejmodernějších zobrazovacích metod. Podle charakteru podnětu rozlišujeme tři základní modalities evokovaných potenciálů: 1. zrakové, 2. sluchové a 3. somatosenzorické. Dalším typem EP jsou kognitivní evokované potenciály či potenciály vázané na událost (event-related potentials [ERP]). K ERP řadíme kontingentní negativní variaci (CNV), vlnu P300 a „mismatch negativity“ (MMN). Zmíněné fenomény pak tvoří soubor dlouholatentních a pomalých kognitivních potenciálů, k nimž můžeme přiřadit i „Bereitschaftspotential“ (BP, přípravný motorický potenciál).

Nejčastěji vyšetřovanou a nejlépe prostudovanou komponentou ERP je vlna P300, která byla poprvé popsána po sluchové stimulaci Desmedtem a Suttonem v roce 1965 (Desmedt et al., 1965; Sutton et al., 1965). Kromě nejvýraznější pozitivní P3 obsahuje ERP řadu dalších komponent, nejčastěji označovaných jako P1, N1, P2 a N2. Jde o složený potenciálový komplex, k jehož generaci přispívá více struktur, přinejmenším mesiální temporální kortex, parietální kortex, cingulum, dorsolaterální prefrontální kortex (Baudena et al., 1995).

V naší laboratoři používáme zrakové evokované potenciály. Přestože se VEPs dají vyvolat nejrůznějšími zrakovými podněty, nejpoužívanějším typem zrakové stimulace pro klinické účely je dosud stimulace reverzační (R-VEP). Šachovnicové reverzační podněty mají tuto prioritu především proto, že vyvolávají reprodukovatelné, dostatečně výrazné a relativně tvarově jednoduché VEPs, které mají malou interindividuální variabilitu (Halliday et al., 1972). Tato malá interindividuální variabilita se týká zejména latence hlavního pozitivního vrcholu (označovaného jako vlna “P100”). V naší laboratoři používáme sadu VEPs rozšířenou o různé varianty pohybových podnětů (M-VEPs), které aktivují magnocelulární systém zrakové dráhy. Dalším používaným typem evokovaných potenciálů jsou kognitivní EP (ERP).

Amplitudy jsou parametrem značně proměnlivým a proto jejich diagnostické hodnocení je většinou možné jen při testování interokulárních rozdílů nebo při posuzování vývoje postižení nebo účinnosti léčby.

Pro diagnostické aplikace VEPs je třeba znát, jaké mohou být jejich interokulární rozdíly latencí při monokulárním vyšetření ve zdravé populaci. Normativní data naší laboratoře ukázala, že u zdravé populace vykazují interokulární rozdíly odchylku maximálně 10 ms u reverzační stimulace a 20 ms u stimulace pohybem. Znamená to, že při poměrně vysoké interindividuální variabilitě VEPs lze dobře použít intraindividuální srovnání parametrů, pokud jde pouze o jednostranné postižení zrakové dráhy.

3.2.6 ERP a jejich klinické využití

Hodnocení funkce vyšších korových center má v porovnání s EEG a primárními senzory evokovanými potenciály dosud relativně malé klinické využití. Je to dáno obtížností vytvořit vhodnou stimulaci, která by vyvolala reakci s malou intra a interindividuální variabilitou. Dále je náročné vytvořit věkově závislé normy. Dlouhá doba stimulace pak zvyšuje riziko artefaktů (např. mrkání), které mohou ovlivnit výslednou křivku ERP.

Podle typu zvolené zrakové stimulace získáme výslednou křivku ERP (u „rare“ i „frequent“ podnětů), kde je přítomen primární komplex s latencí 140-220 ms, který odráží aktivitu struktur, kde dochází k mimovolnímu zpracování zrakového podnětu, s maximem v okcipitální oblasti (Potts, 2004). Vlivem kognitivní úlohy vzniká pozitivní vlna s latencí 350-400 ms (P300) s maximem v parietofrontální oblasti, která odráží dobu potřebnou k jejímu zpracování. Její hodnota závisí na obtížnosti úlohy a negativně koreluje s mentálními funkcemi. Amplituda P300 u „rare“ podnětů je většinou dvojnásobně větší ve srovnání s „frequent“ podněty (Polich and Herbst, 2000).

Podle dosavadních nálezů existuje celá řada biologických faktorů, které mají vliv na výslednou latenci a amplitudu P300. Jsou to věk (Veiga et al., 2004), pohlaví, typ osobnosti, tělesná teplota, cirkadiální rytmy, běžně používané drogy (kofein, nikotin, alkohol) (Polich and Kok, 1995).

3.3 Stručný přehled výsledků vyšetření VEPs v klinické praxi

3.3.1 Oftalmologie

V oftalmologické praxi se VEPs dají použít k objektivnímu stanovení zrakové ostrosti (Fagan and Yolton, 1985), které má význam především u dětí, mentálně postižených i u simulujících. Vyšetření VEPs může zjistit odchylky vízu s přesností 1,5 – 0,25 D. Zvláště vhodná je tato metoda při diagnostice dětské amblyopie (Kuba et al., 1983; Kubová et al., 1996a) a při sledování úspěšnosti jejich léčby, protože tuto zrakovou poruchu je zapotřebí zjistit a léčit ve věku, kdy se na výsledky klasické subjektivní metody zjišťování zrakové ostrosti pomocí optotypů nelze dost dobře spoléhat.

Nejvýznamnější oftalmologickou indikací k vyšetření VEPs je bezpochyby retrobulbární neuritida (Halliday et al., 1972; Peregrin et al., 1980; Tekavcic-Pompe et al., 2003), která se projevuje typickým prodloužením latencí a snížením amplitud při reverzační stimulaci, nebo jejich eventuálním úplným chyběním. VEPs jsou v tomto případě jedinou objektivní metodou, pomocí níž lze poruchu ve vedení optickým nervem diagnostikovat, a pomocí níž je možno sledovat jak časový průběh onemocnění, tak i úspěšnost terapie. Stejný typ postižení optiku může být i prvním příznakem roztroušené sklerózy (Frederiksen et al., 1991). VEPs se jeví jako vhodná metoda, k alespoň částečnému odlišení obou typů neuritid, neboť u pacientů s počínající RS bývá spolu s parvocelulárním systémem současně postižen i magnocelulární systém zrakové dráhy (52% patologických nálezů v našem souboru).

Z dalších očních chorob, u kterých byly popsány abnormální VEPs, je možno jmenovat např. atrofii optických nervů nejrůznější etiologie, retinopatie, retinitis pigmentosa a onemocnění makuly. Změny VEPs byly popsány i u nitrooční hypertenze a glaukomu, kde zejména v počátečních stádiích nemoci jsou postižena hlavně vlákna magnocelulárního systému zrakové dráhy (Kubová et al., 1997).

3.3.2 Neurologie

V neurologické praxi se VEPs používají k diagnostice patologických procesů a traumat, které se buď přímo týkají zrakové dráhy nebo korového zrakového centra, a nebo probíhají v jejich blízkosti.

Jednoznačně největší význam pro neurologickou praxi má však vyšetření VEPs u roztroušené sklerózy (RS). Demyelinizační ložiska vyvolávají poruchu až blok vedení v nervových vláknech (Ritchie et al., 1981), které se typicky projevují prodloužením latencí VEPs. Průkaz demyelinizačního procesu patří dosud k nejčastějším aplikacím evokovaných potenciálů, a to i přes zvyšující se dostupnost vyšetření MR, které nemusí vždy demyelinizační ložiska prokázat, a současné možnosti průkazu oligoklonálních imunoglobulinů v likvoru. Postižení se manifestuje výrazným prodloužením latencí, změnou tvaru (rozštěpem) některých vrcholů, až úplným vymizením reakce. Hodnoty latence evokovaných potenciálů se mohou v průběhu onemocnění měnit a dokazují jistou schopnost remyelinizace postižených nervů (Trapp et al., 1998).

Pomocí VEPs lze také poměrně dobře zachytit i změny ve funkci zrakové dráhy v důsledku prechiasmatického a chiasmatického útlaku (Van Lith et al., 1982; Staudacher et al., 1985) i při procesech, které postihují retrochiasmatickou část zrakové dráhy a okcipitální lalok mozku (Camacho et al., 1981; Hoepfner et al., 1984).

Abnormální VEPs byly dále popsány u Parkinsonismu, morbus Charcot-Marie-Tooth, u Friedrichovy ataxie, Alzheimerovy choroby, u ložiskové ischemie mozku a poranění mozku.

3.3.3 *Dyslexie*

I když etiologie dyslexie je nejednotná, jsou doklady o tom, že část dyslektiků má zřejmě poruchu magnocelulárního systému zrakové dráhy, který se podílí jednak na koordinaci očních pohybů při čtení a předpokládá se také, že jeho dysfunkce může způsobovat překryv částí textu z jednotlivých očních fixací při sakadických pohybech očí po čteném textu. U této části dyslektiků lze najít prodloužené latence VEPs při stimulaci pohybem (Kubová et al., 2000).

3.3.4 *Endogenní a exogenní intoxikace mozku*

V případě metabolických encefalopatií (hepatální, resp. porto-systémová nebo uremická) i v případě exogenních intoxikací jde o difúzní postižení mozku, které se může rozvíjet pomalu a nemusí být dlouho výrazně klinicky manifestní. Proto je velmi důležité, že elektrofyziologické nálezy mohou signalizovat, resp. objektivizovat poruchy funkce CNS ještě před fází ireverzibilních změn. Obecně lze říci, že projevem

funkčního selhávání mozku je zpomalování dominantní frekvence EEG a zvyšování pomalé aktivity EEG (v pásmech delta a theta) a také prodlužování latence všech typů evokovaných potenciálů. Protože však tyto změny jsou přítomny při různých poruchách CNS, jde o změny nespecifické a je nutné je interpretovat vždy v kontextu s anamnézou a klinickým nálezem. Nejčastěji bývají postiženy funkce nejvyšších kognitivních oblastí a relativně rezistentní na toxické vlivy jsou primární smyslová centra (Kuba et al., 1996). V některých případech však lze velmi časně prokázat selektivní vliv některých látek na senzickou dráhu (např. toxicita antimalarik nebo metylalkoholu na zrakový nerv).

3.3.5 Psychiatrická onemocnění

Změny v EEG nebo evokovaných potenciálů v souvislosti s psychickými poruchami jsou opět nespecifické a většinou nepříliš výrazné. V EEG se do určité míry projevuje základní typologie osobnosti z hlediska psychické stability či lability, která může ovlivnit obsah klidové alfa aktivity. Nejsou doklady o významné korelaci mezi parametry EEG a inteligencí (s výjimkou demence při korové atrofii). Do určité míry však byl prokázán vztah mezi amplitudou evokovaných potenciálů a aktivitou dopaminergního systému (např. u schizofreniků) (Butler et al., 2005).

Výrazný psychický útlum (v souvislosti s nějakým celkovým onemocněním spojeným se změnami vnitřního prostředí) se opět manifestuje prodloužením latencí evokovaných potenciálů a zpomalením EEG (Kuba et al., 1996).

Naděje jsou vkládány do popisu koherence EEG signálu (mapy koherencí), který může odhalit změny ve spolupráci jednotlivých oblastí mozku u některých psychiatrických poruch.

3.3.6 Změny kognitivních funkcí, demence

Rozvoj metodiky kognitivních evokovaných potenciálů (ERP) již dovoluje ověřovat změny kognitivních funkcí v rámci různých onemocnění (včetně psychiatrických), resp. v souvislosti s různými variantami demence. Je zde limitovaná možnost interindividuálního srovnávání, ale je možné posuzování individuálního vývoje kognitivních funkcí v čase. Testování kognitivních evokovaných potenciálů při různých

změnách vnitřního prostředí organismu nebo pod vlivem různých farmak přináší nové poznatky o možnostech ovlivnění kognitivních funkcí.

V případech, kdy je ovlivněna funkce celého mozku (mozková hypoxie, intoxikace, metabolické encefalopatie apod.) jsou obvykle patrné změny jak v EEG tak ve všech typech evokovaných potenciálů. Protože však latence evokovaných potenciálů mají menší variabilitu než parametry EEG, může být jejich senzitivita vyšší.

3.4 Stručná charakteristika neurologických onemocnění testovaných v disertační práci

3.4.1 Etiopatogeneze migrény

Podle mezinárodní klasifikace je migréna charakterizována atakami pulsující, převážně unilaterální bolesti hlavy trvající obvykle 4-72 hodin s nauzeou, případným zvracením, fotofobií a fonofobií (Classification and diagnostic criteria, 1988). Trpí jí 12% dospělé populace. První popis migrény byl nalezen již na jedné sumérské destičce 4-3 tisíce let před n.l.

Dosavadní teorie migrény:

1. vaskulární teorie

Velké arterie na bazi mozku, piální arterie a arterie kůže lebeční klenby jsou inervovány a reagují na autonomní nervové stimuly. Parenchymové arterie a terminální arterioly uvnitř mozkové tkáně nemají nervové zásobení a reagují jen na lokální metabolické požadavky mozkové tkáně.

Spazmus inervovaných cerebrálních arterií vyvolaný neurogenní stimulací stresem nebo jinými faktory vede ke snížení mozkového krevního průtoku. Ložisková ischemie vyvolává auru. V odpovědi na lokalizovanou anoxii a acidózu se neinervované parenchymové arterie dilatují, aby uspokojily metabolické požadavky mozkové tkáně. Lokální vazodilatace intraparenchymových cév a pokles v periferním odporu vyvolá lokální dilataci ipsilaterálních inervovaných intrakraniálních a extrakraniálních arterií. Výsledkem je bolestivá fáze migrény (Diamond and Medina, 1981).

2. destičková teorie

Podle ní se ve fázi aury tvoří destičkové agregáty, z destiček se uvolňuje serotonin způsobující vazokonstrikci. Destičkovou agregací vyvolávají adrenalin, noradrenalin a

kyselina arachidonová což jsou substance stoupající v plazmě při stresu, který je jedním z častých provokačních faktorů migrény. Dalším provokačním faktorem je potrava s vysokým obsahem tyraminu, který uvolňuje serotonin z krevních destiček (Hanington, 1978).

Důležitým faktorem jsou i změny v aktivitě enzymu monoaminoxidázy (MAO), která odbourává vazoaktivní amíny uplatňující se u migrény (adrenalin, noradrenalin, serotonin, tyramin a fenylethylamin). Aktivita MAO je u migreniků snížena. U žen aktivita MAO dosahuje maxima kolem ovulace a klesá za 5–11 dnů, což může vysvětlovat vysokou frekvenci atak před menstruací.

Serotonin proniká perivaskulárně, kde spolu s dalšími humorálními faktory senzibilizuje bolestivé receptory a produkuje sterilní perivaskulární zánět. Pokles hladiny serotoninu a senzibilizace bolestivých receptorů jsou odpovědné za bolestivou vazodilataci a tedy za fázi bolesti hlavy (Diamond and Medina, 1981).

Úloha serotoninu v patogenezi migrény není zdaleka dořešena. Například intravenózně podaný 5-HT potlačuje bolest hlavy při atace migrény, což z hlediska klasické destičkové teorie vyvolává těžkosti v interpretaci tohoto pozorování.

Z hlediska migrény jsou důležité 5-HT₁ a 5-HT₂ mozkové receptory. Vzhledem k jejich lokalizaci (jádra raphe ve kmeni a substantia gelatinosa) jde o struktury funkčně spjaté s endogenním kontrolním systémem pro bolest, který moduluje percepci bolesti z kraniálních cév. 5-HT₁ receptor zprostředkovává kontrakci mozkových cév. 5-HT₂ receptory zprostředkovávají mimo jiné agregaci krevních destiček a zvýšenou kapilární permeabilitu (Humphrey et al., 1991; Lance, 1991).

Přesnou úlohu serotoninu v patogenezi migrény tedy doposud neznáme. Je však zřejmé, že jeho význam bude komplexnější, než jak to předpokládá klasická destičková teorie.

3. neurogení teorie

Předpokládá, že primární příčinou paroxysmálních projevů je porucha mozkového parenchymu (Olesen et al., 1981; Olesen, 1987). Jde o fenomen šířící se hypoperfuzí (spreading hypoperfusion) začínající vždy v zadní části mozku, která se postupně šíří vlnovitě dopředu, zcela nezávisle na oblastech zásobování velkými arteriemi. Hypoperfuzí je omezena jen na oblast kůry (Lauritzen and Olesen, 1984; Hopkins, 1988).

Při vzniku bolesti hlavy a v průběhu její časné fáze je místní průtok snížen.

Jde o přizpůsobení aktuálního krevního průtoku k dočasné nečinnosti deprimovaných neuronů. Bolesti hlavy tedy začínají ve fázi hypoperfuze a nikoliv hyperperfuze. V průběhu fáze bolesti hlavy se mozkový krevní průtok postupně normalizuje a pak se teprve vyvíjí hyperémie bez zjevných změn bolesti hlavy. Cerebrální vazodilatace, která se vyvíjí až po vzniku bolesti hlavy, tedy nemůže být primární příčinou, ale je sekundárním fenoménem (Olesen and Edvinsson, 1991; Olesen, 1992).

Výsledky studií PET naznačují, že šíření poklesu krevního průtoku po mozkové kůře je sekundární k pokleslé neuronální funkci (metabolická deprese CBF). Soudí se, že šířící se hypoperfuze je epifenoménem tzv. Leaovy korové šířící se deprese spontánní elektrické aktivity (Leao, 1944; Bureš et al., 1988). Deprese začíná na okcipitálním pólu a šíří se dopředu na laterální, mediální a ventrální stranu mozku. Na předním okraji vlny vzniká tranzitorní porucha iontové a metabolické rovnováhy, která spustí změny krevního průtoku a ložiskové symptomy. Vlivem korové šířící se deprese klesne korový krevní průtok o 20-30% zpravidla na 2–6 hodin. Krevní průtok v oblastech nepostížených korovou šířící se depresí zůstává naprosto normální. Korová šířící se deprese se nejčastěji zastaví u centrálního sulku, často ho však ani nedosáhne. Podstata tohoto jevu není dosud objasněna. Jedná se o koncentrickou vlnu depolarizace propagující se po mozkové kůře rychlostí 5×10^{-5} ms⁻¹, která je provázena depresí spontánní elektrické aktivity s hypoperfuzí.

Vnímání bolesti zprostředkuje tzv. trigeminovaskulární systém (Moskowitz, 1984; Welch, 1987). Jde o nervová spojení mezi trigeminovými ganglii a mozkovými cévami, piálními a arachnoidálními strukturami. Trigeminovaskulární neurony obsahují substanci P a další neurotransmitery. Při depolarizaci vláken trigeminovaskulárního systému se uvolňuje substance P z nervových zakončení do stěny cerebrálních cév, jednak tato vlákna přenášejí současně nociceptivní signály do CNS. Substance P potencuje mechanismy bolesti tím, že zvyšuje cévní permeabilitu s extravazací plazmatických proteinů, degranuluje mastocyty s následným uvolněním histaminu, serotoninu a dopaminu a stimuluje syntézu prostaglandinů. Tyto látky obklopují arterie bolestivým sterilním zánětem (Moskowitz, 1984; Welch, 1987; Olesen, 1992).

Vlna šířící se depresí spontánní elektrické aktivity po mozkové kůře je provázena velkým vzestupem v extracelulární koncentraci kálie. Toto zvýšení je dostatečně velké,

aby bylo schopno depolarizovat trigeminová nervová vlákna obklopující piální arterie. Toto může být mechanismus spojující auru s bolestivou fází migrény (Moskowitz, 1984; Welch, 1987).

Co způsobuje vznik korové šířící se deprese spontánní elektrické aktivity u migreniků, není známo. Tento iniciální děj se snaží vysvětlit zastánce neurogenní teorie K. M. A. Welch ve svém sjednoceném modelu migrény (Welch, 1987).

4. sjednocený model migrény podle Welche

V této verzi hraje roli tzv. Cannonův obranný mozkový systém, řídící emoční a viscerální odpověď organismu na stresující situaci. Je tvořen 3 hlavními dráhami vycházejícími z orbitofrontální kůry. Existuje hypotéza, že provokační činitelé migrény působí na neuronální dráhy z orbitofrontální kůry mozkového kmene. Vyvolávají pomalé změny membránového potenciálu ve frontálním kortexu, vznikají tzv. ERSP (event-related slow potentials), které zvyšují frekvenci neuronálních výbojů a mohou aktivovat dráhu z orbitofrontální kůry. Mechanismus vzniku ERSP je noradrenergní.

Podle této teorie hrají destičky sekundární úlohu v patogenezi migrény. Šířící se hypoperfuze vyvolává akumulaci destiček v oblastech s nízkým průtokem, která je potencována preexistující destičkovou hyperagregabilitou. Zvýšená agregace destiček a uvolňování serotoninu pak může způsobit pokles cévního průtoku až na ischemickou úroveň a vyvolat ložiskovou neurologickou symptomatologii.

Welch uvádí, že u jednoho migrenika se mohou v některém období přirozené historie nemoci vyskytnout záchvaty s aurou, bez aury či aura bez bolesti hlavy. To je argument naznačující, že nejde o rozdílné choroby.

Olesen naopak poukazuje na rozdílné nálezy při studiích CBF, tj. přítomnost šířící se hypoperfuze po mozkové kůře u migrény s aurou a většinou normální CBF u běžné migrény. Avšak na rozdíl od studií s krevním průtokem se při vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) objevil pokles regionálního metabolického obratu pro glukózu jak u migrény s aurou, tak bez aury (Sachs et al., 1986).

Mnohé otázky etiopatogeneze migrény zůstávají tedy doposud nevyřešeny. Výše uvedené etiologické principy se prolínají a vzájemně podmiňují. V běžné životní situaci jsou příčinné složky bolestivé ataky tak jemné, že se dosud nepodařilo je vystopovat.

Jde nejspíš o dysregulaci cyklických rytmů hormonálních, spánkových, metabolických a jejich vazba na předchozí psychický a tělesný výkon.

S vysokou pravděpodobností lze nacházet spouštěcí mechanismus v dysregulaci vztahů mezencefalo-diencefalických. V retikulární formaci kmene se poruší vzájemná souhra v regulaci vigily, transmitterové rovnováhy a vazomotorické regulace. Jde o aktivitu ascendentního retikulárního aktivačního systému s vazbou na limbický systém a transmitterovou souhru serotoninu s adrenergními katecholaminy, prostaglandiny a dalšími transmitery. Pohyb serotoninu se jeví jako primární.

Migréna se častěji vyskytuje u žen (až 6:1). U mnoha žen jsou ataky migrény spojeny s určitými fázemi jejich reprodukčního života. U 2/3 migreniček se ataky dostavují s vazbou na menstruační cyklus (obvykle těsně před menstruací nebo v jejím průběhu). Zlepšení během těhotenství bylo pozorováno u 90% žen s migrénou bez aury a úplné vymizení záchvatů v 78%. Tyto záchvaty se typicky objevily znovu v období laktace. Ataky migrény s aurou přicházejí také v průběhu těhotenství (Nattero, 1982; Lundberg, 1986; 1991).

Vztah mezi migrénou a menopauzou je méně zřejmý (Lundberg, 1991).

Exogenní pohlavní steroidy mohou naopak provokovat migrénu nebo jí zabránit. Estrogeny a progesteron mají přímé systémové účinky na neurony CNS, mají podstatný vliv na rovnováhu vody a elektrolytů v organismu a na opioidní receptorové mechanismy. Estrogeny mohou uplatňovat svůj vliv na modulaci sympatické kontroly kraniálních cév. Gestageny mohou příznivě působit potlačením přirozené hormonální cyklicity (Lundberg, 1991).

3.4.2 Charakteristiky onemocnění roztroušenou sklerózou

Roztroušená skleróza (RS) je orgánově specifické autoimunitní onemocnění, u kterého je imunitní odpověď namířená proti myelinovým antigenům. V etiologii RS se uplatňují jak genetické, tak zevní faktory (rasa, geografický gradient, stres, virové infekty) (Buc, 1996; Ragheb and Lisak, 1993).

Průběh onemocnění vykazuje velkou interindividuální variabilitu. Objevuje se u mladých dospělých a postihuje dvakrát více ženy. U většiny pacientů začíná ve formě relaps-remitující, ale můžeme pozorovat i průběh primárně progresivní.

Některé studie uvádějí, že část pacientů (10-30%) nemá výrazné obtíže ani po 20 letech od první ataky (Weinschenker et al., 1989).

Diagnostická kritéria pro stanovení definitivní RS v současné době zahrnují jak klinické tak paraklinická vyšetření. Z paraklinických testů je využíváno vyšetření likvoru, magnetickou rezonancí (MR) a evokovaných potenciálů (EP) (McDonald et al., 2001). Převažuje názor, že nejcitlivějším testem pro detekci lézí bílé hmoty je MR (Gilmore et al., 1989; Filippini et al., 1994; Miller et al., 1998). Diagnóza roztroušené sklerózy je založena na přítomnosti lézí v CNS a jejich diseminaci v čase a prostoru. MR je považována za nejvíce senzitivní metodu pro detekce klinicky němých plaků. Velkou výhodou doporučených diagnostických kritérií je, že časná diagnóza RS může být učiněna, když MR scan provedený 3 měsíce po klinicky izolované atace prokáže novou lézi. Doporučená kritéria také definují charakteristiku lézí zvýšeně pravděpodobnou jako RS – zahrnuje počet lézí (9 a více), lokalizaci (v okolí mozkových komor, juxtakortikální, infratentoriální nebo spinální) a zvýraznění lézí při použití kontrastního média. Léze RS jsou hyperintenzní ložiska, převážně v bílé hmotě mozkové, nebo v páteři. Ukazují strukturální patologii v oblastech, které jsou těžko dostupné pro CT, jako fossa posterior, kraniocervikální junkce nebo krční páteř. MR je patologická téměř u všech pacientů s klinicky definitivní RS.

Nález oligoklonálních pruhů IgG v likvoru informuje o zánětlivých a imunologických změnách (Bednařík et al., 1992). Nicméně, vzestup CSF IgG indexu a přítomnost proužků není specifický pro RS, a proto z nich nelze stanovit diagnózu. Jsou důležité pro diferenciální diagnostiku infekčních nebo neoplastických stavů, které mohou RS napodobit (Cole et al., 1998).

Senzorické EP (zrakové, sluchové a somatosenzorické) mohou být užitečné pro zjištění subklinických lézí v senzorické dráze, nebo pro objektivizaci suspektní léze na základě subjektivních obtíží. Zrakové EP jsou nejužitečnější, protože mohou prokázat lézi optiku, která nemusí být vidět na MR (Chiappa, 1984). Vyšetření EP je nicméně metodou, která je méně senzitivní a specifická, než magnetická rezonance (Beer et al., 1995; Comi et al., 1999; Gronseth and Ashman, 2000), a proto bývá z důvodu zlepšující se dostupností MR některými kliniky opomíjena.

Žádný z testů není zcela spolehlivý v identifikaci RS a pestrost příznaků může napodobit řadu onemocnění (CNS infekce - neuroborelióza, syfilis, HIV; zánětové stavy CNS - sarkoidóza, SLE, Sjögrenův sy; mikrovaskulární onemocnění CNS - z hypertenze, diabetu mellitu, vaskulitidy; genetické poruchy - leukodystrofie, hereditární myelopatie; a jiná postižení mozku a míchy - tumor, herniace disku; deficiencie vitamínu B12), a proto diagnóza závisí na klinickém obraze podpořeném dalšími vyšetřeními.

3.4.3 Patogeneze roztroušené sklerózy

Roztroušená skleróza je chronické zánětové neurologické onemocnění, které je charakterizované infiltrací leukocytů do CNS, lokální destrukcí myelinových obalů nervových vláken a postupnou ztrátou oligodendrocytů a axonů. Charakteristickým rysem RS je tvorba plaků. Plak je definován jako oblast v nervové tkáni, ve které dochází k demyelinizaci bílé hmoty. Demyelinizace je prakticky vždy provázena zánětovou reakcí (Krejsek and Kopecký, 2004).

Většina případů je soustředěna v severozápadní Evropě, severních oblastech USA, Kanadě a jižní Austrálii. Česká republika patří do oblastí s vysokou prevalencí RS. Výskyt nemoci vykazuje severojižní gradient, ubývá ho se snižující se zeměpisnou šířkou. V patogenezi onemocnění se budou vedle sebe promítat genetické dispozice a environmentální faktory. Přestěhuje-li se člověk do oblastí s vysokou prevalencí roztroušené sklerózy před dosažením 15 let věku, projeví se u něho riziko rozvoje RS srovnatelné s danou oblastí (Noseworthy et al., 2000; Havrdová and Horáková, 2004).

Roztroušená skleróza patří mezi autoimunitní imunopatologické nemoci, jejichž patogeneze je poměrně dobře prozkoumána. Podle klasické koncepce fungování imunitního systému je za vznik a rozvoj autoimunitní imunopatologické reakce zodpovědné narušení principu tolerance vlastního. Podle této koncepce sehrávají ústřední úlohu v udržení tolerance vlastního T lymfocyty. Fyziologický repertoár T lymfocytů zahrnuje nízkoafinní autoreaktivní klonů. Ke své aktivaci a následné klonální expanzi potřebují 2 signály (1. zprostředkovaný TcR, 2. kontext rozpoznání). Po identifikaci nebezpečných vzorů dochází k tvorbě prozánětlivých cytokinů (TNF α , IL-1, IL-6) a zvýšené expresi molekul HLA II. i I. třídy (Al-Omaishi et al., 1999).

Při porovnání přítomnosti autoreaktivních T lymfocytů u nemocných s roztroušenou sklerózou a zdravých osob byla nalezena prakticky totožná frekvence výskytu autoreaktivních T lymfocytů reagujících s autoantigeny CNS. K zánětové reakci může dojít pouze za určitých okolností, kdy je autoreaktivním T lymfocytům v CNS poskytnut kontext rozpoznávání. Těmito okolnostmi jsou velmi pravděpodobně infekční procesy, které postihují CNS, především virové (Martin et al., 1998).

Terčem imunopatologické reaktivity jsou součástí obalů axonů. Myelinové obaly nervových vláken jsou produkovány oligodendrocyty. Myelin je rozšířenou membránou oligodendrocytů, která mnohonásobně obaluje axon. Jeden oligodendrocyt poskytne myelinizaci zhruba 50 segmentům určitého axonu. Prostory mezi vrstvami myelinu jsou extracelulární.

Na extracelulární straně myelinové vrstvy je lokalizován MAG (Myelin-Associated Glycoprotein), jeden z terčů, na cytoplazmatické straně myelinové vrstvy se nachází MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein) a hlavní terč autoimunitní imunopatologické reaktivity myelinový bazický protein (MBP). Poslední z terčů, PLP (Proteo Lipid Peptide), je transmembránový protein.

U myelinového bazického proteinu, pokládaného za nejdůležitější autoantigen v patogenezi RS, jsou prokázány shody v aminokyselinových sekvencích na pozicích 84-101 tohoto proteinu se sekvencemi hemaglutininu viru chřipky, dřevňovým proteinem adenovirů, polymerázou HBV, proteiny viru spalniček, HSV a EBV (Krejsek and Kopecký, 2004).

V úvodu je autoimunitní imunopatologická reaktivita namířená proti MBP. Postupně se rozšiřuje i vůči MAG a MOG, PLP. Po prolomení tolerance vlastních struktur zahrnuje další a další terče a nakonec se manifestuje jako klinicky zřetelné poškození (Antel and Owens, 1999; Hafler and Werner, 1995; Steinman, 1996).

Třebaže je roztroušená skleróza považována za onemocnění, ve kterém dominantní úlohu sehrává buňkami zprostředkovaná imunitní reaktivita, nelze pomíjet ani podíl humorálních složek imunity na poškozující zánětové reakci. U nemocných s RS dochází velmi pravděpodobně k intratekální produkci protilátek. Na zvýšené hladině imunoglobulinů v likvoru nemocných s RS se největší měrou podílejí protilátky v třídě IgG. Imunoelektroforetickou analýzou vzorku likvoru lze u nemocných s roztroušenou

sklerózou nalézt tzv. oligoklonální proužky. Tyto proužky jsou považovány za důkaz oligoklonální expanze B lymfocytů, které se nacházejí přímo v CNS (O'Connor et al., 2001).

Oligoklonální proužky v likvoru je možno nalézt u více než 90% nemocných. Protilátky přítomné v likvoru byly intenzivně studovány, aby byla určena jejich specificita. Jsou namířeny proti mnohým virovým agens (virus Epstein-Barrové, CMV, HSV a VZV). Jsou mezi nimi i protilátky proti antigenním strukturám Haemophilus influenzae, Streptococcus pyogenes a dalším. Vždy je však možné prokázat, že specifické protilátky proti mikrobiálním agens tvoří pouze minoritní frakci imunoglobulinů v likvoru nemocných s RS (Krejsek and Kopecký, 2004).

Část protilátek má svoji specifitu zaměřenou proti rozmanitým autoantigenům, které mají původ v CNS. Přítomnost autoprottilátek proti MBP je prakticky pravidlem.

Podstatnou úlohu v patogenezi roztroušené sklerózy sehrávají procesy apoptózy. Deregulace apoptózy, která je fyziologickou součástí ontogenetického vývoje nervových tkání, významně přispívá k patogenetickým procesům (Sharief, 2000; Yuant and Yankner, 2000).

Dalším faktorem je glutamát, jehož zdrojem v místě zánětu jsou zejména T lymfocyty. Glutamát se váže na své receptory na povrchu oligodendrocytů a neuronů. Abnormální metabolismus glutamátu je považován za příčinu poškození uvedených buněčných elementů.

Poškozující faktory v mozkové lézi narušují nejen myelinové obaly nervových vláken, ale jsou odpovědny za jejich konečné přerušování a ztrátu. Axonální ztráta je ireverzibilní proces. V chronických placích lze prokázat ztrátu 50-80% axonů. Mechanismus axonálního poškození je neznámý (Wingerchuk et al., 2001).

3.4.4 Charakteristiky onemocnění lymskou boreliózou

Lymská borelióza (L.b.) je jako patogenetická jednotka známa více než 25 let.

Klinické projevy boreliózy vyvolává bakterie, spirochéta *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* a *Borrelia afzelii*. Známa je zvýšená afinita *Borrelie garinii* k nervovému systému (Kahl et al., 1995). Rozdíly ve výskytu jednotlivých genotypů

jsou značné i v blízkých regionech, což může vést k rozdílným zkušenostem se spektrem klinických projevů lymfské boreliózy (Peter et al., 1995).

Klinický obraz dělíme do tří stádií. V prvním a druhém je symptomatologie dána přímým působením etiologického agens na makroorganismus, ve třetím přistupují vlivy imunopatologické. Lymfská borelióza může postihnout řadu orgánů ve formě lokalizované či diseminované. Stanovení všech možných klinických projevů onemocnění a jejich kombinací není jednoduché, neboť patogenní borelie jsou schopny vyvolat multiorgánové postižení s různě vyjádřenou intenzitou postižení jednotlivých orgánů při současné polymorfности projevů jejich postižení (Stanek and Strle, 2003).

Lymfská borelióza postihuje kůži, kardiovaskulární systém, pohybový aparát a nervový systém.

Projevy akutní neuroboreliózy jsou široké. Výjimečné nejsou motorické a senzitivní radikuloneuritidy s multifokálním postižením, meningoencefalitidy, mononeuritis multiplex, myelitida, pseudotumor cerebri, retrobulbární neuritida, nebo postižení n. statoacusticus. Přítomny mohou být projevy psychické alterace, pseudoneurastenie, amentně delirantní stavy, nepřiměřená únava a myasteniformní projevy. U některých pacientů se neuroborelióza vyvíjí do obrazu, který silně připomíná demyelinizační onemocnění typu roztroušené sklerózy (Bojar, 1996). Akutní neuroborelióza má mít dobrou prognózu, ale dle některých autorů může mít reziduální neurologické symptomy v následujících 5 letech až 25% nemocných (Berglund et al., 2002).

Pro chronickou neuroboreliózu by měly svědčit klinické projevy postižení nervového systému, zánětové změny v mozkomíšním moku trvající více než 9, dle jiných více než 12 měsíců a průkaz intratekální tvorby specifických protilátek nebo průkaz původce kultivací, či častěji pomocí PCR (Honegr and Dostál, 2004). Chronické meningoencefalitidy a radikulitidy mohou napodobovat roztroušenou sklerózu i atroficko-degenerativní onemocnění, mohou být příčinou poruchy kognitivních funkcí, pseudoneurastenického ladění, poruchy koncentrace a vybavování, subdeprese, či postupující demence (Tager et al., 2001). Dále mohou být přítomny projevy chronické axonální polyneuropatie a asymetrické polyneuritidy. Postižení může být v čase stabilizované nebo progredující. V souvislosti s chronickými formami boreliózy je třeba zmínit postboreliový syndrom (post-Lyme syndrom). Ten je některými autory

považován za následek prodělané boreliózy, ale není přesně definován (Weinstein and Britchkov, 2002). Mají být přítomny únava, cefalgie, artralgie, poruchy paměti, kognitivní dysfunkce a další nespecifické projevy při současné absenci borelií v organismu. Odlišení od chronické boreliózy je obtížné. Podobně obtížné je rozpoznání chronické neuroboreliózy od chronického únavového syndromu nebo fibromyalgického syndromu (Donta, 2002).

Vyšetření zrakových evokovaných potenciálů (VEPs) testuje funkci optiku, a proto je práce zaměřena pouze na pacienty trpící postižením CNS při borelióze.

Postižení zrakového systému boreliózou bylo poprvé popsáno Steerem a kol. Různé struktury oka a zrakový nerv bývají sice postiženy u pacientů s lymfskou boreliózou, ale ne pravidelně. Neuritis retrobulbaris či intraokularis vzniklá v souvislosti s lymfskou boreliózou byla popsána řadou autorů, nicméně rutinní diagnostika při neuritidě se nedoporučuje, pokud diagnóze lymfské boreliózy nenasvědčují jiné klinické známky.

Ostatní hlavové nervy bývají postiženy častěji než optikus (III, V, VI, VII) (Lesser, 1995).

V osmdesátých letech dvacátého století byly v USA a Evropě vypracovány definice onemocnění (case definition), které měly umožnit sledovat výskyt jednotlivých forem onemocnění a být pomocí pro stanovení diagnózy širší lékařskou veřejností (LYME BORRELIOSIS: clinical case definitions for Lyme borreliosis, 1996; Case Definition for Public Health Surveillance, 1990; Steere, 2001).

Diagnostika neuroboreliózy je vždy založena v první řadě na klinickém obraze. Laboratorní testy zahrnují kromě sérologie, vyšetření likvoru (leukocyty, PCR, elektronová mikroskopie, intratekální tvorba specifických protilátek a specifické oligoklonální proužky) (Kaiser, 1998). Z paraklinických vyšetření je na prvním místě magnetická rezonance (Halperin et al., 1989). VEPs se při diagnostice L.b. nepoužívají. K testování pacientů s neuroboreliózou rozšířenou sadou VEPs nás přivedl shodný nález u několika z nich, který vykazoval izolované postižení magnoceleulárního systému zrakové dráhy.

3.4.5 Patogeneze infekcí patogenními boreliemi

Lymfská borelióza je infekční onemocnění bakteriální etiologie. V 2. pol. 70tých let se podařilo dát do vzájemných souvislostí nálezy klinické, epidemiologické a bakteriologické tak, aby mohl být v roce 1981 definitivně popsán původce, do té doby neznámé bakteriální nákazy, lymfské boreliózy. Původce infekce – *Borrelia burgdorferi* je bičíkatá spirocheta z řádu Spirochaetales, mikroaerofilní, gramnegativní bakterie.

Patogenní spirochety jsou přenášeny především klíšťaty, ale i jiným krev sajícím hmyzem, např. muchničkami. U části osob se na kůži v místě vstupu infekce vytváří po několika týdnech dobře odlišitelné projevy erythema chronicum migrans, které je považováno za primární stádium infekce. Po několika týdnech až měsících dojde u osob, které nebyly schopny eliminovat infekci, k manifestaci druhého stádia chronického multisystémového zánětového onemocnění, postihujícího klouby, srdce a nervový systém. Konečně, s dlouhým časovým odstupem obvykle řady roků, se u některých osob projeví acrodermatitis chronica atrophicans jako známka posledního terciálního stádia onemocnění (Krejsek and Kopecký, 2004).

Není dosud bezpečně určeno, které faktory, jak ze strany patogenních borelií, tak ze strany hostitele, určují výsledek interakce mezi hostitelem a patogenními boreliemi. Je prokázáno, že k projevům patologie je zapotřebí dlouhodobé perzistence borelií. Je velmi pravděpodobné, že převažující podíl na klinické manifestaci onemocnění má nepřiměřená a špatně regulovaná obranná zánětová reakce hostitele, která je mimo jiné podmíněna i genetickou dispozicí.

Rozmanitost klinických projevů u lymfské boreliózy lze vysvětlit skutečností, že tato spirochetální infekce, která je zřejmě silně rozšířená ve střední a severozápadní Evropě a na východním pobřeží USA, je způsobena několika rozdílnými bakteriálními druhy, či tzv., genospecies. Zatímco v USA je lymfská borelióza způsobena prakticky výlučně *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, na evropském kontinentu se tato genospecies prakticky nevyskytuje. Převažují zde borelie z tzv. komplexu *Borrelia burgdorferi sensu lato*, kam zahrnujeme i původce lidského onemocnění *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii* a několik dalších druhů s nejasným patogenetickým významem.

V patogenetickém působení borelií sehrávají klíčovou úlohu lipoproteiny. Většina z nich je lokalizována ve vnější membráně bakterie a vchází tak do bezprostředních

interakcí s povrchy hostitelských buněk i buněk imunitního systému. Nejvíce informací je známo o tzv. proteinech vnější membrány OspA a OspC (Outer surface proteins) (Morrison et al., 1997; Schwan and Piesman, 2000).

Vzájemný vztah mezi patogenními boreliemi a člověkem není zatím dobře poznán. Jak již bylo řečeno, u osob které nejsou schopny eliminovat patogenní borelie, dochází k rozvoji multiorgánového zánětového onemocnění, kde patogenní borelie jsou chápány spíše pouze jako spouštěč sledu deregulovaných obranných reakcí, které nakonec vedou k destrukci tkání a poškození funkce orgánů hostitele (Sigal, 1998).

Lipoproteiny vnější membrány *B. burgdorferi* aktivují makrofágy, endotelové buňky, neutrofilů a B lymfocyty. Bakteriální lipoproteiny reagují s řadou buněčných receptorů pro “nebezpečné vzory” patogenních mikroorganismů. V hostitelských buňkách dochází k aktivaci transkripčního faktoru NF- κ B a následnému zesílení produkce prozánětlivých cytokinů. Produkce cytokinů není patogenními boreliemi indukována pouze v buňkách monocyto-makrofágové linie, ale také ve fibroblastech i endotelových a žírných buňkách. Klíčové regulační postavení v imunitě proti patogenním boreliím zaujímá, podle současných názorů, imunoregulační působení subsetů TH1 a TH2 T lymfocytů, které je v nemalé míře determinováno individuálními genetickými dispozicemi a předchozím nastavením individuální imunologické reaktivity (Hirschfeld et al., 1999).

Podle dnešních hypotéz je žádoucí, aby došlo ke zvýšené aktivitě subsetu TH2 T lymfocytů, které vede k časně a dostatečné produkci specifických protilátek, schopných zajistit eliminaci patogenních borelií. Zesílená aktivita subsetu TH1 T lymfocytů, určená produkcí INF γ , odpovědná za mohutnou buňkami zprostředkovanou cytotoxickou reaktivitu, sama o sobě nevede k eliminaci patogenních borelií. Naopak, v zánětu který je určován regulačním působením cytokinů subsetu TH1 převládají poškozující složky, které jsou odpovědné za většinu poškození buněk a tkání hostitele.

Na poškození tkání a orgánů hostitele se podílejí i zkříženě reagující protilátky.

V patogenezi neuroboreliózy se uplatňují lipoproteiny borelií indukující TNF- α produkci v astrocytech, která působí apoptózu astrocytů a IL-6 zvyšuje proliferaci v astrocytech, jako odpověď na bakteriální lipoprotein (Ramesh et al., 2003).

Boreliové antigeny byly například lokalizovány v depozitech beta-amyloidu u pacientů s Alzheimerovou chorobou. Borelie, stejně jako *Treponema pallidum*, může být podkladem demence, kortikální atrofie a amyloidových depozit (Miklossy et al., 2004). V patogenezi neuroboreliózy se dále uplatňuje např. zkřížená reakce antiboreliových IgM protilátek s antigeny lidské nervové tkáně, a též protilátky proti flagelinu *B. burgdorferi* zkříženě reagují s bílkovinami CNS. Byly prokázány autoprottilátky proti gangliosidům.

Detekce protilátek proti bazickému myelinovému proteinu (MBP) u pacientů s chronickou neuroboreliózou potvrzuje autoimunitní imunopatologický původ postižení CNS při neuroborelióze (Ryšková et al., 2002).

Lze shrnout, že patogenní borelie, které jsou původcem lymfské boreliózy, jsou příkladem bakteriálních infekčních agens, která indukují přirozenou i specifickou imunitu hostitele. Účinnost imunitní odpovědi je výrazně modulována působením tlumivých faktorů, lokálně uvolňovaných při přenosu patogenních borelií z krev sajících členovců. K modulaci přispívá i značná proměnlivost biologických vlastností patogenních borelií při přechodu ze studenokrevných organismů na člověka. Nejsou-li patogenní borelie včas eliminovány, mají tendenci perzistovat a imunitní odpověď, která je tímto v hostiteli vzbuzena, je odpovědná za převážnou většinu poškození, která se nakonec manifestují jako onemocnění (Krejsek and Kopecký, 2004).

Dokonce byla vyslovena hypotéza, že ve tkáních nemusí perzistovat celé buňky patogenních borelií. Podle této hypotézy v lidských buňkách přetrvává pouze část genetické informace patogenních borelií v podobě plazmidů.

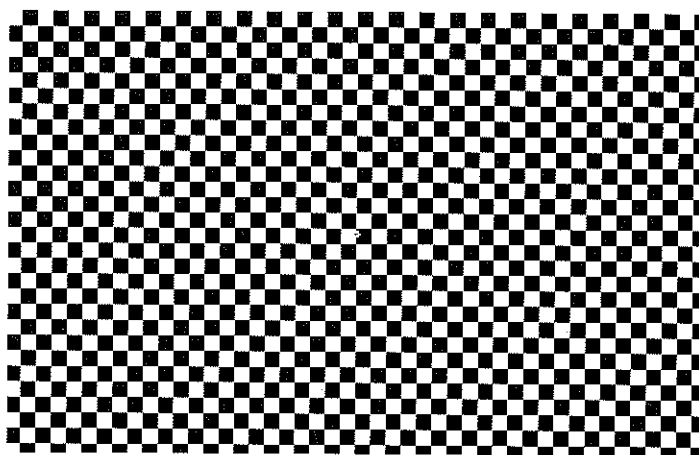
Bakteriální genetická informace je překládána buňkami hostitele za vzniku bakteriálních antigenů, které jsou následně terčem pro poškozující záněť (Fraser et al., 1997).

4. Metodika snímání VEPs použitá v provedených studiích naší laboratoře

4.1 Využité typy VEPs

4.1.1 Reverzační stimulace (R-VEP)

K aktivaci parvocelulárního/ventrálního proudu se standardně používá reverzace struktury, která je tvořena záměnou černých a bílých čtverců šachovnice (pattern-reversal).



Obr. 2. Ukázka podnětu pro vyvolání R-VEP, reverzace šachovnice

Při reverzační stimulaci jsou VEPs výsledkem náhlé změny v rozložení kontrastu černých a bílých ploch (prostorová frekvence struktury 0,75 c/deg, kontrast 96% podle Michelsona, frekvence 2 reverzace/s). Ve studii byla použita velikost čtverců 40'.

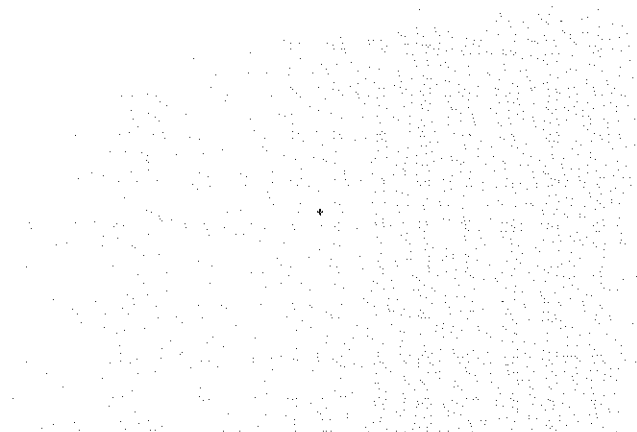
Tyto VEPs se v současné době nejvíce využívají v klinické praxi a to proto, že mají poměrně jednoduchý tvar a oproti ostatním typům VEPs vykazují menší intra- i interindividuální variabilitu (Halliday et al., 1972).

4.1.2 Stimulace pohybem (M-VEP)

Tato stimulace selektivně aktivuje magnocelulární/dorsální proud zrakové dráhy. Nejvýznamnější je reakce na začátek pohybu (motion-onset). Jde o méně používanou stimulaci s nejednotnou metodikou.

Při zrakové stimulaci pohybem lze použít:

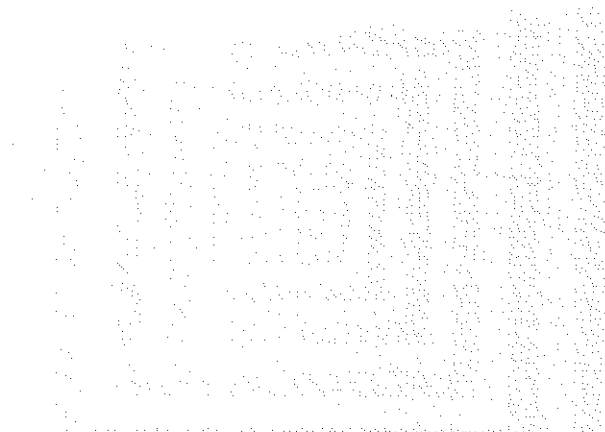
1. translační pohyb ($v = 10 \text{ deg/s}$) izolovaných nízkokontrastních čtverců ($c = 10\%$), úhlová velikost $40'$ (vzdálenost čtverců ve vertikální i horizontální rovině $120'$), perioda opakování $160'$.



Obr. 3. Ukázka podnětu pro vyvolání M-VEP, translační pohyb

Pro tento typ pohybu byl s ohledem na možnou adaptaci směrově specifických neuronů zvolen pseudonáhodný směr (Kuba and Kubová, 1992), nebo

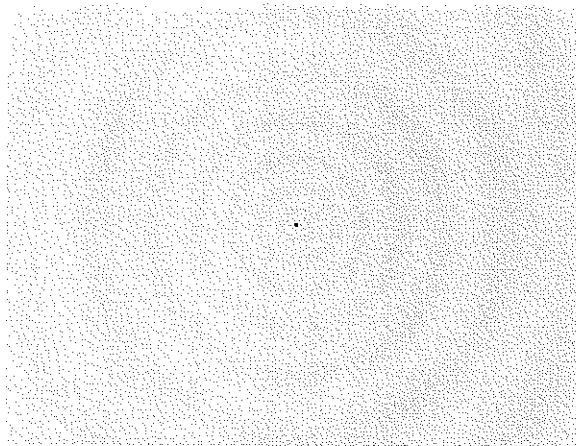
2. A centrifugální pohyb koncentrické struktury se snižující se prostorovou frekvencí směrem do periferie ($1-0,2 \text{ c/deg}$) a zvyšující se rychlostí pohybu stejným směrem ($10-23 \text{ deg/s}$), respektující přibližně velikost recepčních polí sítnice a její rozdílnou citlivost na různé rychlosti pohybu v centru a periférii.



Obr. 4. Ukázka podnětu pro vyvolání M-VEP, centrifugální pohyb

Tento “expanzivní” pohyb vyvolává větší amplitudu motion-onset VEPs vzhledem k jeho uvedeným vlastnostem a také v souvislosti s paralelní aktivací většího počtu směrově specifických neuronů (expanze struktury představuje současný pohyb mnoha směry).

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

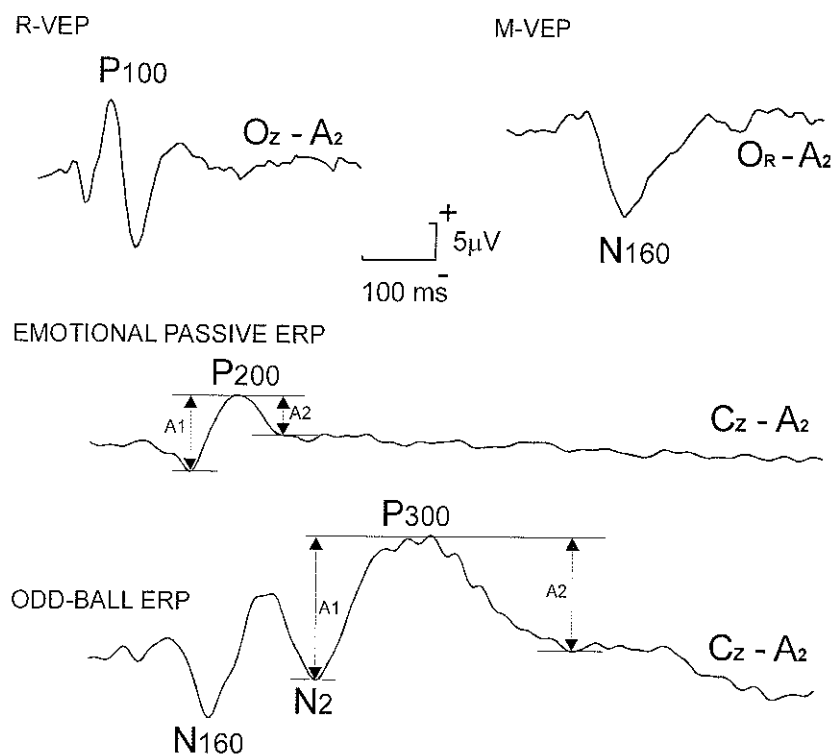


Obr. 5. Ukázka podnětu pro vyvolání M-VEP, radiální pohyb

Geneze vrcholu N160 je v oblasti V5 (Schellart et al., 2004). Maximum odpovědi závisí na použité pohybové stimulaci. U lineárního pohybu můžeme zaznamenat největší odpověď v MT oblasti (Kubová et al., 1990), radiální pohyb aktivuje více kortex centroparietální (Kremláček et al., 2004). Maximální odpověď je lateralizována buď do pravé (u většiny osob) nebo levé temporo-okcipitální oblasti a lateralizace je nezávislá

na dominanci hemisfér (Kubová and Kuba, 1992a; Kubová and Kuba, 1992b; Hoffmann et al., 2001; Müller et al., 2004).

Všechny varianty zrakové stimulace pohybem využívají nízkokontrastní strukturu ($c = 10\%$ – výhodnější pro selektivní stimulaci magnocelulárního systému zrakové dráhy) (Kubová et al., 1995). U všech pohybových stimulací byly dodrženy stejné časové podmínky (pohybová fáze 200 ms, stacionární fáze 1s). Použitou délkou stacionární fáze jsme omezili adaptaci na pohyb (Bach and Ullrich, 1994). Pohybové VEPs vykazují poněkud větší intra- a interindividuální variabilitu oproti pattern-reversal VEPs, což je dáno jejich delší latencí a charakterem struktur, které jsou při pohybových VEPs aktivovány (převážně asociační centra v mediotemporální kůře).



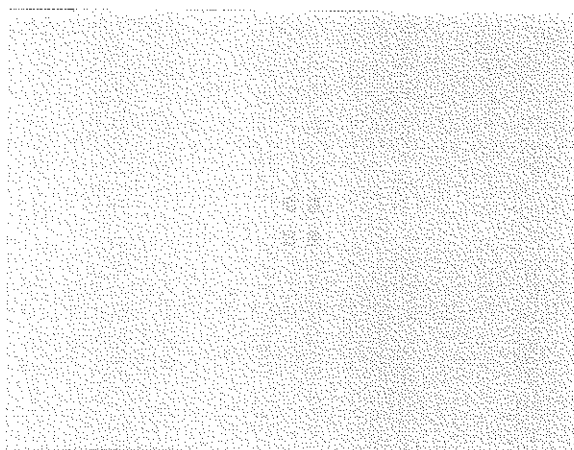
Obr. 6. Typické příklady zrakových evokovaných odpovědí při stimulaci reverzací šachovnice (R-VEP) (P100 s maximem v Oz), translačním a centrifugálním pohybem (M-VEP) (N160 s maximem v Or, nebo Ol) a kognitivní ERP (P200 a P300, obě s maximem v Cz).

4.1.3 Kognitivní stimulace

Pro posouzení vyšších korových funkcí jsou testovány také kognitivní evokované potenciály (ERP – vlna P300). V naší výzkumné práci jsou testovány dva typy zrakových kognitivních podnětů s využitím 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“).

1. „Odd-ball“ ERP:

První typ podnětu se sestává ze stacionární a pohybové fáze. Ve stacionární fázi jsou zobrazeny čtyři šedé čtverečky (jas 12 cd/m^2) o velikosti 1 deg umístěné v prostoru $3 \times 3 \text{ deg}$ na šedém pozadí o svítivosti $12,6 \text{ cd/m}^2$.



Obr. 7. Ukázka podnětu pro vyvolání „Odd-ball“ ERP

V pseudonáhodných intervalech v rozmezí 1 – 2 s se čtverečky po dobu 200 ms pohybují buď koherentně vlevo (pravděpodobnost 0,375) nebo vpravo (pravděpodobnost 0,375) nebo s pravděpodobností 0,25 se horní dva pohybují vpravo a dolní dva vlevo, tj. nekoherentně. Vzácným - cílovým („rare - target“) podnětem je nekoherentní pohyb elementů struktury a vyšetřovaná osoba má rozeznání tohoto pohybu okamžitě signalizovat zmáčknutím tlačítka. Tímto způsobem je zároveň registrována výběrová reakční doba při detekci cílových podnětů. Hlavní pozitivní vrchol – vlna „P300“ (dominující v parietální až frontální oblasti) vykazuje u tohoto

typu stimulace delší latence ve srovnání se standardními sluchovými kognitivními potenciály a poměrně velkou interindividuální variabilitu .

2. „Emotional passive“ ERP:

Při druhém typu kognitivní stimulace jde o vyvolání tzv. „emotional passive event related potentials“. Elektronicky destruovaný obraz obličeje („non-target“, $p = 0,75$) se mění v normální obraz obličeje („target“, $p = 0,25$) v pseudonáhodných intervalech jako u předchozí varianty (při zachování stejného průměrného jasu stimulační plochy).

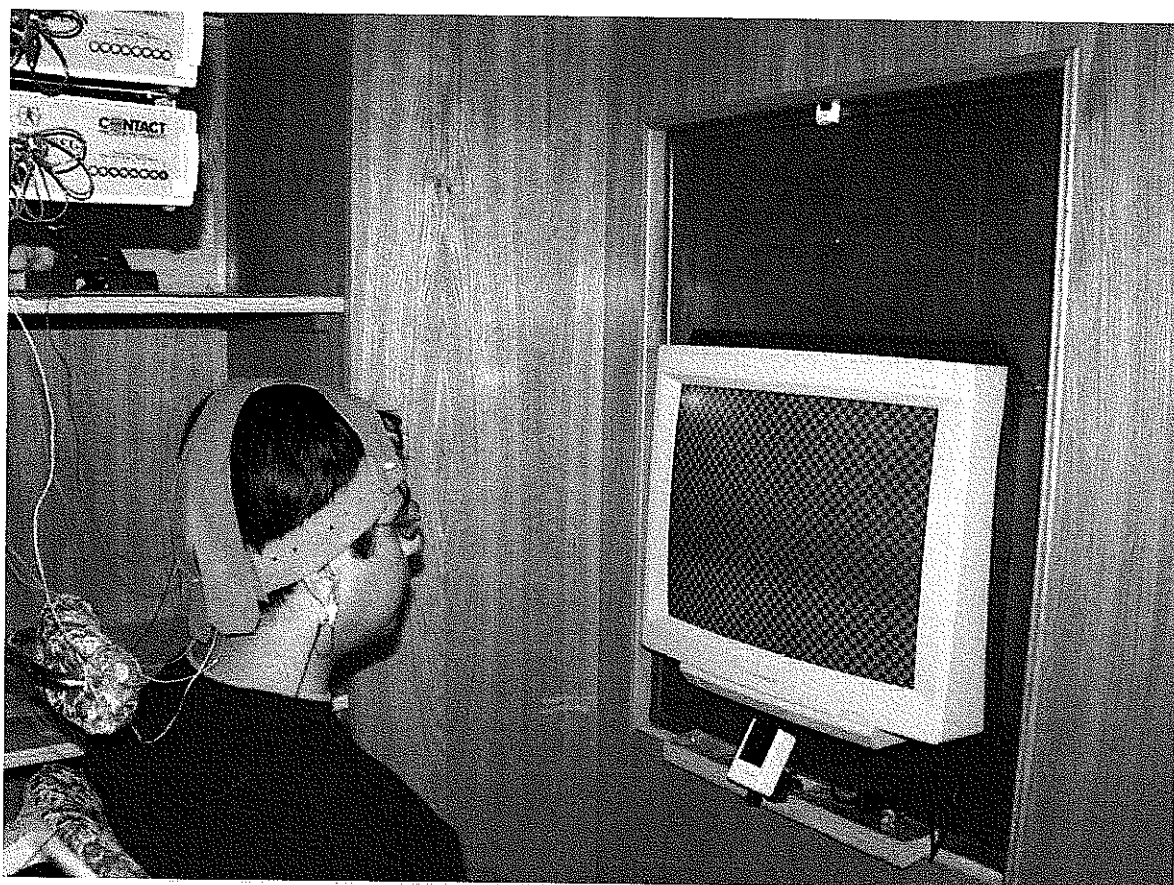


Obr. 8. Ukázka podnětu pro vyvolání „Emotional passive“ ERP

Vyšetřovaná osoba má za úkol pouze sledovat střed obrazovky, bez jakékoliv signalizace „target“ podnětů. Specifickou odpovědí je poměrně časná pozitivní vlna „P200“ s menší variabilitou latencí než je tomu u vlny „P300“, zaznamenaná ve fronto-centrálních svodech.

4.2 Generování zrakových podnětů a jejich parametry

Vyšetřovaná osoba sedí v pohodlném křesle s oporou hlavy, což redukuje pohyby hlavy a krční svalové artefakty, ve vzdálenosti 0,6 m od stimulační plochy ($28^\circ \times 37^\circ$). Vyšetření probíhá ve zvukotěsné, elektromagneticky stíněné kabině a správné dodržování pokynů při vyšetření je monitorováno pomocí infračervené CCD kamery.



Obr. 9. Pohled do vyšetřovací kabiny

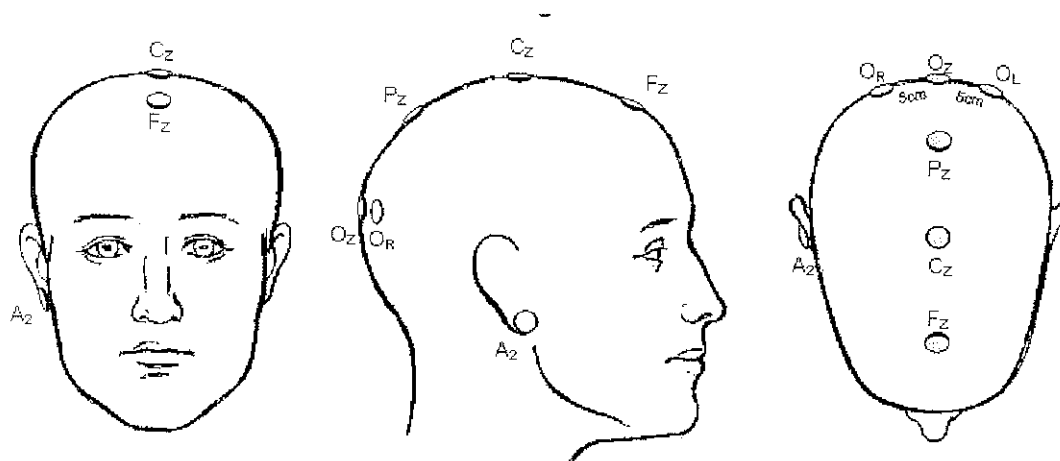
Stimulace jsou generovány pomocí vlastního software na 21" monitoru Iiyama s vertikální obrazovou frekvencí 105 Hz a průměrným jasem 17 cd/m^2 .

Prostřednictvím PC Pentium (A/D převodník Data Translation, USA) je při stimulaci R-VEP a M-VEP snímáno a průměrováno 40 jednotlivých zaznamenaných odpovědí (délka snímaného úseku 440 ms, vzorkovací frekvence 500 Hz) po zesílení signálu 20 000x v pásmu 0,1 – 45 Hz (zesilovače Contact Precision, UK).

V obou variantách ERP je zaznamenáváno celkem 80 jednotlivých odpovědí (délka úseku 1000 ms) a průměrováno je 20 „target“ a 20 „non-target reakcí.

4.3 Snímání VEPs

VEPs se snímají pomocí plošných, nepolarizovatelných (Ag-AgCl) elektrod připevněných na povrch hlavy. Všechny typy stimulací jsou snímány buď binokulárně, nebo monokulárně. Infračervenou kamerou je monitorována stálá fixace středu stimulační plochy. Na základě předchozích pokusů k lokalizaci maxima jednotlivých odpovědí jsou ke snímání potenciálů použity unipolární svody Oz, Or a Ol, Cz a Fz a bipolární svod Oz-Cz. Základní elektroda Oz je umístěna v bodě ležícím ve střední čáře lebky v 20% vzdálenosti inion – nasion nad protuberantia occipitalis externa, Or a Ol - 5 cm vpravo a vlevo od Oz.



Obr. 10. Rozmístění elektrod : ukázka rozložení použitých elektrod na skalpu, respektující systém 10 – 20.

U unipolárních svodů je aktivita těchto elektrod vztažena k indiferentní elektrodě umístěné na ušním lalůčku (A2). U svodu bipolárního se zaznamenává rozdíl mezi napětím v okcipitální elektrodě a v elektrodě umístěné nad jinou oblastí mozku – v našem případě je to centrální elektroda Cz (ležící na 1/2 vzdálenosti mezi Oz a nasion).

Při snímání VEPs na pohyb struktury v zorném poli je vhodné umístit elektrody do laterálních okcipitálních oblastí (Or a Ol - 5cm vpravo a vlevo od elektrody Oz), neboť tyto odpovědi jsou generovány převážně v extrastriátových oblastech (zejména kolem

sulcus temporalis superior). Chceme-li posoudit vyšší korové funkce, tzv.kognitivní zrakové evokované potenciály (ERP – event related potentials) snímáme potenciály převážně ze svodu Cz a Fz. Presentovány jsou vždy výsledné hodnoty latencí a amplitud ze svodu s maximální amplitudou reakce.

4.4 Zpracování snímaných potenciálů, použité parametry hodnocení

4.4.1 Hodnocení latencí

Při vyšetření pacientů reverzační stimulací (R-VEP) nedochází k výraznějším odchylkám latencí v souvislosti s věkem pacienta, a to zejména při zvolené velikosti čtverců R 40'. Norma byla vytvořena vyšetřením 47 normálních subjektů. Průměr +2,5 SD reprezentuje horní limit pro R-VEP.

Reakce na začátek pohybu struktury v zorném poli (M-VEP) vykazuje mnohem větší závislost na věku vyšetřované osoby (Langrová et al., 2006). U latencí vrcholu N160 dochází nejprve ke zkracování, které trvá do 18 let. Od 19 let pozorujeme mírné, systematické prodlužování.

Normální hodnoty latencí respektující lineární závislost na věku

Dospělí

translační pohyb - L500

$$146,1401589 + 0,6221 * \text{věk} + 2.5 * \text{SDr (SDr směrodatná odchylka dat zbavených lineární závislosti na věku)}$$

věk [roky]	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38
latence [ms]	185	186	187	188	190	191	192	193	195	196	197
věk [roky]	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60
latence [ms]	198	200	201	202	203	205	206	207	208	209	211

radiální pohyb - plně stimulační pole

$$139,2187385 + 0,668063 * \text{věk} + 2.5 * \text{SDr (SDr směrodatná odchylka dat zbavených lineární závislosti na věku)}$$

věk [roky]	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38
latence [ms]	175	177	178	179	181	182	183	185	186	187	189
věk [roky]	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60
latence [ms]	190	191	193	194	195	197	198	199	201	202	203

Děti

translační pohyb - L500

$$253,8736356 + -5,56717 * \text{věk} + 2.5 * \text{SDr (SDr směrodatná odchylka dat zbavených lineární závislosti na věku)}$$

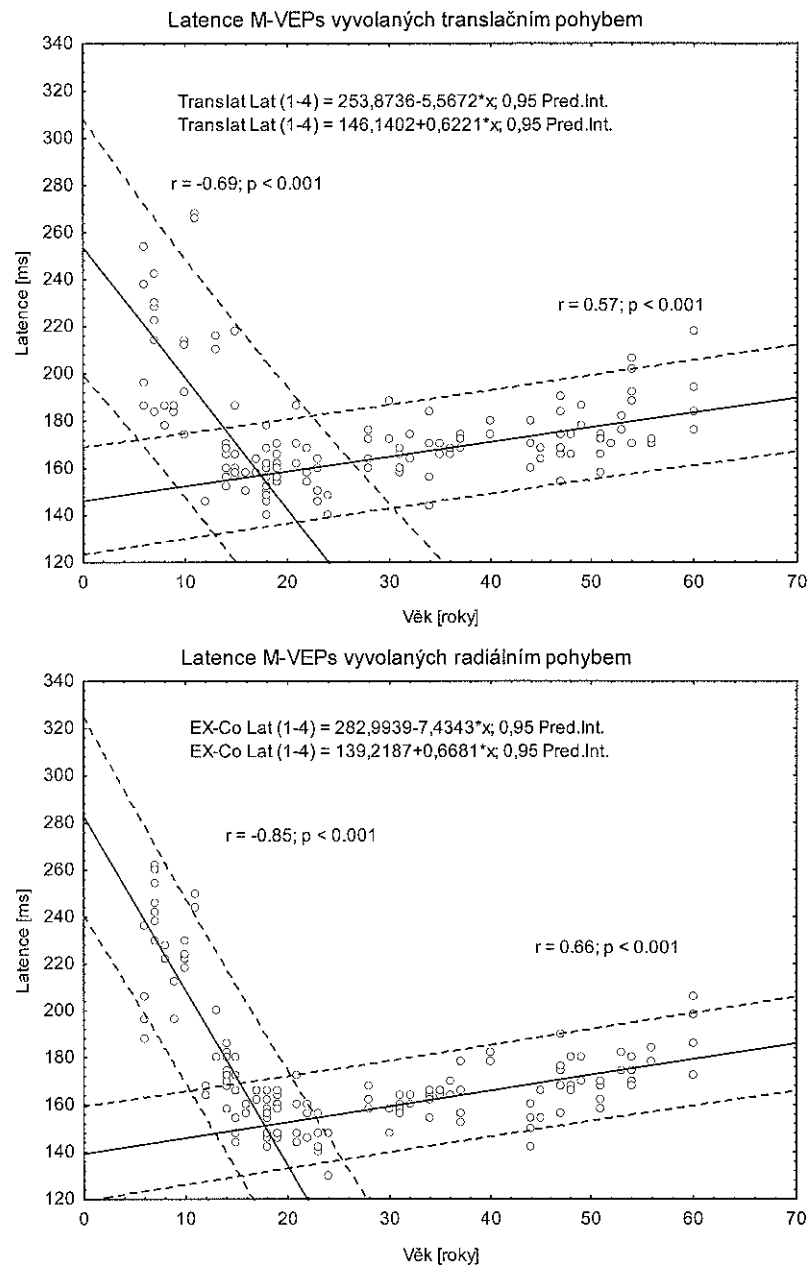
věk [roky]	2	3	4	5	6	7	8	9	10
latence [ms]	304	299	293	287	282	276	271	265	260
věk [roky]	11	12	13	14	15	16	17	18	19
latence [ms]	254	248	243	237	232	226	221	215	210

radiální pohyb - plně stimulační pole

$$282,9939127 + -7,434299 * \text{věk} + 2.5 * \text{SDr (SDr směrodatná odchylka dat zbavených lineární závislosti na věku)}$$

věk [roky]	2	3	4	5	6	7	8	9	10
latence [ms]	316	308	301	293	286	279	271	264	256
věk [roky]	11	12	13	14	15	16	17	18	19
latence [ms]	249	241	234	227	219	212	204	197	189

Tab. 1. Horní hranice věkových norem pro latence hlavních vrcholů M-VEP.



Graf 1, 2.

Věková závislost latencí vrcholu N 160 u translačního pohybu.

Věková závislost latencí vrcholu N 160 u centrifugálního/radiálního pohybu.

U všech použitých typů M-VEP lze vidět velmi podobnou věkovou závislost, kterou lze označit jako „V-typ“ závislosti. Průměr +2,5 SD reprezentuje horní limit pro M-VEP, přičemž závislost latencí hlavního vrcholu na věku vyšetřované osoby je pro všechny typy použitých VEPs vyjádřena matematicky pomocí lineárních rovnic, které slouží pro určení věkových norem VEPs. Norma byla vytvořena vyšetřením 70 zdravých osob ve

věkovém rozmezí 6–60 let, rozdělených podle věku do sedmi podskupin po 10 osobách při zachování rovnoměrného zastoupení obou pohlaví.

4.4.2 Hodnocení amplitud

Pro diagnostické aplikace VEPs je třeba znát, jaké mohou být jejich interokulární rozdíly latencí při monokulárním vyšetření ve zdravé populaci. Normativní data naší laboratoře ukázala, že u zdravé populace vykazují interokulární rozdíly odchylku maximálně 10 ms u reverzační stimulace a 20 ms u stimulace pohybem.

4.4.3 Hodnocení ERP

V indikovaných případech jsme posuzovali významnost rozdílů mezi kontrolní skupinou a pacienty nepárovým t-testem a rozdíly v parametrech „target“ a „non-target“ reakcí párovým t-testem. Pro posouzení vztahů mezi sledovanými parametry klinickými charakteristikami pacientů byla testována významnost korelačních koeficientů.

4.4.4 Charakteristika vyšetřovaných osob

Pacienti, jejichž výsledky v následujícím textu uvádíme, byli do naší elektrofyziologické laboratoře zasláni z Neurologické kliniky a Kliniky infekčních nemocí FN v Hradci Králové.

Zdravé dobrovolníky jsme získali z řad studentů a zaměstnanců naší LF.

Všichni pacienti a zdraví dobrovolníci byli plně informováni o účelu a průběhu studie, zúčastnili se jí dobrovolně, formou informovaného souhlasu. Vyšetření neodporuje Helsinské deklaraci a bylo odsouhlaseno etickou komisí LF.

5. Výsledky – nálezy VEPs u vybraných neurologických diagnóz

5.1 Migréna

5.1.1 Studovaný soubor

Bylo vyšetřeno 26 pacientů, u nichž byla diagnostikována migréna na Neurologické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové (25 žen a 1 muž s průměrným věkem $42 \pm 10,5$ roku). Jednalo se o migreniky s průměrným trváním nemoci $16 \pm 10,1$ roku, s průměrným počtem záchvatů $2,6 \pm 1,4$ za měsíc. 21 pacientů trpělo migrénou bez aury, u 5 byla migréna s aurou. 17 pacientů bylo léčeno profylakticky. 13 pacientů mělo pozitivní rodinnou anamnézu ve vztahu k migréně. Pouze jedna pacientka trpěla jiným systémovým onemocněním (hypertenze). Migrenici byli vyšetřováni v období mezi záchvaty, nejméně 72 hodin po záchvatu. 27 zdravých dobrovolníků (24 žen a 3 muži s průměrným věkem $37 \text{ let} \pm 12 \text{ let}$) bylo vyšetřeno jako kontrolní soubor.

5.1.2 Metodika

Migrenici a kontrolní soubor absolvovali následující sadu vyšetření (parametry jednotlivých stimulací byly popsány v kapitole o metodice):

1. Pro ověření funkce primárních smyslových korových oblastí bylo použito zrakových evokovaných potenciálů vyvolaných reverzací šachovnice (R-VEP).
2. K posouzení funkce magnocelulárního systému zrakové dráhy a asociačních smyslových center v mediotemporální kůře (V5) byly testovány „motion-onset“ VEPs při zrakové stimulaci pohybem (M-VEP). Byly aplikovány dvě varianty stimulace:
 - a) Translační pohyb izolovaných čtverců s pseudonáhodným směrem pohybu
 - b) Centrifugální pohyb koncentrické struktury
3. V zájmu posouzení vyšších korových funkcí byly testovány také kognitivní (event related) evokované potenciály (ERP – vlna P300). Použili jsme dva typy zrakových kognitivních podnětů s využitím „oddball“ paradigmatu.
 - a) „Odd-ball“ ERP
 - b) „Emotional passive“ ERP

V obou variantách ERP bylo zaznamenáváno celkem 80 jednotlivých odpovědí (délka úseku 1000 ms) a průměrováno bylo 20 „target“ a 20 „non-target reakcí.

4. Se stejnou sadou svodů bylo také snímáno 64 s spontánního klidového EEG při zavřených očích, které bylo podrobena frekvenční analýze prostřednictvím FFT. Odhad frekvenční spektrální hustoty byl proveden Bartlettovou metodou. Zprůměrováno bylo 16 periodogramů ze 4 s úseků EEG (1/4 Hz rozlišení). Zjišťovali jsme relativní „výkon“ EEG v pásmech theta, alfa, beta1 a beta2 a dominantní frekvenci ve spektru EEG.

V indikovaných případech jsme posuzovali významnost rozdílů mezi kontrolní skupinou a migreniky nepárovým t-testem a rozdíly v parametrech „target“ a „non-target“ reakcí párovým t-testem. Pro posouzení vztahů mezi sledovanými parametry klinickými charakteristikami migreniků byla testována významnost korelačních koeficientů.

5.1.3 Výsledky

Výsledky stimulace primární zrakové kůry a sekundárních zrakových korových oblastí:

	Reverzace šachovnice		Translační pohyb		Centrifugální pohyb	
	Prům.lat. [ms]	Výběrová SD [ms]	Prům.lat. [ms]	Výběrová SD [ms]	Prům.lat. [ms]	Výběrová SD [ms]
Migrenici n = 26	116	5	168	12	175	12
Kontrola n = 27	115	6	165	14	170	11

Tab. 2. Porovnání latencí R-VEP a M-VEP u pacientů trpících migrénou a kontrolního souboru.

Při vyšetření EEG frekvenčního spektra měla kontrolní skupina a migrenici tyto hodnoty v dominantní frekvenci a v procentuálním vyjádření alfa aktivity, theta aktivity, beta1 a beta2 aktivity.

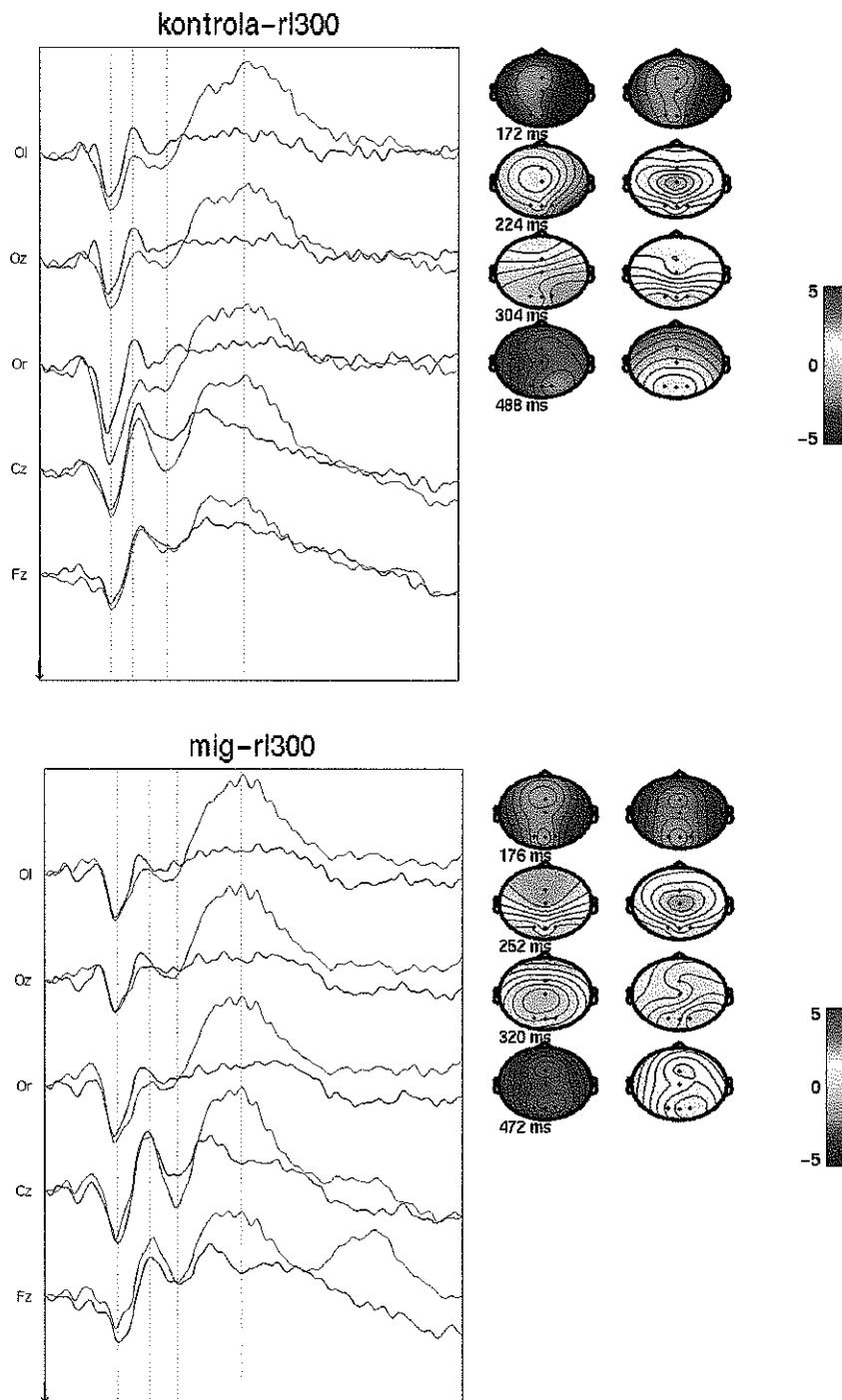
	Dominantní frekvence	Alfa aktivita	Theta aktivita	Beta1 aktivita	Beta 2 aktivita
Migrenici n = 26	10 ± 1 Hz	54 ± 18%	13,5 ± 6%	12,2 ± 7%	8 ± 5%
Kontrola n = 27	9,9 ± 0,9 Hz	60 ± 22%	11,5 ± 6%	11,1 ± 5%	8,5 ± 7%

Tab. 3. EEG frekvenční spektrum u migreniků a kontrolního souboru

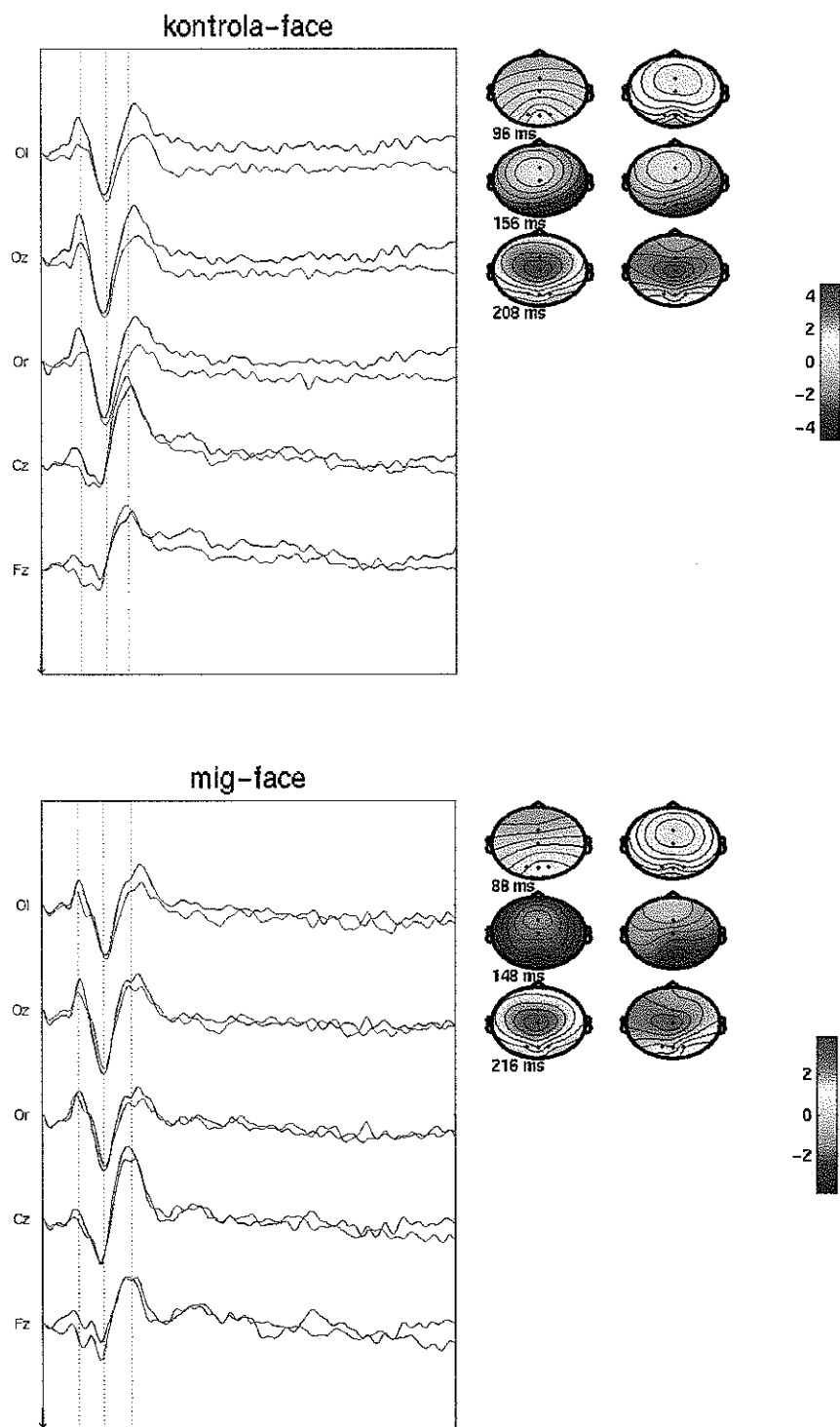
Vzácným - cílovým („rare - target“) podnětem byl u „Odd-ball“ ERP nekoherentní pohyb elementů struktury a vyšetřovaná osoba měla rozeznání tohoto pohybu okamžitě signalizovat zmáčknutím tlačítka. Tímto způsobem byla zároveň registrována výběrová reakční doba při detekci cílových podnětů. Hlavní pozitivní vrchol – vlna „P300“ (dominující v parietální až frontální oblasti) vykazovala u tohoto typu stimulace delší latence ve srovnání se standardními sluchovými kognitivními potenciály a poměrně velkou interindividuální variabilitu. Výběrová reakční doba na „target“ podněty (RT u migreniků 452 ± 54 ms, RT u kontrol 433 ± 70 ms).

	„Odd-ball“ ERP		„Emotional passive“ERP	
	Prům.lat. [ms] Target	Prům.lat. [ms] Non-target	Prům.lat. [ms] Target	Prům.lat. [ms] Non-target
Migrenici n = 26	458 ± 40	427 ± 62	212 ± 17	215 ± 16
Kontrola n = 27	455 ± 60	414 ± 46	205 ± 13	215 ± 22

Tab. 4. Porovnání latencí při „Odd-ball“ a „Emotional passive“ ERP u migreniků a kontrolního souboru.



Obr. 11. “Odd-ball” ERP: “Grand average” kognitivních potenciálů (“target“-červená, “non-target“-modrá) kontrolní skupiny (horní sloupec) a migreniků (dolní sloupec). Amplitudové mapy v párech (“target”, “non-target”) reprezentují časové okamžiky znázorněné tečkovanými vertikálami.



Obr. 12. “Emotional passive” ERP: “Grand average” kognitivních potenciálů (“target”-červená, “non-target”-modrá) kontrolní skupiny (horní sloupec) a migreniků (dolní sloupec). Amplitudové mapy v párech (“target”, “non-target”) reprezentují časové okamžiky znázorněné tečkovanými vertikálami.

Při druhém typu kognitivní stimulace šlo o vyvolání tzv. „emotional passive event related potentials“. Elektronicky destruovaný obraz obličeje („non-target“, $p = 0,75$) se změnil v normální obraz obličeje („target“, $p = 0,25$) v pseudonáhodných intervalech jako u předchozí varianty. Vyšetřovaná osoba měla za úkol pouze sledovat střed obrazovky, bez jakékoliv signalizace „target“ podnětů. Specifickou odpovědí byla poměrně časná pozitivní vlna „P200“ s menší variabilitou latencí, zaznamenaná ve fronto-centrálních svodech. Mezivrcholová amplituda A1 byla měřena od paty vlny P200 či P300 k jejímu vrcholu a mezivrcholová amplituda A2 od vrcholu vlny P200 či P300 k následující negativitě.

	„Odd-ball“ ERP		„Emotional passive“ERP	
	Amplituda A1, A2 [μ V] Target	Amplituda A1, A2 [μ V] Non-target	Amplituda A1, A2 [μ V] Target	Amplituda A1, A2 [μ V] Non-target
Migrenici n = 26	13,7 11	5,9 5,3	11,8 8,9	10,6 7,8
Kontrola n = 27	11,3 10	6,2 6,6	12,6 9	10,9 6,8

Tab. 5. Porovnání mezivrcholových amplitud při „Odd-ball“ a „Emotional passive“ ERP u migreniků a kontrolního souboru.

Tyto výsledky byly publikovány v článku:

Szanyi J, Kuba M, Kremláček J, Chlubnová J, Waberžinek G. Elektrofyziologické nálezy u migrény. Čs. Neurol. Neurochir. 2001; 6: 349-354.

5.2 Roztroušená skleróza

5.2.1 *Studovaný soubor*

Bylo analyzováno vyšetření 67 pacientů s pravděpodobnou RS (45 žen a 22 mužů s průměrným věkem $38 \pm 10,6$ v rozmezí 16–60 let).

5.2.2 *Metodika*

Parametry jednotlivých stimulací byly shodné s již popsányými v kapitole o metodice.

Pacienti absolvovali následující sadu vyšetření:

1. Pro ověření funkce primárních smyslových korových oblastí bylo použito zrakových evokovaných potenciálů vyvolaných reverzací šachovnice (R-VEP).
2. K posouzení funkce magnocelulárního systému zrakové dráhy a asociačních smyslových center v mediotemporální kůře (V5) byly testovány „motion-onset“ VEPs při zrakové stimulaci pohybem (M-VEP). Byly aplikovány dvě varianty stimulace:
 - a) Translační pohyb izolovaných čtverců s pseudonáhodným směrem pohybu
 - b) Centrifugální pohyb koncentrické struktury

5.2.3 *Výsledky*

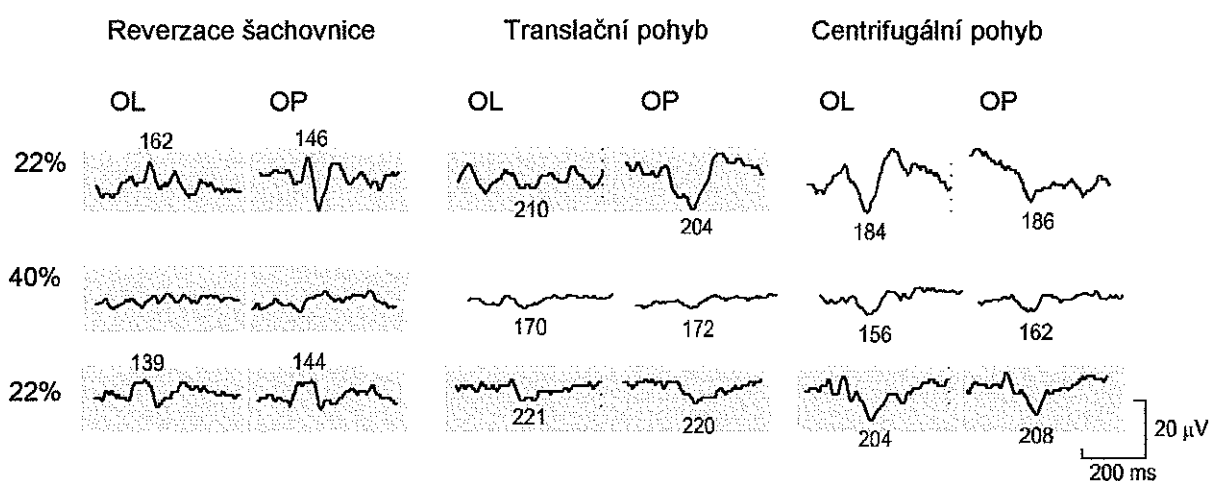
Diagnóza RS byla stanovena u 39 pacientů (58%). V této skupině přispělo k určení diagnózy vyšetření MR u 31 z nich (79%) a vyšetření VEPs u 27 pacientů (69%).

8 pacientů s RS s normální funkcí zrakového nervu podle VEPs, mělo patologický nález při vyšetření MR, nicméně u 4 dalších, kteří neměli diagnosticky významný nález při vyšetření MR, pomohly VEPs k potvrzení diagnózy.

Pacienti s diagnostikovanou RS a patologickým nálezem VEPs vykazovali:

- postižení parvocelulárního systému (patologické „pattern-reversal“ VEPs) u 25 pacientů (92%), prodloužení latence hlavního pozitivního vrcholu P100 (141 ± 23 ms), rozštěpení vrcholu P100 u 6 z nich,

- postižení magnocelulárního systému (patologické „motion-onset“ VEPs) při stimulaci translačním pohybem: u 14 pacientů (52%), prodloužení latence hlavního negativního vrcholu N160 (186 ± 24 ms), při stimulaci expanzí struktury: u 9 pacientů (33%), prodloužení latence vrcholu N160 (180 ± 20 ms).
- u 12 pacientů s roztroušenou sklerózou byl při vyšetření zrakového nervu nález zcela v mezích normy.



69% patol. nálezů ve skupině (n=39, Ž 25 M 14, věk 38 ± 10.6 z intervalu <16-60>)

Obr. 13. Typické příklady patologických monokulárních VEPs při stimulaci reverzací šachovnice (P100 s maximem v Oz), translačním a centrifugálním pohybem (N160 s maximem v Or nebo Ol) u skupiny pacientů s definitivní RS (n=27). Patologické nálezy jsou označeny zeleným pozadím. V 22% případů byly nalezeny prodloužené latence jak při reverzaci šachovnice, tak při stimulaci translačním pohybem. 40% pacientů mělo postiženo pouze parvocelulární systém (prodloužené latence nebo chybění odpovědi na reverzační stimulaci). U 22% pacientů byly prodloužené latence všech 3 typů stimulací. Zbývajících 16% patologických nálezů tvořilo ve dvou případech izolované postižení při stimulaci translačním a centrifugálním pohybem, po jednom zcela nezářetelné reakce a kombinace postižení při reverzaci šachovnice a centrifugálním pohybu.

Tyto výsledky byly publikovány v článku:

Szanyi J, Kuba M, Kremláček J, Taláb R, Žižka J. Porovnání výsledků vyšetření zrakových evokovaných potenciálů a magnetické rezonance u pacientů s roztroušenou sklerózou. Čs. Neurol. Neurochir. 2003; 4: 258-262.

5.3 Neuroborelióza

5.3.1 Studovaný soubor

V letech 1997-2005 bylo vyšetřeno 100 pacientů, u nichž byla diagnostikována chronická neuroborelióza na Infekční klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové (80 žen a 20 mužů s průměrným věkem 42 ± 13 let, v rozmezí 13-78 let).

Žádný z pacientů neměl zřejmé oftalmologické postižení (retrobulbární neuritida v anamnéze v jednom případě) a jejich zraková ostrost byla v mezích normy, nebo korigovaná. Nicméně někteří pacienti popisovali nespecifické zrakové symptomy – přechodné zhoršení vízu, rozmazané nebo dvojité vidění, bolest nebo tlak za bulbem, během našeho vyšetření.

5.3.2 Metodika

Pacienti absolvovali stejnou sadu vyšetření jako ve studii zabývající se roztroušenou sklerózou.

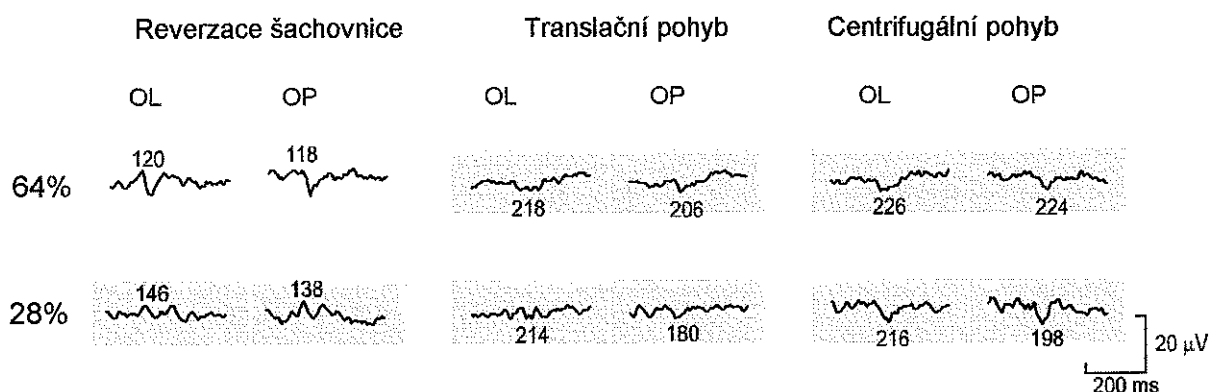
1. Pro ověření funkce primárních smyslových korových oblastí bylo použito zrakových evokovaných potenciálů vyvolaných reverzací šachovnice (R-VEP).
2. K posouzení funkce magnocelulárního systému zrakové dráhy a asociačních smyslových center v mediotemporální kůře (V5) byly testovány „motion-onset“ VEPs při zrakové stimulaci pohybem (M-VEP). Byly aplikovány dvě varianty stimulace:

- a) Translační pohyb izolovaných čtverců s pseudonáhodným směrem pohybu
- b) Centrifugální a později radiální pohyb koncentrické struktury

5.3.3 Výsledky

Ze 100 vyšetřených mělo 50 pacientů patologický elektrofyziologický nálezn. Pacienti s diagnostikovanou neuroboreliózou a patologickým nálezem VEPs vykazovali:

- postižení parvocelulárního systému (patologické „pattern-reversal“ VEPs) u 18 pacientů (36%), prodloužení latence hlavního pozitivního vrcholu P100 (119 ± 14 ms),
- postižení magnoceleulárního systému (patologické „motion-onset“ VEPs) u 46 pacientů (92%), při stimulaci translačním pohybem: u 33 pacientů (66%), prodloužení latence hlavního negativního vrcholu N160 (197 ± 25 ms), při stimulaci expanzí struktury: u 26 pacientů (52%), prodloužení latence vrcholu N160 (187 ± 16 ms),
- u 50 pacientů s neuroboreliózou byl při vyšetření zrakového nervu nález zcela v mezích normy.



50% patol. nálezů ve skupině (n=100, Ž 80 M 20, věk 42 ± 13 z intervalu <13-78>)

Obr. 14. Typické příklady patologických monokulárních VEPs při stimulaci reverzací šachovnice (P100 s maximem v Oz), translačním a centrifugálním pohybem (N160 s maximem v Or nebo Ol) u skupiny pacientů s neuroboreliózou (n=100). Patologické nálezy jsou označeny zeleným pozadím. V 64% případů byly nalezeny prodloužené latence při stimulaci translačním a centrifugálním pohybem (26% pouze translační, 22% pouze centrifugální a 16% u obou pohybových stimulací). 28% pacientů mělo postiženo jak magnoceleulární, tak parvocelulární systém zrakové dráhy (14% prodloužené latence u reverzační stimulace a translačního pohybu, 4% reverzační stimulace a centrifugální pohyb a 10% všechny typy stimulací). U zbývajících 8% patologických nálezů byly prodloužené latence pouze při stimulaci reverzací šachovnice.

5.3.4 Kazuistika

Pacientka s chronickou neuroboreliózou, longitudinálně sledovaná 8 let

(VEPs 1999-2006)

Pacientka trpící chronickou neuroboreliózou s opakovaným průkazem původce od roku 1992, odkdy léčena přibližně v ročních intervalech dosud.

Nález na magnetické rezonanci opakovaně nespecifické difuzní změny bílé hmoty mozkových hemisfér.

Opakovaně prokázána přítomnost DNA patogenních borelií v likvoru, naposledy v roce 2006.

Pozitivní IgG v séru i likvoru, včetně intratekální syntézy, naposledy v roce 2006.

Zhoršení obtíží v letech 2003 - 2004.

V roce 2005 reinfekce s erythema migrans (zákus klišťete).

Stav po komoci mozku

Degenerativní změny páteře

Uzlovitá přestavba štítné žlázy

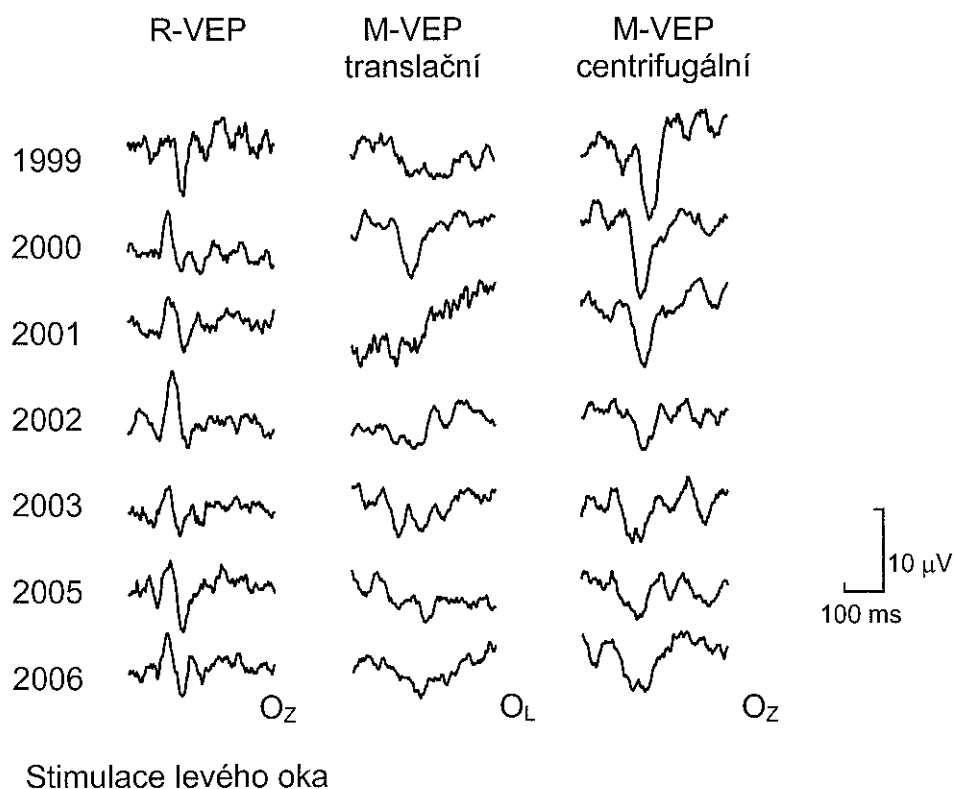
Diagnostický závěr:

Chronická encefalitida boreliové etiologie (chronická neuroborelióza). Diagnóza chronicity je založena na dlouhodobě přetrvávajícím patologickém cytologickém nálezu v mozkomíšním moku, opakovaném průkazu původce a poškození bílé hmoty dle MR. Pokračující intratekální produkce specifických protilátek svědčí pro trvající přítomnost původce v CNS. Jsou přítomny artralgie, myalgie, únavový syndrom, poruchy paměti a vybavování při základní diagnóze. Prognóza onemocnění je nepříznivá, protože opakovanou léčbou se nepodařilo dosáhnout zvratu ani eliminace původce. Chronicita procesu je nepochybná, trvalé následky také.

Při longitudinálním sledování funkce zrakového nervu u neuroboreliózy jsme pozorovali přechodná zhoršení, následovaná zlepšením testovaných funkcí, jak magnocelulárního, tak parvocelulárního systému zrakové dráhy. To naznačuje, že v tomto případě nedošlo k zřejmé ztrátě axonů zrakového nervu při dlouhodobém působení borelií v CNS (14 let) a změny na n. opticus jsou pravděpodobně omezeny pouze na jeho obaly, s čímž souvisí reverzibilita změn (možná remyelinizace).

	Reverzace šachovnice	Translační pohyb	Centrifugální pohyb
	Latence [ms] OL	Latence [ms] OL	Latence [ms] OL
1999	140	184	208
2000	122	182	182
2001	128	202	188
2002	134	192	190
2003	120	144, 212	164
2005	126	142, 226	168
2006	118	210	176

Tab. 6. Latence hlavních vrcholů R-VEP a M-VEP na levém oku pacientky vyšetřené v letech 1999 – 2006 (r. nar. 1947). Patologické latence jsou označeny šedým pozadím.



Obr. 15. Longitudinální průběh odpovědí během 8 let u pacientky trpící chronickou neuroboreliózou. Monokulární VEPs při stimulaci reverzační šachovnice (R-VEP), translačním a radiálním pohybem (M-VEP) jsou prezentovány vždy ze stejného svodu v průběhu celé studie.

Patologický nálezn při reverzační stimulaci levého oka se postupně normalizoval. Odpověď při stimulaci translačním pohybem nicméně po přechodném zlepšení v roce 2000, změnila charakter na dvouvrcholovou s postupným prodlužováním latence. Při stimulaci radiálním pohybem dochází k postupnému zmenšování amplitudy a též rozštěpu hlavního vrcholu N160.

Tyto výsledky byly publikovány v článku:

Kubová Z, Szanyi J, Langrová J, Kremláček J, Kuba M, Honegr K. Motion-onset and pattern-reversal VEPs in diagnostics of Neuroborreliosis. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2006; 23 (5): 416-420.

6. Diskuse

6.1 Migréna

Nedávné studie používající evokované potenciály prokázaly, že migreničtí pacienti vykazují deficit habituace při opakování stimulace i v období mezi atakami. Při použití stimulací primárních a sekundárních smyslových korových oblastí byl u pacientů trpících migrénou zjištěn deficit habituace při opakování stimulu s maximem po 12 minutách (Afra et al., 1998).

Je známo, že habituace je podstatným ochranným rysem funkce mozku. Deficit habituace u migreniků byl prokázán pro různé senzorní modalit např. VEPs, nebo AEPs (sluchové evokované potenciály) (Schoenen, 1998; Evers et al., 1998; Gerber and Schoenen, 1998; Wang and Schoenen, 1998).

Zrakové symptomy a světloplachost jsou obvyklými příznaky migrény, ale nejsou výhradně spojeny s atakami. Hypersenzitivita na zrakové podněty naznačuje přetrvávající změny mezi atakami. Změny nervového systému nepostihují pouze zrakový systém. V nedávných studiích je migréna nahlížena jako porucha mozkových informačních procesů spojená s centrální hypersenzitivitou, která je přinejmenším částečně dědičná. Jeden z důležitých aspektů poruchy mozkových informačních procesů je redukce habituace na objevivší se podnět při VEPs, kontingent negative variation a event-related potentials (P300). Deficit habituace u migreniků, tedy absence úbytku amplitudy v čase je popisována v řadě studií, představuje podstatný prvek v dysfunkci kortikálních informačních procesů u migrény, jež může hrát významnou roli v patogenezi choroby. Centrální neuronální hyperexcitabilita je považována za podklad poruchy u migrény. Protože nejde o strukturní poruchu, mohou pouze funkční studie vytvořit náhled do tohoto problému.

Naší snahou bylo ozřejmit, jak se projeví funkční změny migrenického mozku při vyšetření různých variant zrakových evokovaných potenciálů, včetně kognitivních, eventuálně ve frekvenčním spektru EEG.

Výsledky stimulace primární zrakové kůry a sekundárních zrakových korových oblastí neukázaly signifikantní rozdíly mezi migreniky a kontrolní skupinou. Při použití našich

standardních stimulačních parametrů (40 opakování reverzace černobílé šachovnice o frekvenci 2 reverzace/s, celková doba trvání stimulace 20 s, resp. 200 ms trvajících lineární pohyb s interstimulačním intervalem 1 s, s celkovou dobou trvání stimulace 48 s), se žádné rozdíly mezi oběma skupinami neprojevily zřejmě proto, že doba stimulace byla krátká na to, aby se mohl projevit deficit habituace. Tento nálezn je ve shodě s řadou studií (Afra et al., 1998; Oelkers et al., 1999).

Při vyšetření EEG frekvenčního spektra měla kontrolní skupina a migrenici nevýznamné rozdíly v dominantní frekvenci (migrenici 10 ± 1 Hz, kontroly $9,9 \pm 0,9$ Hz). Procentuální vyjádření alfa aktivity (migrenici 54 ± 18 %, kontrola 60 ± 22 %), theta aktivity (migrenici $13,5 \pm 6,2$ %, kontrola $11,5 \pm 5,7$ %), beta1 aktivity (migrenici $12,2 \pm 6,8$ %, kontrola $11,1 \pm 4,8$ %) a beta2 aktivity (migrenici $8 \pm 4,7$ %, kontrola $8,5 \pm 7$ %) také nevykazovalo signifikantní rozdíly. Vzhledem k tomu, že byli migrenici vyšetřováni v období mimo záchvaty, podporuje tento nálezn předpoklad, že abnormality EEG ve smyslu zpomalení a asymetrie dominantní frekvence v rozmezí alfa aktivity jsou typické pouze pro kritické období záchvatu migrény (De Tommaso et al., 1998; Lozza et al., 1998).

Ani u prvního typu kognitivních potenciálů – ERP (detekce nekoherentního pohybu) nebyly mezi oběma skupinami zjištěny žádné významné rozdíly. Eventuální změny těchto potenciálů jsou totiž obtížně detegovatelné s ohledem na mimořádně velkou interindividuální variabilitu jejich parametrů, kterou se snažíme dalším vývojem metodiky snižovat. Latence vlny P300 byly u migreniků 458 ± 40 ms u „target“ a 427 ± 62 ms u „non-target“ podnětů. Také výběrová reakční doba na „target“ podněty se u migreniků signifikantně nelišila (RT u migreniků 452 ± 54 ms, RT u kontrol 433 ± 70 ms). Elektrofyziologické projevy změn ve funkci CNS u migreniků však byly nalezeny u druhého typu ERP. Odpovědi při stimulaci obrazem obličeje se lišily u migreniků v tom, že nevykazovaly významný rozdíl v latenci a amplitudě hlavního pozitivního vrcholu mezi odpovědi na „target“ a „non-target“ podněty, tak jak tomu bylo u kontrolního souboru.

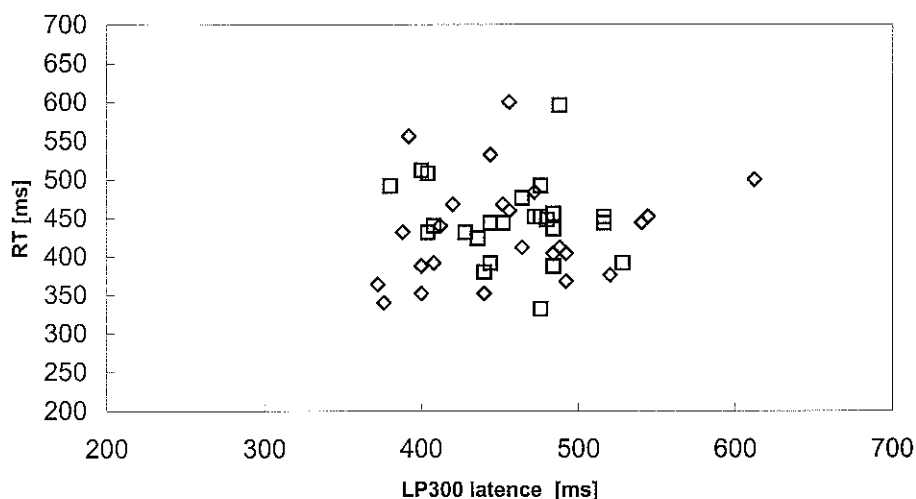
		Amplituda A2 [μ V]	t-test target vs. non-target
Kontrola	Target	9,0 \pm 4,5	P < 0,001
	Non-target	6,8 \pm 3,9	
Migrenici	Target	8,9 \pm 4,2	n.s.
	Non-target	7,8 \pm 4,7	

Tab. 7. Srovnání amplitud při „Emotional passive“ ERP testu.

Signifikantně větší amplitudy u „target“ reakcí jsou u zdravých osob obvyklé ve většině studií ERP (Duncan-Johnson, 1981; Polich, 1998; Kuba et al., 1998).

Uvedený nálezný stejné reakce na vzácný a častý podnět u migreniků lze interpretovat, jako ztrátu habituace migrenózního mozku při stimulaci kognitivními podněty. To je v souladu s nedávnými studii evokovaných potenciálů různých modalit (VEP, AEP), tedy potenciálů snímaných na úrovni primárních smyslových korových oblastí. Tyto studie předpokládají, že habituace jako pravděpodobně ochranný mechanismus mozku, je u migrény i v období mezi atakami defektní. Skutečnost, že elektrofyziologické změny byly u migreniků nalezeny na vyšší úrovni zpracování zrakové informace – při řešení kognitivních úloh, odpovídá naší hypotéze o možnosti detekce funkčních změn migrenického mozku na této úrovni. Již naše předchozí studie (např. u pacientů s hepatální encefalopatií (Kuba et al., 1996) totiž ukázaly, že počínající, klinicky nemanifestní, změny funkce CNS jsou elektrofyziologicky citlivěji zachytitelné na vyšších úrovních zpracování smyslové informace, než v primárních korových centrech. Zajímavým poznatkem z hlediska interpretace významu vlny P300 se zdá být to, že nebyla nalezena korelace mezi latencí jejího vrcholu a nejčastější hodnotou reakční doby (medián) u vyšetřovaných osob. Kromě toho medián reakční doby u všech subjektů (kontrol i pacientů) byl kratší než latence vlny P300. To svědčí o tom, že vlna P300 nemusí představovat nejvýznamnější komponentu potenciálového komplexu v souvislosti s kognitivním procesem, tak jak se obecně v literatuře uvádí.

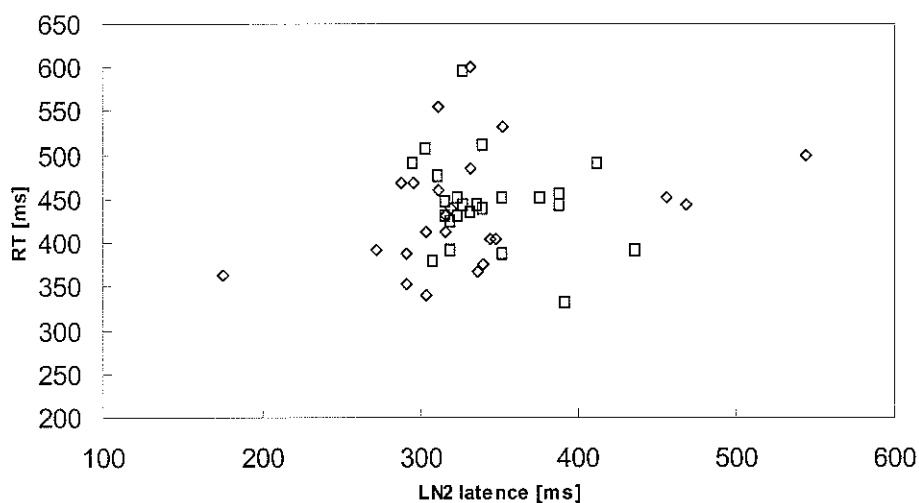
Vztah mezi RT a LP300



Graf 3. Vztah mezi RT (medián výběrové reakční doby) a latencí vrcholu vlny P300 u kontrolního souboru a migreniků.

Vlna P300 přichází totiž časově až po okamžiku rozeznání „target“ podnětu a po jeho signalizaci. Těsnější vztah k rozhodovacímu procesu má zřejmě předcházející negativní vlna, resp. pata vlny P300 (N2), která by mohla být vhodnější pro posuzování rychlosti rozhodovacího procesu.

Vztah mezi RT a LN2



Graf 4. Vztah mezi RT (medián výběrové reakční doby) a latencí N2 vrcholu (paty vlny P300) u kontrolního souboru a migreniků.

Nicméně ani tento parametr v našem souboru pacientů nevykazoval patologické hodnoty. Pro eventuální diagnostické využití tohoto dosud standardně nepopisovaného elektrofyziologického ukazatele bude nejdříve třeba blíže poznat jeho charakteristiky v různém uspořádání kognitivních úloh.

6.2 Roztroušená skleróza

Ročně vyšetříme kolem 150 pacientů s diagnózou „suspektní RS“. Je třeba přitom poznamenat, že běžně používaný termín „suspektní RS“ fakticky neznamená, že všichni takto klasifikovaní pacienti vykazují sadu příznaků (nálezů), která opravňuje k diagnóze „možná RS“. Často jde spíše o pacienty, u kterých lékař indikuje vyšetření VEPs jen jako jedno z pomocných kritérií při snaze o vyloučení možnosti RS při velmi nespecifických potížích. Z databáze jsme vybrali pacienty s pravděpodobnou RS, kteří byli v posledních 5 letech vyšetřeni naší rozšířenou sadou zrakových stimulací (zahrnuje stimulaci pohybem, selektivně testující magnocelulární systém zrakové dráhy) a současně absolvovali také vyšetření magnetickou rezonancí. Zdravotní dokumentace těchto nemocných byla podkladem diagnostického zhodnocení a klasifikace (McDonald et al., 2001; Kurtzke, 1983).

V předešlé studii naší laboratoře (Kubová and Kuba, 1995) byly nalezeny u 26% pacientů s pravděpodobnou nebo definitivní RS ($n = 187$) změny omezené jen na „pohybové“ VEPs (při normálním nálezu standardních „pattern-reversal“ VEPs). To svědčilo o možnosti významného zvýšení senzitivity vyšetření VEPs při RS v případě použití „pohybových“ zrakových podnětů. Tento předpoklad se u nového souboru nepotvrdil (nález znamenající selektivní postižení vláken magnocelulárního systému zrakové dráhy byl zjištěn pouze u dvou pacientů s diagnostikovanou RS), nejspíše pro zpřesnění diagnostiky roztroušené sklerózy, včetně standardně používaného vyšetření magnetickou rezonancí u nového souboru.

RS je diagnóza především klinická, kterou lze laboratorními vyšetřeními podpořit. Je vhodné použít více laboratorních testů, neboť dosahují různého procenta senzitivity a žádná vyšetřovací metoda nemá 100% specifickou. Diagnostická senzitivita je

vyjádřena počtem abnormálních nálezů u skupiny pacientů s možnou RS, u nichž byla později stanovena diagnóza definitivní (Beer et al., 1995).

Senzitivita vyšetření EP stoupá s počtem použitých modalit (Khoshbin and Hallett, 1981), ale tento vzestup je omezený. Výsledky EP musí být vždy interpretovány v kontextu s klinickým nálezem. VEPs jsou nejvíce senzitivní modalitou evokovaných potenciálů užívanou pro diagnostiku RS (McDonald et al., 2001; Gronseth and Ashman, 2000). Mezi prvními projevy RS jsou často pozorovány poruchy vízu v důsledku vzniklé retrobulbární neuritidy. Senzitivita vyšetření VEPs se zvyšuje při zopakování vyšetření, obvykle v intervalu za 4–6 měsíců od počátku obtíží (McDonald and Barnes, 1992).

Demyelinizaci signalizuje většinou výrazné prodloužení latencí (jednostranné či oboustranné), zejména při stimulaci strukturou. Pokles amplitud nemusí být významný. Prodloužené latence však můžeme pozorovat i u některých dalších neurologických a oftalmologických diagnóz (např. kongenitální amblyopie, kompresivní léze optiku) a též u metabolických onemocnění (chronická renální insuficience, chronický alkoholismus) (Paty and Ebers, 1998; Kuba et al., 1996).

V našem souboru mělo 5 pacientů s pravděpodobnou RS patologický nález při vyšetření VEPs z jiných příčin. Ve třech případech se jednalo o neuroboreliózu.

Za vyšetření s největší diagnostickou senzitivitou je v současné době považována MR (Paty and McFarland, 1998; Offenbacher et al., 1993), nicméně v našem souboru byl u 2 pacientů s možnou RS pozitivní nález při MR později přehodnocen jako patologický z jiných příčin.

Je třeba říci, že u části pacientů s prokázanou RS mohou mít oba diskutované typy vyšetření (MR i VEPs) negativní nález, jak tomu bylo u 4 pacientů v našem souboru (diagnostikování podle klinického a likvorového nálezu).

6.3 Neuroborelióza

Během naší předešlé výzkumné práce, zabývající se diagnostikou roztroušené sklerózy, jsme našli skupinu pacientů se selektivním postižením magnocelulárního systému zrakové dráhy. U nich byla diagnóza pravděpodobná RS, po provedení likvorového

vyšetření a paraklinických testů, později změněna na neuroboreliózu. Tento nález a skutečnost, že je tato problematika dosud zřídka komentována v odborné literatuře, nás vedl k testování skupiny pacientů s neuroboreliózou pomocí VEPs .

VEPs jsou běžně užívanou metodou k časné diagnostice roztroušené sklerózy (RS) z důvodu častého postižení optiku demyelinizací na počátku onemocnění.

Pro testování pacientů s neuroboreliózou se kortikální EP obvykle nepoužívají (nějaké změny popisuje Halperin et al., 1989; Chabot and Sigal, 1995). Je to poněkud překvapivé, neboť u části pacientů se neuroborelióza vyvíjí do obrazu silně připomínajícího demyelinizační onemocnění typu roztroušené sklerózy, kde jsou VEPs součástí základní sady vyšetření (McDonald et al., 2001).

Neuroborelióza může napodobit řadu neurologických onemocnění (Trojano and Paolicelli, 2001). Nedostatek informací o užití evokovaných potenciálů při diagnostice neuroboreliózy nás vedl k myšlence testovat pacienty s neuroboreliózou pomocí VEPs.

Naše výsledky ukázaly prodloužení přenosu informací v průběhu zrakové dráhy a korových oblastí u pacientů s neuroboreliózou v 50% případů. Patologické procesy v CNS spojené s neuroboreliózou mohou, ale nemusí postihnout zrakový nerv a zrakové korové oblasti, neuritida optiku se objevuje spíše zřídka (Lesser, 1995; Rothermal et al., 2001) a nejsou informace o částečném postižení zrakových oblastí.

Důležitým faktem je, že pokud použijeme pouze reverzační stimulaci, můžeme zachytit jen 36% patologických nálezů. Tato nízká senzitivita reverzační stimulace při dysfunkci CNS spojené s neuroboreliózou může vysvětlit pravděpodobnou příčinu malého počtu dat o VEPs při neuroborelióze v odborné literatuře, neboť právě reverzační stimulace je převážně používaná většinou elektrofyziologických laboratoří.

Když ale použijeme i pohybové stimulace VEPs, počet abnormálních nálezů stoupne na zmíněných 50%.

Pomocí stimulací vyvinutých v naší laboratoři (Kremláček et al., 2004) lze dosti selektivně testovat funkci pohybového systému zrakové dráhy – magnocelulární zrakovou dráhu a její navazující struktury (Kubová et al., 1995; Kubová et al., 1996 a,b; Korth et al., 2000; Schulte-Korne et al., 2004).

Pacienti s RS a patol. VEPs n = 27		69%	Pacienti s N.b. a patol. VEPs n = 50		50%			
Pouze R-VEP	11	40%	Pouze R-VEP	4	8%	Patol.R-VEP	18	36%
R-VEP + M-VEP	14	52%	R-VEP + M-VEP	14	28%			
a/ translační	6	22%	a/ translační	7	14%			
b/ centrifugální	1	4%	b/ centrifugální	2	4%			
c/ oba	6	22%	c/ oba	5	10%			
d/ nehodnotitel.	1	4%						
Pouze translační	1	4%	Pouze translační	13	26%	Pouze M-VEP	32	64%
Pouze centrifugální	1	4%	Pouze centrifugální	11	22%	Patol.M-VEP	46	92%
Patol.M-VEP	16	60%	Translační + radiální	8	16%			

Tab. 8. Procentuální vyjádření patologických nálezů VEPs (R-VEP a M-VEP) u pacientů s roztroušenou sklerózou a neuroboreliózou.

Naše výsledky naznačují, že magnocelulární dráha, a nebo pohybový kortex jsou více postiženy neuroboreliózou než parvocelulární dráha či striátový kortex.

Patofyziologické příčiny takového postižení nejsou dosud jasné. Je známo, že ganglion M-buněk včetně retiny a jejich axonů, stejně tak magnocelulárních neuronů v LGN jsou větší než neurony parvocelulárního systému. Byly vysloveny hypotézy o vyšších metabolických nárocích objemově větších M-buněk a o jejich větší senzitivitě k metabolickým změnám (nedostatek nenasycených mastných kyselin) (Ahmad et al., 2002), či k možným degenerativním procesům (Kilic, 2003). Je známo, že magnocelulární systém zrakové dráhy dozrává mnohem později, než systém

parvoceleulární. Zatímco zrání parvoceleulárního/ventrálního proudu je dokončeno přibližně v 6 letech, magnoceleulární/dorsální systém dozrává v 18 letech jedince (Langrová et al., 2005). Je zřejmé, že magnoceleulární systém vykazuje větší plasticitu (Mitchell and Neville, 2004).

Možný vztah mezi lymfskou boreliózou a roztroušenou sklerózou je předmětem sporů od doby, kdy byla identifikována *Borrelia burgdorferi sensu lato*. 1986 Kurtz (Kurtz, 1986) vyjádřil názor, že spirocheta může být jedním z hlavních etiologických faktorů roztroušené sklerózy. Opačný názor prezentoval Schmutzhard (Schmutzhard, 1989) a Coyle (Coyle, 1989), kteří negovali všechny vztahy mezi lymfskou boreliózou a roztroušenou sklerózou. Nicméně, na podobnost patogenetických procesů obou onemocnění upozornil Karussis (Karussis, 1999): aktivace lymfocytárního systému (Heller et al., 1990), indukce tvorby autoprotilátek včetně protilátek proti neuronálním proteinům (Kaiser, 1995) a bazickému myelinovému proteinu (Karussis et al., 1999; Weder et al., 1987). V pozdním stádiu neuroboreliózy se může objevit demyelinizace CNS, stejně jako u roztroušené sklerózy (Schmutzhard, 2002; Garcia-Monco et al., 1990).

Z našeho souboru (100 pacientů), bylo 12 pacientů vyšetřeno pro „možnou RS nebo neuroboreliózu“. U 6 z nich byl nález VEPs zcela v mezích normy (50%), zbývající pacienti měli buď izolované postižení magnoceleulárního systému zrakové dráhy (ve 4 případech), nebo postižení obou typů vláken nervi optici (2 pacienti). U všech 12 byla později diagnostikována neuroborelióza, pouze u 1 pacienta s postižením magnoceleulárního i parvoceleulárního systému zrakové dráhy, byla popsána neuroborelióza s reaktivní demyelinizací. U tohoto pacienta byla v likvorovém nálezu prokázána syntéza IgG s nálezem alkalické frakce oligo IgG pásů, typická pro demyelinizaci. Nález na magnetické rezonanci ukázal mírnou kortikosubkortikální atrofii, bez ložiskových změn a původce onemocnění byl prokázán díky pozitivnímu PCR na DNA borelií. Podle laboratorního nálezu byla diagnostikována autoagresivní demyelinizace při neuroborelióze.

Z 39 pacientů s definitivní roztroušenou sklerózou byl nalezen současný výskyt neuroboreliózy ve dvou případech. V jednom případě bylo při vyšetření VEPs

prokázáno postižení parvocelulárního i magnocelulárního systému zrakové dráhy a ve druhém pouze parvocelulárního.

Zatímco u roztroušené sklerózy se na začátku onemocnění často setkáváme s retrobulbární neuritidou, reprezentovanou malou amplitudou a prodlouženou latencí odpovědi u postiženého oka při reverzační stimulaci VEPs, pacienti s neuroboreliózou nevykázali tuto patologii ani v jednom případě. Panuje obecný dojem, že retrobulbární neuritida je častou manifestací boreliózy, naše výsledky, stejně jako výsledky Sibonyho (Sibony et al., 2005) tyto domněnky nepotvrzují.

Z popsání vychází, že elektrofyziologický nálezn typický pro postižení optiku při RS, obraz retrobulbární neuritidy, je charakterizován především postižením parvocelulárního systému zrakové dráhy (prodloužení latence P100), zatímco u pacientů s boreliózou v našem souboru převažovalo významně postižení magnocelulárního systému (prodloužení latence N160).

	Reverzace šachovnice		Translační pohyb		Centrifugální pohyb	
	Prům.lat. [ms]	Výběrová SD [ms]	Prům.lat. [ms]	Výběrová SD [ms]	Prům.lat. [ms]	Výběrová SD [ms]
N.b. n = 50	119	14	197	25	187	16
RS n = 27	139	23	183	25	180	20
Kontrola n = 30	115	6	165	10	170	11

Tab. 9. Porovnání latencí R-VEP a M-VEP u pacientů s neuroboreliózou (N.b.), roztroušenou sklerózou (RS) a kontrolního souboru.

Nalezení prodloužených latencí VEPs u pacientů trpících neuroboreliózou nemusí nevyhnutelně souviset s nervovou dysfunkcí vzn. v souvislosti s neuroboreliózou, nicméně kromě dyslexie (Szanyi et al., 1999), se nám dosud nepodařilo popsat izolované postižení magnocelulárního systému zrakové dráhy u žádné jiné diagnózy.

V naší klasifikaci patologických VEPs latencí jsme užívali normu + 2,5 standard deviation z průměru kontrolního souboru (reprezentuje 99% interval spolehlivosti), který má nízkou pravděpodobnost falešně pozitivních nálezů, takže sdělované nálezy u neuroboreliózy považujeme za signifikantní.

Budeme doufat, že užití VEPs se zařadí mezi doporučené podpůrné diagnostické metody u pacientů s pravděpodobnou neuroboreliózou a pro možnou objektivizaci úspěšnosti léčby.

6.4 Porovnání diagnostické hodnoty laboratorních testů a vyšetření magnetickou rezonancí u roztroušené sklerózy a neuroboreliózy

Česká republika je oblastí s endemickým výskytem boreliózy s odhadovanou incidencí 61 případů na 100 000 obyvatel (Janovská and Bartůněk, 2001). Podle různých zdrojů, nejméně 20% případů vede k rozvoji neurologických komplikací (Ransohoff et al., 2001). Pozitivní sérologii má 5-10% zdravých osob, většina nálezů probíhá asymptomaticky. Ze všech přisátých klíšťat je příčinou nákazy v průměru jedno ze sta. U roztroušené sklerózy se incidence odhaduje na 60 případů na 100 000 obyvatel v ČR. Jedná se o idiopatické, zánětlivé onemocnění CNS, které je charakterizováno demyelinizací a postupnou axonální degenerací.

Vyšetření likvoru u obou diagnóz má některé společné rysy, jako je lehká lymfocytární pleocytóza a přítomnost oligoklonálních IgG proužků (Bednářová et al., 2005; Heller et al., 1990; Heller et al., 1990).

Intratekální syntézy protilátek proti *B. burgdorferi* může být pozitivní nejen u neuroboreliózy (přibližně v 90%), ale též u roztroušené sklerózy (obvykle u ¼ případů). Funkce H-E bariery je vyjádřena poměrem albuminu v likvoru a jeho koncentrací v séru. Vzestup kvocientu indikuje dysfunkci H-E bariery, neboť albumin vzniká výhradně v krvi.

U roztroušené sklerózy je postižení H-E bariery popisováno u 30% pacientů a u neuroboreliózy je kvocient zvýšen přibližně v 80% případů.

Testování parametrů v likvoru charakteristických pro autoimunitní nemoci nervového systému, jako je intratekální syntéza antivirových protilátek „MRZ“ reakce (spalničky,

zarděnky, varicela zooster) má vysoké procento pozitivitu u roztroušené sklerózy (téměř 90%), zatímco u neuroboreliózy je pozitivní nález u méně než 10% pacientů.

Vysoké procento pozitivitu MRZ reakce u RS ukazuje, že jde o chronické, autoimunitní onemocnění s polyklonální aktivací plazmatických buněk s nízkou hladinou titru protilátek v porovnání s aktivací specifických plazmatických buněk u infekce jako je neuroborelióza, která je charakterizována vysokou hladinou titru protilátek proti kauzálnímu antigenu (Reiber and Peter, 2001).

MRZ reakce není specifická pro RS a může být detegována u dalších autoimunitních onemocnění postihujících CNS, jako je lupus erythematoses, Sjögrenův sy, či Wegenerova granulomatóza (Graef et al., 1994).

Typický nález v moku u RS je normální, nebo lehce zvýšený počet buněk, normální funkce H-E bariéry, vysoké procento IgG oligoklonálních proužků (90-95%) a vysoce specifická MRZ reakce (84-94%).

Typický obraz neuroboreliózy v moku je kombinovaná pleocytóza, poškozená H-E bariera, vysoké procento oligoklonálních IgG proužků (63-74%) a pozitivní intratekální syntéza protilátek proti *B. burgdorferi* (90%), negativní MRZ reakce (Reiber et al., 1996).

Laboratorní diagnostika lymfské boreliózy je založena především na průkazu specifických protilátek pomocí techniky ELISA. Tento průkaz je však i přes deklarovanou specifitativnost zatížen poměrně nízkou výpovědní hodnotou pro klinické použití. Důvodem je existence zkřížených reaktivit specifických protilátek proti jiným boreliím, včetně nepatogenních borelií, které lze považovat za součást fyziologické mikroflóry, především ústní dutiny. Potíže mohou dělat i falešně pozitivní výsledky průkazu specifických protilátek proti *B. burgdorferi* u osob, které trpí systémovými autoimunitními imunopatologickými nemocemi. Lze čekat falešnou pozitivitu zvláště u nemocných, u nichž jsou nalézány autoprotilátky proti některým z fosfolipidových antigenů. Velmi negativně ovlivňuje výpovědní hodnotu ELISA testu pro průkaz specifických protilátek proti *B. burgdorferi* i fakt, že existují zřejmě výrazné antigenní rozdíly mezi jednotlivými druhy a genospecies patogenních borelií. Je prakticky nemožné pokrýt v rutinní diagnostice celou potřebnou škálu antigenních specifit.

Lze tedy uzavřít, že výsledek nepřímého průkazu infekce *B. burgdorferi* slouží pouze jako pomocné kritérium pro klinické rozhodování.

Polymerázová řetězová reakce (PCR) deteguje přímo boreliovou DNA. Jedná se proto o velice senzitivní a specifickou metodu. PCR výsledky jsou stálé a přesné (Keller et al., 1992).

Magnetická rezonance

Toto vyšetření je považováno za vysoce senzitivní u pacientů s roztroušenou sklerózou (v našem souboru 79%). Patří do základní sady vyšetření u pacientů s RS, kde jsou definovány charakteristiky, které zvyšují pravděpodobnost odhalení RS. Zahrnují počet lézí (devět a více), lokalizaci lézí (v blízkosti komor, juxtakortikální, infratentoriální či spinální) a zvýraznění lézí při použití kontrastního média. Obvykle vícečetná T2 hyperintenzní ložiska v bílé hmotě mozku o velikosti 3 a více milimetrů, jejichž diseminace v čase (objeví-li se nová léze po 3 měsících od první ataky) pomáhá včasné diagnostice roztroušené sklerózy.

Pacienti s neuroboreliózou vykazují při vyšetření magnetickou rezonancí patologii přibližně v 30%. Z toho nejčastěji nález odpovídá mozkové atrofii (40-60% obvykle nekorespondující s demencí), méně často je popisována demyelinizace (20-25%), nicméně u cca 10% pacientů nález demyelinizace splňuje kritéria pro roztroušenou sklerózu. Méně často se vyskytuje i cévní postižení. Lze shrnout, že neuroradiologické známky u neuroboreliózy nejsou specifické. U části pacientů s neuroboreliózou odpovídá nález T2 hyperintenzních ložisek v bílé hmotě kritériím pro roztroušenou sklerózu. Antibiotická léčba vede ke zmenšení nebo vymizení těchto ložisek (Triulzi and Scotti, 1998; Tarasow et al., 2001; Halperin et al., 1996).

6.5 Porovnání výsledků vyšetření VEPs u roztroušené sklerózy a neuroboreliózy

Pacienti s roztroušenou sklerózou vykazují častěji patologický nález při vyšetření VEPs (69%), než je tomu u pacientů s neuroboreliózou (50%). Tento nález je ve shodě s řadou prací zabývajících se postižením zrakového nervu u obou diagnóz (Lesser, 1995; McDonald et al., 1992).

Pro postižení zrakové dráhy u RS je typické, výrazné prodloužení latencí při použití reverzační stimulace, které charakterizuje postižení parvocelulárního/ventrálního proudu (92% případů). Přibližně v polovině případů je postižení parvocelulárního systému doprovázeno současným postižením magnocelulárního/dorsálního proudu, tedy prodloužení latencí při stimulaci pohybem. Izolované postižení dorsálního proudu se u RS vyskytuje zřídka.

Naopak pacienti trpící neuroboreliózou, vykazují zejména prodloužené latence při stimulaci pohybem (92% z patologických nálezů), tedy postižení magnocelulárního/dorsálního systému, které bývá u přibližně třetiny pacientů doprovázeno současným postižením parvocelulárního/ventrálního proudu. Z těchto nálezů vyplývá, že reverzační stimulace, která je standardně používána ve většině laboratoří, zachytí pouze třetinu patologií oproti rozšířené sadě VEPs (o pohybové stimulace) používaných naší výzkumnou skupinou. Izolované postižení magnocelulárního/dorsálního proudu v 64% patologických nálezů u neuroboreliózy je výsledek, který může pomoci v diferenciální diagnostice u pacientů s možnou roztroušenou sklerózou. Nicméně, je tu velké množství pacientů, kteří mají postiženy oba zrakové systémy (parvocelulární/ventrální a magnocelulární/dorsální): roztroušená skleróza (52%) a neuroborelióza (28%).

Podobně jako u vyšetření MR, kde po antibiotické léčbě neuroboreliózy dochází ke zmenšení až vymizení ložisek, můžeme pozorovat u vyšetření VEPs, zkracování latencí evokovaných potenciálů.

Výsledky vyšetření pomocí VEPs musíme vždy hodnotit v kontextu s klinickým nálezem a dalšími diagnostickými metodami, včetně velké interindividuální variability nálezů u obou diagnóz.

V odborné literatuře je např. popisován případ pacientky s bilaterální retrobulbární neuritidou a mnohočetnými paraventriculárními a subkortikálními demyelinizačními lézemi při vyšetření MR. Laboratorní nález potvrdil chronickou neuroboreliózu a antibiotická léčba vedla k úpravě zrakové ostrosti. Šlo o první popsany případ intrakraniálních demyelinizačních lézí spojených s bilaterální retrobulbární neuritidou u sérologicky definované infekce borelií (Bialasiewicz et al., 1989).

V několika studiích z poslední doby, zabývajících se testováním kognitivních EP (ERP), jsou popisovány změny těchto evokovaných potenciálů, předcházející změnám primárních EP u roztroušené sklerózy (Polich et al., 1992) i u neuroboreliózy (Kaplan et al., 2003; Fallon et al., 2003). Testování ERP u roztroušené sklerózy a neuroboreliózy bude jedním z našich dalších výzkumných cílů pro objasnění funkčních změn kognitivního zpracování zrakových informací.

7. Závěr – splnění cílů disertační práce

7.1 Migréna

1. Výsledky stimulace primární zrakové kůry a sekundárních zrakových korových oblastí neukázaly signifikantní rozdíly mezi migreniky a kontrolní skupinou.
2. Migrenici měli při vyšetření EEG frekvenčního spektra při zavřených očích zcela normální nález.
3. Stejná reakce na vzácný a častý podnět při vyšetření pasivního ERP detegovala pokles habituace u migrenických pacientů. To dokazuje, že vhodný typ kognitivních evokovaných potenciálů (ERP) může být dostatečně citlivým nástrojem pro průkaz funkčních změn CNS u migreniků, respektive k objektivizaci efektu terapie.
4. Cílem této experimentální práce bylo zjištění dalších možností využití zrakových evokovaných potenciálů jako diagnostické metody v neurooftalmologii. Velká interindividuální variabilita odpovědí při testování námi používaných typů kognitivních evokovaných potenciálů byla výsledkem, který klinické využití této metody pro rutinní diagnostiku patologických nálezů činil velmi obtížnou, neboť doporučení zvyšující senzitivitu ERP nebyla v té době používána (Polich, 1998). Zejména zachycení lehkého postižení kognitivních funkcí bylo, díky velké variabilitě VEPs, téměř nemožné. Z těchto důvodů, jsme další experimentální část zaměřili více na zkoumání funkce sekundárních zrakových korových oblastí, tedy testování aspektů zrakového vnímání pohybujících se podnětů a jejich klinické využití u různých neurooftalmologických diagnóz.

7.2 Roztroušená skleróza

1. V našem souboru pacientů s RS přispělo vyšetření MR k určení diagnózy u 79% případů.
2. Vyšetření VEPs vykazovalo patologický nález u 69% těchto pacientů. V 10% případů byl patologický nález VEPs při nespécifickém nálezů MR.

3. Izolované postižení magnocelulárního/dorsálního proudu jsme prokázali u 8% pacientů s RS. M-VEP v našem souboru zvyšují senzitivitu vyšetření velmi omezeně.
4. VEPs mohou být užitečné zejména v případě, kdy nález na MR je malý, nebo málo specifický. Proto je tato metoda využívána v základní sadě vyšetření při diagnostice RS.

7.3 Neuroborelióza

1. V našem souboru vykazalo vyšetření VEPs patologický nález u 50% pacientů s neuroboreliózou.
2. Neuroborelióza postihuje převážně magnocelulární/dorsální proud zrakové dráhy.
3. Výsledky studie naznačují možnost využití této metody jako pomocného kritéria při diagnostice neuroboreliózy.
4. VEPs mohou pomoci v diferenciální diagnostice neuroboreliózy a roztroušené sklerózy.

8. Použitá literatura

- Afra J, Cecchini AP, De Pasqua V. Visual evoked potentials during long periods of pattern-reversal stimulation in migraine. *Brain* 1998; 11: 233-241.
- Ahmad A, Moriguchi T, Salem N. Decrease in neuron size in docosahexaenoic acid-deficient brain. *Pediatr. Neuro.* 2002; 26 (3): 210-18.
- Al-Omaishi J, Bashir R, Gendelman HE. The cellular immunology of multiple sclerosis. *J. Leukoc. Biol.* 1999; 65: 444-52.
- Antel JP, Owens T. Immune regulation and CNS autoimmune disease. *J. Neuroimmunol.* 1999; 100: 181-189.
- Bach M, Ullrich D. Motion adaptation governs the shape of motion-evoked cortical potentials. *Vision Res.* 1994; 34 (12): 1541-7.
- Baudena P, Halgren E, Heit G, Clarke JM. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli: III. Frontal cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 94: 251-254.
- Bednářik J, Kadaňka Z, Dufek J, Polčáková M. Multimodal Sensory and Motor Evoked Potentials and oligoclonal Immunoglobulins in „Singular sclerosis”. A Contribution to Early Diagnosis and Prediction of Clinical Dissemination. *Scripta medica* 1992; 65: 423-432.
- Bednářová J, Štourač P, Adam P. Relevance of immunological variables in neuroborreliosis and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112 (2): 97-102.
- Beer S, Rösler KM, Hess CW. Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 152-9.
- Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, et al. 5-y Follow-up study of patients with neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 421-425.
- Bialasiewicz AA, Huk W, Druschky KF, Naumann GO. *Borrelia burgdorferi* infection with bilateral optic neuritis and intracerebral demyelination lesions. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 1989; 195 (2): 91-4.
- Bisti S, Carmignoto G, Galli L, Maffei L. Spatial-frequency characteristics of neurones of area 18 in the cat: dependence on the velocity of the visual stimulus. *J. Physiol.* 1985; 359: 259-268.
- Bojar M.: Lymeská borrelióza. Praha Maxdorf Jessenius 1996; 84-88.
- Brecelj J, Kakigi R, Koyama S, Hoshiyama M. Visual evoked magnetic responses to central and peripheral stimulation: simultaneous VEP recordings. *Brain Topogr* 1998; 10 (3): 227-37.
- Buc M. Autoimunita. I. Imunopatogenetické mechanizmy autoimunitných procesov. *Čes Revmatol* 1996; 4 (1): 3-10.
- Bureš T, Burešová O, Křivánek T. Spreading depression in brain and behavior. *Academia Praha* 1988; 77-79.
- Butler PD, Zemon V, Schechter I, Saperstein AM, Hoptman MJ, Lim KO, Revheim N, Silipo G, Javitt DC. Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62 (5): 495-504.
- Camacho LM, Wenzel W, Aschoff J: Klinische Anwendung der visuell evozierten potentiale zur untersuchung von chiasmatischen und postchiasmatischen Lasionen. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 1981; 230: 243-256.

- Cerny Z, Blazikova I, Snelerova M. Klinické projevy lymeské boreliózy u souboru 518 dospělých nemocných hospitalizovaných na infekční klinice FN Brno-Bohunice v letech 1993-1997. *Klin Mikrob Inf Lék* 1998; 4.
- Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 7: 1-96.
- Cole SR, Beck RW, Moke PS, Kaufman DI, Tourtellotte WW. The predictive value of CSF oligoclonal banding for MS 5 years after optic neuritis. Optic Neuritis Study Group. *Neurology* 1998; 51: 885-7.
- Comi G, Leocani L, Medaglini S, Locatelli T, Martinelli V, Santuccio G, et al. Measuring evoked responses in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 263-7.
- Coyle PK: *Borrelia burgdorferi* antibodies in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1989; 39: 760-61.
- Desmedt JE, Debecker J, Manil J. Mise and evidence d'un signe électrique cerebral associé a la detection par le sujet d'un stimulus sensoriel tactile. *Bull Acad R med Belg* 1965; 5: 887-936.
- De Tommaso M, Sciruicchio V, Guido M. EEG spectral analysis in migraine without aura attacks. *Cephalalgia* 1998; 18 (6): 324-328.
- Diamond S, Medina TL. Headaches. *Clinical Symposia*. 1981; 33 (2): 2-32.
- Donta S. Late and chronic Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002; 86: 341-9.
- Duffy CJ, Wurtz RH. Sensitivity of MST neurons to optic flow stimuli. I. A continuum of response selectivity to large-field stimuli. *J Neurophysiol* 1991a; 65 (6): 1329-1345.
- Duffy CJ, Wurtz RH. Sensitivity of MST neurons to optic flow stimuli. II. Mechanisms of response selectivity revealed by small field stimuli. *J Neurophysiol* 1991b; 65 (6): 1346-1359.
- Duncan-Johnson CC. P300 Latency: A New Metric of Information Processing. *Psychophysiology* 1981; 3: 207-215.
- Enroth-Cugell C, Robson JG. The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat. *J. Physiol. (Lond.)* 1966; 187: 517-552.
- Evers S, Bauer B, Grottemeyer KH. Event-related potentials (P300) in primary headache in childhood and adolescence. *J Child Neurol* 1998; 13 (7): 322-326.
- Fagan JE, Yolton RL. Theoretical reliability of visual evoked response-based acuity determinations. *Amer. J. optom. Physiol. Optics*. 1985; 62: 95-99.
- Fallon A, Keilp J, Prohovnik I, Van Heertum R, Mann JJ. Regional cerebral blood flow and cognitive deficits in chronic Lyme disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 326-332.
- Ffytche DH, Guy CN, Zeki S. The parallel visual motion inputs into areas V1 and V5 of human cerebral cortex. *Brain* 1985?; 118: 1375-1394.
- Filippini G, Comi GC, Cosi V, Bevilacqua L, Ferrarini M, Martinelli V, et al. Sensitivities and predictive values of paraclinical tests for diagnosing multiple sclerosis. *J Neurol (Berlin)* 1994; 241: 132-7.
- Fraser CM, Casjens S, Huang WM, et al. Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature* 1997; 390: 580-586.

- Frederiksen JL, Larsson HB, 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; 83 (5): 343-50.
- Garcia-Monco JC, Miro Jornet J, Fernandez Villar B, Benach JL, Guerrero Espejo A, Berciano JA. Multiple sclerosis or Lyme disease? a diagnosis problem of exclusion. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 685-688.
- Gerber WD, Schoenen J. Biobehavioral correlates in migraine: the role of hypersensitivity and information-processing dysfunction. *Cephalalgia* 1998; 18 (21): 5-11.
- Gilmore RL, Kasarskis EJ, Carr WA, Norvell E. Comparative impact of paraclinical studies in establishing the diagnosis of multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 73 (5): 433-442.
- Graef IT, Henze T, Reiber H. Polyspezifische Immunreaktion in ZNS bei Autoimmunerkrankung mit ZNS Beteiligung. *Y Artztl Fortbild* 1994; 88: 587-91.
- Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1720-5.
- Hafler DA, Weiner HL. Immunologic mechanisms and therapy in multiple sclerosis. *Immunol. Rev.* 1995; 144: 75-107.
- Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed visual evoked responses in optic neuritis. *Lancet* 1972; 1: 982-985.
- Halperin JJ, Luft BJ, Anand AK, Roque CT, Alvarez O, Volkman DJ, et al. Lyme neuroborreliosis: central nervous system manifestations. *Neurology* 1989; 39 (6): 753-9.
- Halperin J, Lorigian E, Finkel M, Pearl R. Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system Lyme borreliosis (Lyme disease). *Neurology* 1996; 46: 619-627.
- Hanington E. Migraine. A blood disorder? *Lancet II.* 8088. 1978; 501-503.
- Havrdová E, Horáková D. Roztroušená sklerosa. *Postgraduální medicína* 2004; 6: 382-389.
- Heller J, Holzer G, Schimrigk K. Immunological differentiation between neuroborreliosis and multiple sclerosis. *J Neurol* 1990; 237: 465-470.
- Heller J, Holzer G, Schimrigk K.: ELISA for specifying oligoclonal bands of isoelectric focusing of cerebrospinal fluid in patients with neuroborreliosis and multiple sclerosis. *Nervenarzt* 1990; 61 (4): 248-9.
- Hendry SH, Huntsman MM, Vinuela A, Mohler H, De Blas AL, Jones EG. GABAA receptor subunit immunoreactivity in primate visual cortex: distribution in macaques and humans and regulation by visual input in adulthood. *J Neurosci* 1994; 14 (4): 2383-401.
- Hirschfeld M. Cutting edge: inflammatory signaling by *Borrelia burgdorferi* lipoproteins is mediated by Toll-like receptor 2. *J. Immunol.* 1999; 163: 2382-2386.
- Hoepfner TJ, Bergen D, Morrell F: Hemispheric asymmetry of visual evoked potentials in patients with welldefined occipital lesions. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1984; 57: 310-319.

- Hoffmann MB, Unsöld AS, Bach M. Directional tuning of human motion adaptation as reflected by the motion VEP. *Vis Res* 2001; 40: 2187-2194.
- Hollants-Gilhuijs MA, De Munck JC, Kubová Z, van Royen E, Spekreijse H. The development of hemispheric asymmetry in human motion VEPs. *Vision Res.* 2000; 40 (1): 1-11.
- Honegr K, Dostál V. Klinické projevy a léčba lymfské boreliózy. *Klin mikrobiol inf lék* 2004; 10 (1): 5-10.
- Hopkins A. Headache (Problems in diagnosis and management). W.B. Saunders Company, London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo. 1988; 398.
- Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J. Physiol.* 1962; 160: 106-154.
- Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields and functional architecture in two nonstriate areas (18 and 19) of the cat. *J. Neurophysiol.* 1965; 28: 229-289.
- Hubel DH. Exploration of the primary visual cortex, 1955-1978. *Nature* 1982; 231: 515-524.
- Chabot RJ, Sigal LH. QEEG and evoked potentials in central nervous system Lyme disease. *Clin Electroencephalogr* 1995; 26 (3): 137-45.
- Humphrey PPA, Feniuk W, Marriott AS, Tanner RJN, Jackson MR, Tucker ML. Preclinical studies on the antimigraine drug, Sumatriptan. *Eur. Neurol.* 1991; 31: 282-290.
- Chiappa KH. Pattern-shift visual, brainstem auditory and short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1984; 436: 315-27.
- Ikeda H, Wright MJ. Receptive field organization of „sustained“ and „transient“ retinal ganglion cells which subserve different functional roles. *J. Physiol.* 1972; 227: 769-800.
- Janovská D, Bartůněk P. Lyme borreliosis-epidemiology in Czech Republic. *Lymeská borelióza*. Prague: Grada Publishing 2001; 19-32.
- Jasper HH. Report of the committee on methods of examination in electroencephalography. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1958; 10: 106-154.
- Kahl O, Janetzki-Mittmann C, Gray JS, et al. Association between different clinical manifestations of Lyme disease and different species of *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *Res Microbiol* 1995; 146: 329-340.
- Kaiser R. Intrathecal immune response in patients with neuroborreliosis: specificity of antibodies for neuronal proteins. *J Neurol* 1995; 242: 319-325.
- Kaiser R. Neuroborreliosis. *J Neurol* 1998; 245 (5): 247-55.
- Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease Do additional antibiotics help? *Neurology* 2003; 60 (12): 1916-1922.
- Karussis D, Weiner HL, Abramsky O. Multiple sclerosis vs Lyme disease: a case presentation to a discussant and a review of the literature. *Mult Scler* 1999; 5: 395-402.
- Keller TL, Halperin JJ, Whitman M. PCR detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in cerebrospinal fluid of Lyme neuroborreliosis patients. *Neurology* 1992; 42 (1): 32-42.
- Khoshbin S, Hallett M. Multimodality evoked potentials and blink reflex in multiple sclerosis. *Neurology* 1981; 31: 138-144.

- 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; 25 (5): 587-98.
- Korth M, Kohl S, Martus P, Sembritzki T. Motion-Evoked pattern visual evoked potentials in glaucoma. *J Glaucoma* 2000; 9 (5): 376-87.
- Kratz KE, Webb SV, Sherman SM. Electrophysiological classification of X and Y cells in the cat's lateral geniculate nucleus. *Vision Res.* 1978; 18: 1261-1264.
- Krejsek J, Kopecký O. *Klinická imunologie.* Nucleus HK 2004; 499-648.
- Krekelberg B, Albright TD. Motion Mechanisms in Macaque MT. *J Neurophysiol.* 2004; 1(in press).
- Kremláček J, Kuba M, Kubová Z, Chlubnová J.: Motion-onset VEPs to translating, radial, rotating and spiral stimuli. *Doc Ophthalmol* 2004; 109: 169-175.
- Kremláček J, Kuba M, Chlubnová J, Kubová Z. Effect of stimulus localisation on motion-onset VEP. *Vision Res.* 2004; 44 (26): 2989-3000.
- Kuba M, Peregrin J, Svěrák J, Juran J. Zrakové vyvolané odpovědi u dětí s amblyopií. *Čs.Oftal.* 1983; 39: 289-296.
- Kuba M, Kubová Z. Visual evoked potentials specific for motion-onset. *Documenta Ophthalmol* 1992; 80: 83-9.
- Kuba M, Kremláček J, Hůlek P, Kubová Z, Vít F. Advanced electrophysiological diagnostics of hepatic and portosystemic encephalopathy. *Acta medica (Hradec Králové)* 1996; 39: 21-6 .
- Kuba M, Kremláček J, Kubová Z. Cognitive evoked potentials related to visual perception of motion in human subjects. *Physiol. Res.* 1998; 47: 265 - 270.
- Kubová Z, Kuba M, Hubáček J, Vít F. Properties of visual evoked potentials to onset of movement on a television screen. *Doc. Ophthalmol.* 1990; 75 (1): 67-72.
- Kubová Z, Kuba M. Zrakové vyvolané odpovědi na začátek pohybu struktury v zorném poli I – základní charakteristika. *Čs Neurol Neurochir* 1992a; 55/88: 52-6.
- Kubová Z, Kuba M. Zrakové vyvolané odpovědi na začátek pohybu struktury v zorném poli II – diagnostika roztroušené sklerózy mozkomíšní. *Čs Neurol Neurochir* 1992b; 55/88 (2): 57-60.
- Kubová Z, Kuba M, Spekreijse H, Blakemore C. Contrast dependence of motion-onset and pattern-reversal evoked potentials. *Vision Research* 1995; 35: 197-205.
- Kubová Z, Kuba M. Motion-onset VEPs Improve the Diagnostics of Multiple Sclerosis and Optic Neuritis. *Sbor Ved Pr LF UK Hradec Králové* 1995; 38 (2): 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; 36 (1): 181-90.
- Kubová Z, Kuba M, Peregrin J, Nováková V. Visual evoked potential evidence for magnocellular system deficit in dyslexia. *Physiol. Res.* 1996b; 45 (1): 87-9.
- Kubová Z, Kuba M, Hrochová J, Svěrák J. Motion-onset visual evoked potentials improve the diagnosis of glaucoma. *Doc. Ophthalmol.* 1997; 92 (3): 211-21.
- Kubová Z, Szanyi J, Langrová J, Kremláček J, Kuba M, Honegr K. Motion-onset and pattern-reversal VEPs in diagnostics of Neuroborreliosis. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2006; 23 (5): 416-420.
- Kurtz SK. Relapsing fever/Lyme disease. *Multiple sclerosis. Med Hypotheses* 1986; 21: 335-43.

- Kurtzke JF. An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurol* 1983; 33: 1444-52.
- Lagae L, Maes H, Raiguel S, Xiao DK, Orban GA. Responses of macaque STS neurons to optic flow components: a comparison of areas MT and MST. *J Neurophysiol* 1994; 71(5): 1597-626.
- Lance JW. 5-Hydroxytryptamine and its role in migraine. *Eur. Neurol.* 1991; 31: 279-281.
- 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.* 2006; 46: 536-544.
- Lauritzen M, Olesen T. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon 133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984; 107: 447-461.
- Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 1944; 7: 359-390.
- Leao AAP. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 1944; 7: 391-396.
- Lesser RL. Ocular Manifestation of Lyme Disease. *American Journal of Medicine* 1995; 98 (4): 60-62.
- Lewis JW, Van Essen DC. Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 2000; 428 (1): 112-37.
- Livingstone M, Hubel D. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science* 1988; 240, 4853: 740-49.
- Lozza A, Proietti Cecchini A, Afra J, Schoenen J. Neurophysiological approach to primary headache pathophysiology. *Cephalalgia* 1998; 18 (21): 12-16.
- Lundberg PO. Endocrine headaches. In: Clifford RF. *Handbook of clinical neurology. Headache.* 1986; 4: 431-440.
- Lundberg PO. Migraine and hormones. *Migraine Monitor* 1991; 4-7.
- LYME BORRELIOSIS: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108: 741-747, Case Definition for Public Health Surveillance. *MMWR* 1990; 39 (RR-13): 1-43.
- Lynch JC: The functional organization of posterior parietal associations cortex. *Behav. Brain Sci.* 1980; 3: 485-534.
- Maier J, Dagnelie G, Spekreijse H, van Dijk BW. Principal components analysis for source localization of VEPs in man. *Vision Res.* 1987; 27: 165-177.
- Martin R, Ruddle NH, Reingold S. T helper cell differentiation in multiple sclerosis and autoimmunity. *Immunol. Today* 1998; 19 (11): 495-498.
- Maunsell JHR, Van Essen DC: Functional properties of neurons in middle temporal visual area of the macaque monkey. I. selective for stimulus direction, speed and orientation. *J. Neurophysiol.* 1983; 49: 1127-1147.
- McDonald WI, Barnes D. The ocular manifestations of multiple sclerosis: abnormalities of the afferent visual system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 747-752.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.

- McKee SP, Nakayama K. The detection of motion in the peripheral visual field. *Vision Res.* 1984; 24: 25-32.
- Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain* 1998; 121: 1013-1052.
- Miklossy J, Khalili K, Gern L, Ericson RL, Darekar P, Bolle L, et al. *Borrelia burgdorferi* persists in the brain in chronic lyme neuroborreliosis and may be associated with Alzheimer disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2004; 6 (6): 639-49.
- Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121: 3-24.
- Mitchell TV, Neville HJ. Asynchronies in the development of electrophysiological responses to motion and color. *J. Cogn. Neurosci.* 2004; 16 (8): 1363-74.
- Mitzdorf U. Current source-density method and application in cat cerebral cortex: Investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiol. Rev.* 1985; 65: 37-100.
- Mitzdorf U. Properties of the evoked potential generators: current source-density analysis of visually evoked potentials in the cat cortex. *Intern. J. Neuroscience* 1987; 33: 33-59.
- Mitzdorf U. Evoked potentials and their physiological causes: an access to delocalized cortical activity. *Springer Series in Brain Dynamics 1* Edited by Erol Basar. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1988; 140-153.
- Morrison TB, Weis JH, Weis JJ. *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A (OspA) activates and primes human neutrophils. *J. Immunol.* 1997; 158: 4838-4845.
- Morrone MC, Burr DC, Vaina LM. Two stages of visual processing for radial and circular motion. *Nature* 1995; 376 (6540): 507-9.
- Morrone MC, Tosetti M, Montanaro D, Fiorentini A, Cioni G, Burr DC. A cortical area that responds specifically to optic flow, revealed by fMRI. *Nat Neurosci* 2000; 3 (12): 1322-8.
- Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann. Neurol.* 1984; 16: 157-168.
- Müller R, Göpfert E, Leineweber M, Greenlee MW. Effect of adaptation direction on the motion VEP and perceived speed of drifting gratings. *Vis Res* 2004; 44: 2381-2392.
- Nattero G. Menstrual headache. In: Critchley M. *Advances in neurology*. New York Raven Press. 1982; 33: 215-226.
- Newsome TW, Mikami A, Wurtz RH. Motion selectivity in macaque visual cortex. III. Psychophysics and physiology of apparent motion. *J. Neurophysiol.* 1986; 55: 1340-1351.
- Newsome WT, Wurtz RH, Komatsu H. Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movements. II. Differentiation of retinal from extraretinal input. *J. Neurophysiol* 1988; 60: 604-620.
- Niedermeyer E, Lopes da Silva F. *Electroencephalography . Basic principles, clinical applications, and related fields*. Baltimore Williams and Wilkins 1999.
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M. Multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (13): 938-952.

- Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N, et al. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23: 8-19.
- O'Connor KC, Bar-Or A, Hafler DA. The neuroimmunology of multiple sclerosis: possible roles of T and B lymphocytes in immunopathogenesis. *J. Clin. Immunol.* 2001; 21 (2): 81-92.
- Oelkers R, Grosser K, Lang E. Visual evoked potentials in migraine patients: alterations depend on pattern spatial frequency. *Brain* 1999; 122: 1147-1155.
- Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R. Assessment of MRI criteria for diagnosis for multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 905-9.
- Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann. Neurol.* 1981; 9: 344-352.
- Olesen J. The ischemic hypothesis of migraine. *Arch. Neurol.* 1987; 44: 321-322.
- Olesen J, Edvinsson L. Migraine: a research field matured for the basic neurosciences. *TINS.* 1991; 14: 3-5.
- Olesen J. Les mecanismes de la migraine. *La Recherche.* 1992; 23: 160-168.
- Orban GA, 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; 56: 462-80.
- Paty DW, Ebers GC. Multiple sclerosis. Philadelphia: F.A.Davis Company 1998; 98-100.
- Paty DW, McFarland H. Magnetic resonance techniques to monitor the long term evolution of multiple sclerosis pathology and to monitor definitive clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 47-51.
- Pedley TA, Emerson RE. Electroencephalography and evoked potentials. In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in clinical practice.* Boston Butterworth-Heinemann, 1996; 453-476.
- Peregrin J, Svěrák J, Hanušová I. Reverzační fotostimulace a hodnocení zrakových funkcí. *Čs.Oftal.* 1980; 36: 153-162.
- Peter O, Bretz AG, Bee D. Occurrence of different genospecies of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in ixodid ticks of Valais, Switzerland. *Eur J Epidemiol* 1995; 11: 463-7.
- Pettigrew JD, Sanderson KJ, Levick WR. *Visual Neuroscience,* Cambridge University Press, Cambridge 1986.
- Polich J, Romine JS, Sipe JC, Aung M, Dalessio DJ. P300 in multiple sclerosis. *Int J Psychophysiol* 1992; 12: 155-3.
- Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol. Psychol.* 1995; 41 (2): 103-46.
- Polich J. P300 clinical utility and control of variability. *J Clin Neurophysiol.* 1998; 15 (1): 14-33.
- Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int. J. Psychophysiol.* 2000; 38 (1): 3-19.
- Potts GF. An ERP index of task relevance evaluation of visual stimuli. *Brain Cogn.* 2004; 56 (1): 5-13.
- Ptito M, Kupers R, Faubert J, Gjedde A. Cortical representation of inward and outward radial motion in man. *Neuroimage* 2001; 14 (6): 1409-15.

- Ragheb S, Lisak RP. Multiple sclerosis: Genetic background versus environment. *Ann Neurol* 1993; 34: 509-510.
- Ramesh G, Alvarez AL, Roberts ED, Dennis VA, Lasater BL, Alvarez X, et al. Pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: *Borrelia burgdorferi* lipoproteins induce both proliferation and apoptosis in rhesus monkey astrocytes. *Eur. J. Immunol.* 2003; 33: 2539-2550.
- Ransohoff R, Benveniste E, Cadavid D. *Neuroimmunology*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2001; 7: 7-42.
- Reiber H, Thompson EJ, Trojano M, Livrea P. Cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis. Milano, Springer-Verlag 1996; 51-72.
- Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001; 184: 101-22.
- Ritchie JM, Waxman SG, Waksman BH. Basic and clinical electrophysiology of demyelinating diseases. *Neurology* 1981; 31: 1308-1310.
- Rothermal H, Hedges TR, Steere AC. Optic neuropathy in children with Lyme disease. *Pediatrics* 2001; 108 (2): 477-81.
- Ryskova O, Vyslouzil L, Honegr K, Lesna J, Horacek J, Skrabkova Z. Lyme borreliosis- incidence of serum anti-myelin antibodies. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2002; 51: 60-65.
- Sachs M, Wolf A, Russel JAG, Christman DR. Effect of Reserpin on regional cerebral glukose metabolism in control and migraine subjects. *Arch. Neurol.* 1986; 43: 1117-1123.
- Saito H, Yukie M, Tanaka K, Hikosaka K, Fukada Y, Iwai E. Integration of direction signals of image motion in the superior temporal sulcus of the macaque monkey. *J Neurosci* 1986; 6 (1): 145-157.
- Sharief MK. Impaired Fas-independent apoptosis of T lymphocytes in patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2000; 109: 236-243.
- Schellart NA, Trindade MJ, Reits D, Verbunt JP, Spekreijse H. Temporal and spatial congruence of components of motion-onset evoked responses investigated by whole-head magneto-electroencephalography. *Vision Res.* 2004; 44 (2): 119-34.
- Schmutzhard E. Lyme borreliosis and multiple sclerosis. *Biomed Pharmacother* 1989; 43: 415-19.
- Schmutzhard E. Multiple sclerosis and Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114 (13-14): 539543.
- Schoenen J. Cortical electrophysiology in migraine and possible pathogenetic implications. *Clin Neurosci* 1998; 5: 7-10.
- Schulte-Korne G, Bartling J, Deimel W, Remschmidt H. Motion-onset VEPs in dyslexia. Evidence for visual perceptual deficit. *Neuroreport* 2004; 15 (6): 1075-1078.
- Schwan TG, Piesman J. Temporal changes in outer surface proteins A and C of the lyme disease – associated spirochete, *Borrelia burgdorferi*, during the chain of infection in ticks and mice. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 383-388.
- Sibony P, Halperin J, Coyle PK, Patel K. Reactive Lyme serology in optic neuritis. *J Neuroophthalmol.* 2005; 25 (2): 67-8.

- Sigal LH. Lyme borreliosis (Lyme disease): interactions of *Borrelia burgdorferi* sensu lato with human (and other mammalian) hosts. *Bull. Inst. Pasteur.* 1998; 96: 189-206.
- Staudacher T, Reuther R, Rittmann M, Krastel H. Die Wertigkeit der visuell evozierten Potentiale (VEP) bei Kompression der vorderen Sehbahn, speziell in der Chiasmaregion. *Nervenarzt* 1985; 56: 560-561.
- Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2003; 362: 1639-47.
- Steere AC. Lyme Disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 115-125.
- Steinman L. Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell* 1996; 85: 299-302.
- Sutton S, Baren M, Zubin J, John ER. Evoked potentials correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965; 150: 1187-1188.
- Szanyi J, Kuba M, Kremláček J. Elektrofyziologické nálezy u dyslexie. *Lékařské zprávy LF UK Hradec Králové* 1999; 44: 113-120.
- Szanyi J, Kuba M, Kremláček J, Chlubnová J, Waberžinek G. Elektrofyziologické nálezy u migrény. *Čs. Neurol. Neurochir.* 2001; 6: 349-354.
- Szanyi J, Kuba M, Kremláček J, Taláb R, Žižka J. Porovnání výsledků vyšetření zrakových evokovaných potenciálů a magnetické rezonance u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Čs. Neurol. Neurochir.* 2003; 4: 258-262.
- Tager F, Fallon B, Keilp J. A controlled study of cognitive deficits in children with chronic Lyme disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 500-7.
- Tanaka K, Fukada Y, Saito H. Underlying mechanisms of the response specificity of expansion/contraction and rotation cells in the dorsal part of the medial superior temporal area of the macaque monkey. *J Neurophysiol* 1989; 62 (3): 642-656.
- Tarasow E, Ustymowicz A, Zajkowska J, Hermanowska-Szpakowicz T. Neuroborreliosis: CT and MRI findings in 14 cases. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2001; 35 (5): 803-13.
- Tekavcic-Pompe M, Stirn-Kranjc B, Breclj J. Optic neuritis in children – clinical and electrophysiological follow-up. *Doc. Ophthalmol.* 2003; 107 (3): 261-70.
- Tootell RB, Dale AM, Sereno MI, Malach R. New images from human visual cortex. *Trends Neurosci* 1996; 19 (11): 481-9.
- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 378: 278-285.
- Triulzi F, Scotti G. Differential diagnosis of multiple sclerosis: contribution of magnetic resonance techniques. *J Neurol Neurosurg* 1998; 64 (1): 6-14.
- Trojano M, Paolicelli D. The differential diagnosis of multiple sclerosis: classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes. *Neurol Sci* 2001; 22 (2): 98-102.
- Van Essen DC, Maunsell JHR, Bixby JL. Two visual areas in the macaque cortex involved in the analysis of movement. *Exp. Brain Res.* 1980; 41: A 28.
- Van Essen DC, Maunsell JHR, Bixby JL. The middle temporal visual area in the macaque: myeloarchitecture, connection, functional properties and topographic organization. *J. Comp. Neurol.* 1981; 199: 293-326.
- Van Lith GHM, Vijfvinkel-Bruinenga S, Graniewski-Wijnands H. Pattern evoked cortical potentials and compressive lesions along the visual pathways. *Documenta Ophthalmologica* 1982; 52: 347-353.

- Veiga H, Deslandes A, Cagy M, McDowell K, Pompeu F, Piedade R, Ribeiro P. Visual event-related potentials (P300): a normative study. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2004; 62 (3A): 575-81.
- Wang W, Schoenen J. Interictal potentiation of passive „oddball“ auditory event-related potentials in migraine. *Cephalalgia* 1998; 18 (5): 261-265.
- Weder B, Wiedersheim P, Matter L, Steck A, Otto F.: Chronic progressive neurological involvement in *Borrelia burgdorferi* infection. *J Neurol* 1987; 234: 40-43.
- Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-146.
- Weinstein A, Britchkov M. Lyme arthritis and post-Lyme disease syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 383-7.
- Welch KMA. Migraine. A biobehavioral disorder. *Arch. Neurol.* 1987; 44: 323-326.
- Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH. Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. *Lab. Invest.* 2001; 81 (3): 263-281.
- Yuant J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000; 407: 802-809.