



## **Akademie věd České republiky**

### **Teze disertace**

k získání vědeckého titulu "doktor věd"

ve skupině věd: "MOLEKULÁRNĚ-BIOLOGICKÉ A LÉKAŘSKÉ VĚDY"

Název disertace:

## **MOTION-ONSET VISUAL EVOKED POTENTIALS AND THEIR DIAGNOSTIC APPLICATIONS**

Komise pro obhajoby

doktorských disertací v oboru: "BIOMEDICÍNA"

Jméno uchazeče:

Miroslav Kuba

Pracoviště uchazeče:

Lékařská fakulta UK  
v Hradci Králové  
Ústav patologické fyziologie

Místo a datum:

Hradec Králové 10. dubna 2008

**Poděkování:** Výzkum vedoucí k získání prezentovaných výsledků a publikací naší Elektrofyziologické laboratoře probíhal s podporou řady tuzemských i zahraničních grantů (projekt COST, EU; James S. McDonnell Foundation for Cognitive Neuroscience, USA; GA ČR; IGA MZ ČR; MŠMT ČR a GA UK). Poslední etapa s publikací disertace byla podpořena grantem IGA MZ (NR 8421-4/2005) a výzkumným záměrem MŠMT (VZ 0021620816.)

Vydavatel: MSD Brno - 2008  
ISBN 978-80-7392-027-2

## Obsah

1. Úvod - Korové evokované potenciály pro testování funkce zrakové dráhy
2. Vývoj metody korových zrakových evokovaných potenciálů
  - 2.1. Důvody pro rozšíření spektra používaných zrakových podnětů k vyšetření VEPs
3. Zrakové evokované potenciály při stimulaci pohybem struktury v zorném poli (M-VEPs)
  - 3.1. Důležité charakteristiky stimulace pro získání M-VEPs
  - 3.2. Způsob registrace a hodnocení M-VEPs
  - 3.3. Souhrn stávajících metodických doporučení pro vyšetření M-VEPs
4. Navrhované možnosti diagnostického použití M-VEPs
  - 4.1. Porovnání senzitivity M-VEPs a "pattern-reversal" VEPs v pilotních diagnostických studiích
  - 4.2. Současné limity uplatnění M-VEPs jako standardní vyšetřovací metody
5. Zrakové evokované potenciály s kognitivní úlohou
6. Závěry
7. Souhrn
  - 7.1. Summary

## Seznam zkratk

- CNS** - centrální nervový systém  
**EEG** - elektroencefalogram  
**ERG** - elektroretinogram  
**ERP** - event related potential  
**IFCN** - International Federation for Clinical Neurophysiology  
**ISCEV** - International Society for Clinical Electrophysiology of Vision  
**MEG** - magnetoencefalogram  
**MMN** - mismatch negativity  
**MRI** - zobrazování magnetickou rezonancí - magnetic resonance imaging  
**MT** - mediotemporální korová oblast mozku  
**M-VEPs**- motion-onset visual evoked potentials  
**NRB** - Neuritis retrobulbaris  
**RSM** - Roztroušená sklerosa mozkomíšni  
**VEPs** - zrakové evokované potenciály - visual evoked potentials  
**vMMN** - visual mismatch negativity

# 1. Úvod - Korové evokované potenciály pro testování funkce zrakové dráhy

Předmětem monografie "**Motion-onset visual evoked potentials and their diagnostic applications**" (Kuba, 2006), kterou předkládám jako **disertační práci** pro řízení k udělení vědeckého titulu "doktor věd", je souhrn poznatků o nové variantě zrakových evokovaných potenciálů (visual evoked potentials - VEPs), reprezentujících reakce zrakových korových oblastí mozku na začátek pohybu v zorném poli ("motion-onset" VEPs). Většina prezentovaných informací jsou prioritní výsledky naší Elektrofyziologické laboratoře na Ústavu patologické fyziologie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové, které byly zveřejněny od r. 1990 v **37 citovaných publikacích**. Disertace (zahrnující 29 prací) i tyto teze (představující ještě dalších 8 publikací, které v mezidobí vyšly) poskytují jen základní údaje o provedených studiích, protože všechny publikace jsou „in extenso“ k dispozici na internetových stránkách naší laboratoře [http://www.lfhk.cuni.cz/elf/elf\\_publications.html](http://www.lfhk.cuni.cz/elf/elf_publications.html) ).

Prezentovány jsou jednak výsledky základního elektrofyziologického výzkumu, který přispěl k objasnění charakteru specifických reakcí mozku při zrakové stimulaci pohybem a k upřesnění metodiky jejich vyšetřování a také nálezy z pilotních studií zaměřených na praktické diagnostické aplikace vyvíjené metody u širokého spektra pacientů, zejména s neuro-ofthalmologickými poruchami. Na základě těchto výsledků se snažíme dosáhnout rozšíření „motion-onset“ VEPs do klinické praxe v zájmu zpřesnění a zlevnění diagnostiky některých poruch CNS.

Vzhledem k poměrně úzkému odbornému zaměření disertace jsou v tezích stručně uvedeny i některé další souvislosti zkoumané problematiky v rámci asi dvacetileté práce celé laboratoře a také perspektivy dalšího vývoje zrakových evokovaných potenciálů pro možnost komplexního elektrofyziologického hodnocení zpracování zrakových informací.

## 2. Vývoj metody korových zrakových evokovaných potenciálů

Vedle hodnocení spontánní elektrické aktivity mozku - elektroencefalogramu (EEG) se v 60-tých letech minulého století začala rozvíjet také metodika evokovaných potenciálů pro testování funkcí sensorických drah od úrovně periferních receptorů až po korové oblasti

mozku zodpovědné za zpracování přenášených signálů. Bylo to umožněno vývojem elektronických zařízení (na principu číslicových počítačů), která mohou průměrovat úseky EEG obsahující reakce na pravidelně se opakující sensorické podněty (jednotlivé evokované potenciály). Bez metody průměrování, která je dosud převládajícím způsobem extrakce evokovaných potenciálů ze "šumu" EEG, by totiž jednotlivé reakce na sensorické podněty s velmi malou amplitudou v řádu několika mikrovoltů nebyly rozlišitelné v EEG, jehož amplituda je obvykle v řádu desítek mikrovoltů (bližší údaje viz např. Misulis a Fakhoury, 2001).

První používanou variantou VEPs byly reakce na světelné záblesky ("flash VEPs"), které jako jeden z prvních popsal v roce 1961 ve své později velmi citované práci bratislavský neurolog Leodegar Cigánek (Cigánek, 1961). Významné klinické uplatnění VEPs však nastalo až po roce 1972, kdy Halliday a spol. zavedli metodu tzv. "reverzační" zrakové stimulace (Halliday et al., 1972). Tato stimulační metoda používá rychlé záměny kontrastních elementů struktury (obvykle šachovnice) a vyvolává v primární zrakové kůře výrazný potenciál s dominantním pozitivním vrcholem s latencí cca 100 ms (v závislosti na jasu a kontrastu struktury), který se označuje jako P100. Latence tohoto vrcholu má za konstantních stimulačních podmínek velmi malou nejen intra-, ale i interindividuální variabilitu, a proto se tento parametr velmi dobře hodí pro diagnostické účely. Latence P100 je velmi dobrým indikátorem rychlosti vedení signálu zrakovou dráhou od sítnice až po primární zrakovou kůru, a proto je běžně využívána k diagnostice takových postižení jako např. zánět zrakového nervu, demyelinizační procesy v průběhu zrakové dráhy, útlak zrakových nervů (přehledy viz např. Stejskal, 1993; Kaňovský a Dufek, 2000; Misulis a Head, 2003). I když byly také zkoušeny jiné varianty stimulace strukturou jako "pattern-on/pattern-off" podněty (např. Kriss a Halliday, 1980), nedosáhly významného rozšíření, protože vyvolané reakce mají větší tvarovou i latenční variabilitu. "Pattern-reversal" VEPs se staly základní metodou při klinickém využití VEPs a zůstávají obecně přijímaným standardem dodnes - např. v doporučení International Federation of Clinical Neurophysiology (Celesia et al., 1993) nebo International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (Odom et al., 2004).

## 2.1. Důvody pro rozšíření spektra používaných zrakových podnětů k vyšetření VEPs

V souvislosti s rozvojem zobrazovacích technik dochází v některých indikacích (např. u suspektních demyelinizačních postižení zrakové dráhy) k nahrazování vyšetření VEPs jinými metodami, zejména MRI, i když funkční poruchy zrakové dráhy nemají vždy zobrazitelný morfologický korelát (např. i subtilní demyelinizační postižení). K tomu, že vyšetření VEPs je někdy považováno již za obsolentní, přispívá i skutečnost, že překvapivě nedochází v celosvětovém měřítku k významnému vývoji této metodiky. Dosavadní výše citovaná metodická doporučení mezinárodních odborných společností IFCN a ISCEV se soustřeďují na použití stimulace zraku vysokokontrastní strukturou s vysokou prostorovou frekvencí (obvykle "pattern-reversal"), které aktivují převážně jen jeden ze dvou dominantních paralelních systémů zrakové dráhy, a to parvocelulární systém (Livingstone et al., 1991; Ellemberg et al., 2001). (V případě špatné zrakové ostrosti nebo katarakty se používají záblesky -"flash"). Je však známo, že u primátů se buňky parvocelulárního a magnocelulárního systému zrakové dráhy (v sítnici i v různých vrstvách Corpus geniculatum laterale a ) významně liší ve svých vlastnostech (např. Lennie et al., 1990). Buňky druhého -magnocelulárního systému jsou významně citlivější na nízký kontrast a reagují lépe na nižší prostorové frekvence struktury (Kaplan a Shapley, 1986), a to i na úrovni primární zrakové kůry (Hubel a Livingstone, 1990). Na parvocelulární systém navazující ventrální proud zrakové dráhy je zodpovědný za analýzu jemných detailů struktury a barev a dorsální proud (magnocelulární systém) je specializován především na detekci pohybu v zorném poli (např. Lennie et al., 1990; Zeki, 1990). Bylo prokázáno u opic (např. Newsome a Paré, 1988) i u lidí (Baker et al., 1991), že poškození extrastriátových korových oblastí (zejména MT - V5) vede k poruše vnímání pohybu. Je zřejmé, že standardní vyšetření VEPs s používanými parametry zrakové stimulace nevede k významnější stimulaci magnocelulárního systému/dorsálnímu proudu zrakové dráhy a příslušných asociačních oblastí mozku pro zpracování informace o pohybu. Proto dosud celosvětově prováděná standardní vyšetření VEPs nemohou dobře detekovat poruchy těchto částí zrakové dráhy, které se u některých onemocnění mohou vyskytovat izolovaně nebo časněji než zatím lépe

diagnostikovatelné poruchy parvocelulárního systému/dorsálního proudu a primárních zrakových center (V1).

I když byly již před delší dobou provedeny některé pokusy o registraci VEPs při stimulaci pohybem (Clarke, 1973a, b; Kulikowski, 1977; Yokoyama et al., 1979; Göpfert et al., 1983; Spekreijse et al., 1985; Dagnelie et al., 1986), tyto publikace přinesly velmi kontraverzní výsledky z hlediska charakteru získaných reakcí mozku, které nebyly použitelné ke klinickým aplikacím.

Naše Elektrofyziologická laboratoř se zaměřením na elektrofyziologii zraku (založená v r. 1969 Prof. J. Peregrinem a Prof. J. Svěrákem) se začala zabývat problematikou VEPs při zrakové stimulaci pohybem od r. 1987. Od té doby se nám podařilo přispět k vyřešení řady níže uvedených metodických problémů, zodpovědných za diskrepance v nálezech z různých laboratoří (Kuba a Kubová, 1992, Kuba et al., 1992; Kubová et al., 1995a; Kuba et al. 1996b; Langrová et al., 2006; Kuba et al., 2007) a také uskutečnit prioritní pilotní studie některých diagnostických aplikací vyvinuté varianty "motion-onset VEPs" (Kubová a Kuba, 1992; Kubová a Kuba, 1995; Kubová et al., 1995b; Kuba et al., 1996a; Kubová et al., 1996-1997; Kuba et al., 2001; Kuba et al., 2003; Szanyi et al., 2003; Kubová et al., 2004; Kubová et al., 2006; Szanyi et al., 2007; Kuba et al. 2008).

### **3. Zrakové evokované potenciály při stimulaci pohybem struktury v zorném poli (M-VEPs)**

V rámci všech testovaných reakcí zrakového systému na pohyb se zdají být z praktického (diagnostického) hlediska nejpoužitelnější reakce na začátek pohybu "**motion-onset VEPs**" (přehled viz Kuba et al., 2007; Heinrich, 2007), které mají oproti "motion-offset" VEPs (reakce na ukončení pohybu) větší amplitudy (Kuba a Kubová, 1992; Bach a Ullrich, 1994; Skrandies et al., 1998; Heinrich a Bach, 2003)) a oproti "motion-reversal" VEPs (reakce na změnu směru pohybu) významně menší interindividuální variabilitu (Kuba et al., 1992). Také "steady-state" reakce na kontinuální pohyb, které byly zatím málo testovány, vykazují velkou variabilitu a malou amplitudu (Heinrich a Bach, 2003).

Bylo také ověřováno, jaký je rozdíl mezi reakcemi zrakové kůry na pohyb prvního řádu - "first-order motion", který je definován jako časoprostorové změny jasu (Kremláček et al., 1998a) a pohybem druhého řádu (realizován změnami kontrastu nebo textury - např. Smith et al., 1998). Zdá se, že pohyb druhého řádu je analyzován jinými neurálními mechanismy s pomalejší a menší odezvou (Elleberg et al., 2003), takže se také nezdá být pro diagnostické účel vhodný.

Pokusy s pohyblivými barevnými podněty ukázaly, že i magnocelulární systém je schopný rozlišit izolované barvy, ovšem jeho barevná citlivost klesá při vyšších rychlostech pohybu ( $> 5$  deg/s) (Mc Keefry, 2002).

Reakce na pohyb nejsou získatelné na úrovni sítnice (Dodt a Kuba, 1995; Bach a Hoffman, 2000). Potvrdilo se, že receptory sítnice vykazují reakce (v elektroretinografickém záznamu) jen při změně osvětlení, která je kromě záblesků proveditelná i při stimulacích na principu "pattern-reversal" nebo "pattern-on/pattern-off".

Princip vzniku M-VEPs v asociálních korových oblastech mozku se snažil znázornit matematickým modelem Kremláček et al., 2002.

Analogické reakce mozkové kůry jako při stimulaci pohybem lze získat i při adekvátních očních pohybech, které způsobí posun obrazu na sítnici (Hoffmann a Bach, 2002).

Při stimulaci pohybem lze také definovat pro vyšetřovanou osobu určité kognitivní úlohy - např. rozlišení koherentního/nekoherentního pohybu, akcelerace/decelerace, změny směru aj. V takovém případě pak lze z příslušných korových oblastí snímat kombinaci primárních reakcí na pohyb a kognitivní odpověď - vlnu P300 (Kuba et al., 1998; Kubová et al., 2002).

### **3.1. Důležité charakteristiky stimulace pro získání M-VEPs**

Vzhledem k výše uvedeným vlastnostem různých variant evokovaných potenciálů při stimulaci pohybem jsme se detailně zaměřili na zkoumání M-VEPs, které zřejmě představují největší diagnostický potenciál.

Jak již dříve zmíněno, první pokusy o registraci těchto potenciálů narážely na špatnou reprodukovatelnost výsledků z různých laboratoří, což vedlo k opomíjení tohoto slibného diagnostického nástroje. Publikace výzkumné skupiny Prof. Spekreijseho (Spekreijse et al., 1985; Dagnelie,



1986; Dagnelie et al., 1986; De Vries et al., 1989) označovaly za specifickou komponentu pro začátek pohybu pozitivní vrchol s latencí 120 - 130 ms (P1). V jiných pracích (Yokoyama et al., 1979; Galichio a Andreassi, 1982; Göpfert et al., 1983; Göpfert et al., 1984) byl za hlavní komponentu M-VEPs považován negativní vrchol s latencí cca 160 - 200 ms (N2).

Naše dvě nejvíce citované práce (Kuba a Kubová, 1992; Kubová et al., 1995a) pomohly prokázat, že časnější pozitivní vrchol souvisí s vnímáním struktury a že jde v podstatě o komponentu, která reprezentuje vjem jejího vymizení (pattern-off) na začátku pohybu, pokud je pohyb rychlý a struktura jemná (vysoká prostorová frekvence) a vysoce kontrastní. V takovém případě totiž dochází na začátku pohybu k rozmazání struktury (nastává již od temporální frekvence cca 6c/s - násobek prostorové frekvence struktury a rychlosti pohybu)), které vyvolává pocit jejího vymizení. Tento efekt je také výraznější, jestliže jde o pravidelnou strukturu (např. šachovnici) s vysokým kontrastem. P1 vrchol představuje především aktivitu parvocelulárního systému zrakové dráhy, protože je výrazně závislý na vysokém kontrastu a vysoké prostorové frekvenci struktury, zatímco N2 vrchol dominuje při opačných parametrech podnětu (Kubová et al., 1995a). Tento klíčový názor na původ dvou alternativně dominantních komponent v M-VEPs byl později podpořen zejména laboratoří ve Freiburgu (např. Bach a Ullrich, 1997).

Kromě velmi malého poklesu amplitudy N2 vrcholu M-VEPs při snižování kontrastu (odpovědi na pohyb jsou vybavitelné až do kontrastu 0,3% - podle Michelsona) jsou M-VEPs oproti všem VEPs při stimulaci strukturou také velmi resistantní na snižování jasu - hodnotitelné reakce jsme získali i ve skotopických podmínkách při jasu 0,001 cd/m<sup>2</sup> (Kubová et al., 2004).

Velké rozdíly v metodice prvních pokusů o získání reakcí na začátek pohybu byly také v poměru délky trvání pohybu a interstimulačního intervalu. Zatímco Göpfert a spol. používali několiknásobně delší intervaly mezi jednotlivými pohyby než byla délka vlastního pohybu (Göpfert et al., 1983), De Vries a spol. měli střídali stejnou délku fáze pohybu a stacionární struktury (DeVries et al., 1989). Zjistili jsme, že N2 vrchol se významně snižuje při delším trvání pohybu, který způsobuje adaptaci (habituaci) korových oblastí zpracovávajících informaci o pohybu. Došli jsme k závěru, že doba trvání pohybu by měla být cca 200 ms (Kuba a Kubová, 1992). Kratší dobu pohybu nelze použít,

pokud chceme odděleně snímat "motion-on" a "motion-off" komponenty reakcí na pohyb a delší trvání pohybu významně zvyšuje adaptaci a zmenšuje amplitudu vrcholu N2. Interstimulační intervaly (doba mezi dvěma pohyby, ve které je struktura v zorném poli stacionární) by měly být alespoň 5x delší než trvání pohybu (tzn. nejméně 1s). Tyto závislosti byly dále blíže rozpracovány v práci Bacha a Ullricha (1994). Pokusy s adaptací na pohyb, prokazující, že adaptace ovlivňuje jen vrchol N2 a nikoliv vrchol P1 přinesly další doklad o specificitě vrcholu N2 pro vnímání pohybu (Hoffmann et al., 1999; Hoffman et al., 2001; Maurer a Bach, 2003; Müller et al., 2004).

Významnou roli také hraje umístění pohybového podnětu v zorném poli. Na rozdíl od stimulace strukturou, která je neefektivnější, když je soustředěna na makulární oblast sítnice (a směrem do periferie amplituda "pattern-reversal VEPs" prudce klesá), jsou M-VEPs dobře vybavitelné i při stimulaci periferních částí sítnice až do cca 50° zorného pole (odpovídá rozložení M-gangliových buněk) (Schlykova et al., 1993; Kremláček et al., 2004b). Toho je možné využít k objektivní dynamické perimetrii (Kremláček et al., 1996). Při stimulaci omezené jen na centrální oblast sítnice (což je běžná situace ve většině laboratoří vzhledem k malé velikosti stimulačního monitoru a velké vzdálenosti vyšetřované osoby od stimulační plochy) může docházet k převaze aktivace parvocelulárního systému a naopak při maskování centrální části podnětu (minimálně v rozsahu cca 6°) je možné zvýraznit specifický "motion-onset" vrchol N2 (Kuba a Kubová, 1992.)

Detailně jsme také testovali, jaká varianta pohybu aktivuje nejselektivněji magnocelulární systém a je nejvýhodnější pro diagnostické použití (jako nejlepší se jeví kombinace velké amplitudy N2 a malé interindividuální variability latence tohoto vrcholu) (Kremláček et al., 2004a). Ze všech testovaných variant pohybu (lineární/translační, radiální, rotační a spirální) vychází z hlediska výsledných parametrů M-VEPs nejlépe radiální pohyb, který aplikujeme v náhodné kombinaci centrifugálního pohybu (expanze) a centripetálního pohybu (kontrakce), abychom co nejvíce omezili adaptační procesy snižující velikost reakcí. Pro generování pohybových stimulací na monitoru počítače používáme vlastní software (Kremláček et al., 1998b), který umožňuje v širokých mezích měnit všechny parametry podnětů. K zajištění optimální (co nejselektivnější a nejefektivnější) stimulace magnocelulárního systému používáme při radiálním pohybu strukturu složenou z koncentrických

prstenců se zmenšující se prostorovou frekvencí směrem do periferie (v rozsahu 1 - 0,2 c/deg - vzhledem k velikosti recepčních polí sítnice) a s kontrastem 10% se sinusoidální modulací (k eliminaci vyšších prostorových frekvencí struktury, které nejsou vhodné pro aktivaci magnocelulárního systému - Shapley a Lennie, 1985). Rychlost radiálního pohybu směrem do periferie naopak vzrůstá (5 - 25 deg/s) v souladu s fyziologickými vlastnostmi zrakového systému (McKee and Nakayama, 1984; Orban et al., 1986) tak, aby temporální frekvence ve všech částech stimulační plochy (28°x37°) byla přibližně stejná (5 c/s). I když takto definovaná varianta pohybu vyvolává M-VEPs s nejlépe hodnotitelnými parametry, ukazuje se, že v diagnostických aplikacích (viz níže) mají často vyšší senzitivitu M-VEPs při stimulaci lineárním/translačním pohybem. Dosud nemáme pro tento jev vysvětlení. Možná jsou části zrakového systému zodpovědné za vnímání radiálního pohybu (biologicky asi nejvýznamnějšího, protože tento druh pohybu ve smyslu "optic flow" je pro nás v běžném životě nejčastější) rezistentnější k působení patologických procesů. Proto v naší laboratoři dosud používáme standardně při vyšetřování M-VEPs kromě radiálního pohybu i pohyb lineární/translační a snažíme se zjistit, u kterých patologických procesů je diskrepance v nálezech při použití těchto dvou stimulací pohybem.

### **3.2. Způsob registrace a hodnocení M-VEPs**

Při snímání M-VEPs je třeba respektovat rozdílnou distribuci těchto potenciálů na povrchu hlavy ve srovnání s dosud standardně používanými variantami VEPs, které jsou generovány hlavně v primární zrakové kůře (Di Russo et. al., 2005), a také větší interindividuální variabilitu v jejich topografii (Bundo et al., 2000). Oproti reakcím na strukturu (např. "pattern-reversal VEPs") dominujícím ve svodu Oz (podle mezinárodního systému pro umístění elektrod "10-20"), který je nejbliže primární zrakové kůře (area striata - V1), M-VEPs mají největší amplitudu v laterálních occipitálních svodech odpovídajících přibližně umístění asociačních zrakových mediotemporálních oblastí (MT - V5). Lateralizace maxima odpovědi je u většiny osob do pravé mozkové hemisféry nezávisle na dominanci hemisfér (Göpfert et al., 1988; Kubová et al., 1990). Při použití komplexnějších (složitějších) variant pohybu - např. radiálního je však u mnohých osob posunuto maximum odpovědi spíše do parietálních oblastí, odpovídajících lokalizaci specializovaných mozkových struktur pro

analýzu takových pohybů (Grzywacz a Merwine, 2003; Kremláček et al., 2004a). Tyto závislosti byly potvrzeny také magnetoencefalografickými studiemi (Holliday et al., 1998). V parietální oblasti je přitom u některých osob latence vrcholu N2 významně kratší, což není v souladu s tradičním sekvenčním modelem zpracování zrakové informace o pohybu (Kremláček et al., 2002). Odpovídá to lépe hypotéze o paralelním uspořádání systému detekujícího pohyb, který dovoluje rychlý vstup informací do extrastriátových asociačních oblastí obejitím primární zrakové kůry - V1 (ffytche et al., 1985 - ffytche se píše s malým "f"-poznámka autora).

Protože M-VEPs reprezentují především aktivitu extrastriátových (asociačních) zrakové kůry (Kubová et al., 1990; Kuba a Kubová, 1992; Schellart et al., 2004), minimální sada snímacích elektrod musí kromě Oz zahrnovat také laterální temporo-occipitální a parietální oblasti (např. O1, Or - 5 cm vlevo a vpravo od Oz, Pz, Cz). Hodnocení reakcí na pohyb je třeba provádět ve svodu, který vykazuje největší amplitudu nebo v případě latenčních rozdílů také nejkratší latenci M-VEPs (Langrová et al., 2006).

Vzhledem k široké distribuci M-VEPs po skalpu není vhodné používat Fz referenční elektrodu, která je doporučena pro standardní vyšetření VEPs (viz Odom et al., 2004). Vhodnější se jeví např. použití ušních lalůček, na kterých je i při stimulaci pohybem prakticky nulový potenciál (Kuba et al., 1996b).

Kromě významného poklesu amplitudy M-VEPs v závislosti na adaptaci/habituaci (Hoffmann et al., 1999) bylo také prokázáno, že déletrvající stimulační pohyby způsobuje významné změny parametrů M-VEPs (pokles amplitud a prodloužení latencí) i v souvislosti s únavou a změnami pozornosti (Kremláček et al., 2007). Vzhledem k tomu je třeba minimalizovat celkový čas vyšetření M-VEPs, čehož se dá dosáhnout snížením počtu snímaných jednotlivých reakcí pro získání zprůměrovaných VEPs. Oproti "pattern-reversal" VEPs, kde obvyklý počet průměrovaných jednotlivých VEPs je 100 a více, u M-VEPs dosahujeme u většiny osob optimálních výsledků (maximální amplituda při dostatečně velkém poměru signál/šum) při cca 40 průměrovaných jednotlivých reakcích (Kuba, 2006). Při nízkém počtu průměrovaných odpovědí je ovšem důležité, aby snímané mozkové signály nebyly kontaminovány arteficiálním šumem. Naše vyšetření (na rozdíl od podmínek ve většině současných laboratoří, které spoléhají na kvalitu zesilovačů a jejich filtrů) probíhají vždy v kvalitní Faradayově kabině.

Při hodnocení M-VEPs je pozornost věnována především "motion-onset" specifickému vrcholu N2 jehož parametry se významně mění podle charakteristik stimulace. Určitou informaci o zpracování pohybu poskytuje i následný pozitivní vrchol P2, který je však více variabilní. Tento vrchol je obvykle výraznější v parietálních oblastech při komplexnějších variantách pohybu (Kremláček et al., 2004a) a není citlivý n směr pohybu (Hoffman et al., 2001).

Pro diagnostické aplikace M-VEPs byly zatím používány výlučně parametry vrcholu N2 - jeho vrcholová latence a průměrná mezivrcholová amplituda  $((P1-N2)+(N2-P2))/2$  (Kubová a Kuba, 1992; Kuba, 2006). Na rozdíl od "pattern-reversal" VEPs (Tomoda et al., 1999; Mitchell a Neville, 2004) jsou parametry M-VEPs výrazně závislé na věku. Až do věku cca 18 let se latence vrcholu N2 významně zkracují, což dokládá výrazně delší dozrávání magnocelulárního systému/dorsálního proudu oproti parvocelulárnímu systému/ventrálnímu proudu zrakové dráhy (posuzováno podle latencí "pattern-reversal VEPs), ale také zřejmě větší plasticitu (Mitchell a Neville, 2004). Přibližně od věku 18 let se pak latence M-VEPs systematicky signifikantně prodlužují (více než latence "pattern-reversal" VEPs) (Langrová et al., 2006). Tento nález je v souladu s psychofyzickými studiemi (Gilmore et al., 1992). Znamená to, že magnocelulární systém/dorsální proud zrakové dráhy také vykazuje rychlejší stárnutí. Může to být závislé na předpokládané větší senzitivitě neuronů magnocelulárního systému a asociačních oblastí k degenerativním procesům v důsledku uvažovaných ischemických, toxických, peroxidačních a jiných faktorů (Kilic, 2003). Parametry funkce magnocelulárního systému by tedy mohly být využity jako indikátory biologického věku a při vyšetřování M-VEPs je nezbytné používat věkově závislé normy (Langrová et al., 2006).

U dětí komplikuje diagnostické hodnocení M-VEPs také jejich tvarová variabilita. Vzhledem k nedozrállosti magnocelulárního systému je tendence k převaze vrcholu P1 závislého na vnímání struktury (Kubová et al., 2007).

Vzhledem k tomu, že není možné přímo diferencovat z patologických M-VEPs nálezů, na které úrovní přenosu a zpracování informace o pohybu (subkortikální, primární nebo asociační zrakový kortex) k postižení došlo (Skottun a Skoyles, 2004), interpretujeme takové nálezy jako poruchu magnocelulárního systému a/nebo dorsálního proudu zrakové dráhy.

### 3.3. Souhrn stávajících metodických doporučení pro vyšetření M-VEPs

Na základě dosavadních výsledků naší laboratoře i dalších citovaných literárních údajů lze doporučit následující stimulační parametry a snímací podmínky pro vyšetření M-VEPs:

- zvukově, elektromagneticky (Faradayova klec) a světelně (jas < cca  $1 \text{ cd/m}^2$ ) stíněná vyšetřovací kabina s monitorováním spolupráce vyšetřované osoby
- stimulační plocha o velikosti více než  $20^\circ$  ( $21''$  monitor s vertikální obrazovou frekvencí alespoň 100 Hz v pozorovací vzdálenosti cca 0,5 - 0,6 m) s centrálním fixačním bodem
- druh struktury a pohybu:
  - buď náhodně expandující/kontrahující koncentrické prstence se snižující se prostorovou frekvencí (cca 1 - 0.2 c/deg) a zvyšující se rychlostí radiálního pohybu směrem do periferie (cca 5 – 25 deg/s, aby temporální frekvence byla v celé stimulační ploše cca 5 Hz)
  - nebo kinematogram z náhodných bodů s nekoherentním nebo radiálním pohybem se zvyšující se frekvencí směrem do periferie
- průměrný jas stimulace mezi cca 10 - 20  $\text{cd/m}^2$
- kontrast struktury cca 5 - 10% (podle Michelsonova vzorce) se sinusoidální modulací
- trvání pohybu  $\leq 200 \text{ ms}$  a interstimulační interval cca 1000 ms (“duty cycle”  $\leq 20\%$  - podle Bacha a Ullricha, 1994)
- počet opakovaných podnětů pro získání průměrné M-VEPs (max. 40 - v závislosti na poměru signál/šum)
- doporučené varianty monokulárních podnětů: celoplošný, centrální - makulární, periferní (cca vně 20 zorného pole) - vyšetření v kombinaci se třemi velikostmi struktury při standardní reverzační stimulaci představuje celkem cca 12 - 14 záznamů potenciálů kratších než 1 minuta
- celková doba vyšetření tak nepřesahuje 20 minut
- doporučené svody - unipolární Oz, Ol, Or, Pz (v případě současného vyšetření kognitivních potenciálů ještě alespoň Cz a Fz) s referenční elektrodou na ušním lalůčku
- použití věkově závislých norem (za hranici normy doporučujeme  $M \pm 2,5 \text{ SD}$  - v tomto případě je při 99%ních mezích spolehlivosti jen 1%ní pravděpodobnost falešně pozitivních výsledků při vyšetření pacientů)

Demonstrace některých variant podnětů je k dispozici a jsou i ke stažení na našich Web stránkách <http://www.lfhk.cuni.cz/elf>.

#### **4. Navrhované možnosti diagnostického použití M-VEPs**

S ohledem na výše uvedené rozdíly mezi dosud standardně používanými VEPs a námi zaváděnou variantou M-VEPs jsme zatím testovali diagnostické aplikace v pilotních studiích u následujících onemocnění.

##### ***Zánět zrakového nervu - Neuritis retrobulbaris (NRB) - Optic neuritis***

U zánětů zrakových nervů, které probíhají bez souvislosti s demyelinizačním onemocněním CNS jsou obvykle postižena vlákna z centrálních částí sítnice (makulopapilární svazek) a v důsledku toho dochází k výrazné redukci zrakové ostrosti. Proto v těchto případech bývá daleko výraznější postižení "pattern-reversal" VEPs (ve smyslu redukce amplitudy a prodloužení latence) než M-VEPs, jejichž amplituda se při zhoršování vizu nesnižuje (dokud je subjektivně postiženým okem vnímán pohyb) a dochází někdy jen k lehčímu prodloužení latence (Kubová a Kuba, 1992; Kubová a Kuba, 1995; Szanyi et al., 2008). M-VEPs tedy u této diagnózy nezvyšují citlivost vyšetření (která je u "pattern-reversal" VEPs až 100%), ale přispívají k potvrzení, že jde v tomto případě o poměrně selektivní a většinou reverzibilní postižení jen části vláken zrakového nervu.

##### ***Roztroušená sklerosa mozkomíšní (RSM) - Sclerosis multiplex***

U této varianty demyelinizačního postižení CNS dochází velmi často už v časných fázích k postižení zrakových nervů, které se však nemusí vždy manifestovat oftalmologickými příznaky (Persson a Wanger, 1984; Frederiksen et al., 1996). I když u poměrně vysokého procenta tzv. definitivní RSM jsou objektivním příznakem probíhajícího postižení zrakových nervů (ve smyslu akutní NRB) prodloužené latence "pattern-reversal" VEPs nebo je rozštěpen vrchol P100, v poslední době se vyšší senzitivity dosahuje při vyšetření MRI. I MRI však poskytuje negativní nebo nespecifické nálezy v případech, že jde o subtilní postižení v časných fázích onemocnění, kdy kombinované vyšetření "pattern-reversal" VEPs a

M-VEPs může být citlivější (Szanyi et al., 2003). Podařilo se nám prokázat, že u poměrně vysokého procenta pacientů s RSM (až 26% v pracích Kubová a Kuba, 1992; Kubová a Kuba, 1995) se může postižení týkat zřejmě pouze vláken magnocelulárního systému (Vleugels et al., 2001) a využití M-VEPs může výrazně zvýšit senzitivitu elektrofyzilogického vyšetření. Pozdější naše studie u menších skupin pacientů s RSM nevykazují tak vysokou záchytnost patologických M-VEPs (Szanyi et al., 2003; Szanyi et al., 2007; Szanyi et al., 2008), což může souviset s tím, že starší data zřejmě zahrnovala ještě i pacienty s Neuroborreliózou, která tehdy nebyla samostatně diagnostikována a vykazuje přitom časté postižení magnocelulárního systému zrakové dráhy - viz níže.

### ***Neuroborrelióza***

Postižení CNS v rámci Borreliózy se může projevovat podobně jako RSM, protože i zde dochází k demyelinizačnímu procesu. Onemocnění však není obvykle doprovázeno očnými příznaky a při standardním vyšetření VEPs nebyl hlášen významnější výskyt patologických nálezů. V našem souboru 90 pacientů s Neuroborreliózou (podle nálezů v mozko-míšním moku nebo serologických ukazatelů) jsme našli postižení "pattern-reversal" VEPs (prodloužení latencí P100) jen v 18% případů, ale 39% pacientů vykazovalo opožděné M-VEPs, což naznačuje poměrně časté selektivní ovlivnění funkce magnocelulárního systému/dorsálního proudu zrakové dráhy (Kubová et al., 2006). Protože je to v některých případech zatím jediný objektivní doklad o funkčním postižení CNS při Neuroborrelióze (nálezy MRI bývají často negativní), navrhuje, aby M-VEPs byly zahrnuty do základní sady vyšetření při podezření na Neuroborreliózu (Szanyi et al., 2007).

### ***Glaukom***

U glaukomu je obtížná verifikace důsledků zvýšeného nitroočního tlaku na gangliové buňky sítnice a standardní perimetrická vyšetření jsou v časných fázích málo citlivá. Při pokusech o využití standardních VEPs se naráží na problém, že reverzační stimulace je velmi málo účinná vně centrálních 15° zorného pole a přitom právě vyšetření této oblasti je potřebné (Shabana et al., 2003). U glaukomu se přitom předpokládá, že dochází k časnějšímu postižení magnocelulárního systému, což dokládají některé psychofyzické testy (Maddes et al., 2001; Jy-Haw Yu et al., 2003). Některé údaje však svědčí o neselektivním postižení gangliových buněk sítnice (z hlediska



příslušnosti k magno- nebo parvocelulárnímu systému) (McKendrick et al. 2004).

Porovnávali jsme proto nálezy "pattern-reversal" VEPs a M-VEPs u pacientů s glaukomem a zjistili jsme, že u 40% očí s glaukomem, které nevykazovaly žádné abnormality standardních reakcí na strukturu, došlo k významnému prodloužení latencí M-VEPs, které bylo někdy pozorovatelné jen při stimulaci vně centrálních 20° zorného pole (Kubová et al., 1996-1997). Tento nález (potvrzen také Korthem et al., 2000) podporuje hypotézu o časnějším/selektivním postižení gangliových buněk magnocelulárního systému, zejména v perifernějších částech sítnice.

### ***Toxická optická neuropatie***

Přední část zrakové dráhy je citlivá na některé toxiny, malnutriční vlivy nebo léky. I když se využívají různé zrakové testy, objektivizace poškození zrakových nervů pomocí VEPs je velmi žádoucí. U pacientů s dlouhodobou antiarytmickou léčbou amiodaronem jsme ověřovali jeho potenciální neurotoxicitu prostřednictvím kombinovaného vyšetření "pattern-reversal" VEPs a M-VEPs (Kuba, 2006). Pilotní studie i v tomto případě ukázala vyšší citlivost M-VEPs, což odpovídá časnějšimu nebo selektivnějšimu toxickému efektu na magnocelulární systém.

### ***Věkově podmíněná makulární degenerace (Age-related macular degeneration - AMD)***

Jde o stále častější příčinu ztráty zraku u populace nad 50 let v důsledku progresivní senilní angiopatie sítnice. Při různých testovaných variantách léčby dosud chybí objektivní ukazatel jejich efektu. Vedle elektroretinografie (ERG) se zkouší využít i VEPs. Naše studie (Kuba et al., 2003) ukázala, že kombinované hodnocení reakcí na strukturu a pohyb umožňuje posoudit zbytkové sítnicové funkce i jejich změny v závislosti na léčbě.

### ***Amblyopie***

M-VEPs pomohly prokázat (Kubová et al., 1996), že u amblyopie jde o získaný deficit funkce především primární zrakové kůry (Hess a Anderson, 1993) a že informace o pohybu jsou normálně zpracovávány v extrastriátových oblastech. Proto u očí s těžkou amblyopií, kde nejsou detekovatelné "pattern-reversal" VEPs, mohou M-VEPs případně informovat o nějaké sekundární patologii zrakových nervů.

## ***Dyslexie***

U dyslexie se předpokládá velmi nejednotná etiologie (Borsting et al., 1996; Kubová, 2006). Jedna ze stále zpochybňovaných hypotéz hovoří o vrozeném deficitu magnocelulárního systému/dorsálního proudu zrakové dráhy (Lovegrove, 1993). V našem souboru 20 dyslektiků ve věku 8-10 let jsme zjistili (oproti 16 věkově odpovídajícím normálním čtenářům) významně prodloužené latence binokulárních M-VEPs u 70% případů. "Pattern-reversal VEPs" přitom byly u všech dyslektiků normální (Kubová et al., 1995b). O 4 roky později bylo vyšetření M-VEPs u 10 dyslektiků z předchozí skupiny zopakováno ve věku 14 let (Kuba et al., 2001). Ačkoliv u nich došlo k významnému zkrácení latencí M-VEPs, jejich hodnoty byly stále patologické a odpovídaly přetrvávajícím abnormálním čtenářským koeficientům. Tyto a další (např. Romani et al., 2001; Schulte-Korne et al., 2004) nálezy svědčí pro opožděné dozrávání systému pro zpracování informací o pohybu u velké části dyslektiků (Langrová et al., 2006), což může vysvětlovat např. pozorované problémy s koordinací sakadických očních pohybů při čtení.

Věnovali jsme se také ověření hypotézy, zda je možné ovlivnit horší funkci magnocelulárního systému/dorsálního proudu různou vlnovou délkou světla (např. Williams et al., 1992). Naše manipulace s doporučenými barvami však neměla žádný pozitivní efekt na prodloužené latence M-VEPs (Kuba et al., 2001). Žlutá barva sice zvýšila průměrnou amplitudu M-VEPs u dyslektiků, což je v souladu s nálezem Solmana a spol. (Solman et al., 1995), ale neodpovídá to původní teorii a nálezům, že čtení u dyslektiků zlepšuje modrá barva (např. Williams et al., 1992). Domníváme se, že zatím není dostatek dokladů o tom, že barvené filtry mohou dyslektikům pomoci (Kubová, 2006).

## ***Kongenitální nyktalopie (Congenital Stationary Night-Blindness - CSNB)***

Základní objektivní vyšetření pro potvrzení zhoršeného vidění při nízkých úrovních jasu představuje ERG. Vzhledem k nízkým nárokům magnocelulárního systému na jas při zprostředkování informací o pohybu v zorném poli je možné i pomocí M-VEPs (vybavitelné již při cca 0,003 cd/m<sup>2</sup>) prokázat rozdíly mezi pacienty s CSNB a osobami s normální citlivostí na jas (Kubová et al., 2004).

## ***Encefalopatie***

Nejen v případě exogenních intoxikací, ale hlavně v časných fázích encefalopatií způsobených kumulací endogenních toxických látek (uremická encefalopatie, hepatální encefalopatie) nebo intermitentními změnami osmolarity (dializační encefalopatie), je žádoucí objektivizovat funkční stav CNS, který nemusí příliš korelovat s hladinami potenciálně toxických látek (vzhledem k interindividuálním rozdílům v citlivosti). Pro tyto účely se zkoušelo používat m.j. spektrální analýzu EEG (Kuba et al., 1984; Chamuleau et al., 1987). Velké rozdíly ve frekvenčních spektrech zdravých osob (bez znalosti jejich charakteristik z předchorobí) však nedovolují někdy dostatečně přesně detegovat rozvíjející se encefalopatii ještě v latentní fázi. Proto se elektrofyziologické snahy posunuly k hodnocení různých variant evokovaných potenciálů. Nález u uremické nebo dialyzační encefalopatie ukázaly, že parametry "pattern-reversal VEPs" mohou informovat o rozvíjející se encefalopatii ještě před manifestací klinických příznaků (Hamel et al., 1978; Kuba et al., 1983). Naše novější práce orientovaná na hepatální a porto-systémovou encefalopatii (Kuba et al., 1996a) však svědčí o tom, že vyšší citlivosti dosahuje kombinace spektrální analýzy EEG s M-VEPs. Je pravděpodobné, že funkční změny CNS se projevují dříve v asociačních a vyšších kognitivních oblastech mozku dříve než na úrovni primárních smyslových korových oblastí.

## ***Ověření zrakových funkcí u vrozených poruch sluchu***

Naše laboratoř se také pokoušela u skupiny neslyšících osob ve věku 18 ověřit, zda je prostřednictvím M-VEPs možné prokázat posílení magnocelulárního systému a změny topografie korových oblastí pro zrakové vnímání pohybu v rámci předpokládaných kompenzačních "cross-modality" procesů, které mají nahrazovat ztrátu sluchu zvýšenou zrakovou schopností rozeznávat v periferii významné události - např. pohyb (Armstrong et al., 2002). Žádné změny tohoto druhu jsme nezaznamenali, ale zcela normální nálezy všech variant zrakových evokovaných potenciálů (včetně kognitivních - viz dále) nepodporují ani další uvažovanou hypotézu, že takto postižené osoby mohou mít širší mozkovou dysfunkci, která může zasahovat i zrakové kognitivní procesy.

### ***Detekce perinatálních poruch zrakového systému***

U předčasně narozených dětí s diagnózou Perinatální post-hemorragický hydrocephalus jsme ve věku 4 - 11 let porovnávali oftalmologické nálezy s výsledky "pattern-reversal" VEPs, M-VEPs a kognitivními VEPs (Kuba et al., 2008). I u očí, které nevykazovaly žádné abnormality v oftalmologických vyšetřeních (včetně vízu) jsme našli změny evokovaných potenciálů, zejména M-VEPs, které svědčí pro ovlivnění zrakové dráhy perinatálními procesy. I zde, jako u většiny zkoumaných patologických procesů, se ukázalo, že magnocelulární systém a dorsální proud jsou zřejmě senzitivnější než parvocelulární systém/ventrální proud k působení některých perinatálních patologických procesů a je tedy vhodné, aby M-VEPs byly součástí prováděných vyšetření zrakového systému.

### ***Psychiatrické aplikace M-VEPs***

Elektrofyzilogická diagnostika v psychiatrii se v poslední době soustřeďuje především na hodnocení kognitivních potenciálů (vlna P300 a tzv. "mismatch negativity"), které nejsou předmětem mé disertační práce a budou zmíněny jen okrajově v kapitole 5, týkající se kognitivních potenciálů. Nicméně i M-VEPs mohou přispět k objektivizaci některých poruch. Postižení magnocelulárního funkce systému se uvádí např. u schizofrenie (např. Butler a Javitt, 2005), kde bylo prokázáno i zhoršené vnímání pohybu (Kim et al., 2006).

## **4.1. Porovnání senzitivity M-VEPs a "pattern-reversal" VEPs v pilotních diagnostických studiích**

Celkový poměr patologických nálezů obou paralelně vyšetřovaných variant VEPs zjištěný v souboru 500 pacientů s neuro-oftalmologickými diagnózami je následující:

- patologické parametry jen u "pattern-reversal" VEPs 35%
- patologické parametry jen u M-VEPs 28%
- současné postižení "pattern-reversal" i "motion-onset" VEP 37%

Následující porovnání senzitivity obou variant VEPs ("pattern-reversal a M-VEPs) je založeno na některých prezentovaných klinických pilotních studiích u neurooftalmologických diagnóz:

| <b>Diagnóza</b>    | <b>Studie</b>       | <b>počet pacientů</b> | <b>pattern-reversal</b> | <b>M-VEPs</b> |
|--------------------|---------------------|-----------------------|-------------------------|---------------|
| Optic Neuritis     | Kubová et al., 1995 | 27                    | 100%                    | 29%           |
| RSM definit.       | Kubová et al., 1995 | 15                    | 60%                     | 73%           |
| možná              |                     | 172                   | 35%                     | 52%           |
| RSM definit.       | Szanyi et al., 2003 | 39                    | 59%                     | 44%           |
| Glaukom            | Kubová et al., 1996 | 40 očí                | 33%                     | 73%           |
| Glaukom            | Korth et. al., 2000 | 34                    | nedělali                | 77%           |
| Dyslexie           | Kubová et al., 1996 | 20                    | 0%                      | 70%           |
| Amblyopie          | Kubová et al., 1996 | 37                    | 100%                    | 0%            |
| Susp.encephalopat. | Kuba et al., 1996a  | 69                    | 7%                      | 38%           |
| Neuroborrelioza    | Kubová et al., 2006 | 81                    | 13%                     | 34%           |

#### **4.2. Současné limity uplatnění M-VEPs jako standardní vyšetřovací metody**

I když byla publikována již řada studií referujících o možnostech diagnostického využití M-VEPs, jde zatím většinou o výsledky jen z naší laboratoře. Pro zařazení metody do doporučených standardů IFCN a ISCEV je třeba, aby naše nálezy byly potvrzeny i dalšími laboratořemi. I přes snahu o široké zveřejnění našich zkušeností s M-VEPs, probíhá zatím implementace této nové metody relativně pomalu. Je to zřejmě dáno jednak tím, že po určitou dobu působila nevěrohodně kvůli diskrepantním výsledkům z různých laboratoří, dále pak málo flexibilním typem technického vybavení v mnoha laboratořích a většími nároky na čas při kombinovaném vyšetření VEPs. Také však asi i skutečností, že metodika M-VEPs je složitější a některé laboratoře při prvních pokusech, které nerespektovaly vliv výše uvedených faktorů, nedospěly k uspokojivým výsledkům (Spileers et al., 1996; Odom et al., 1999). Zásadní otázky metodiky však byly dořešeny a tak jako v předkládané dizertaci a našem přehledovém článku (Kuba et al., 2007) jsou prezentovány obdobné výsledky i v novějších publikacích z jiných laboratoří (Probst et al., 1993; Skrandies et al., 1998; Nakamura a Ohtsuka, 1999; Benson et al., 1999; Korth et al., 2000; Heinrich, 2007). Analogické reakce na pohyb v zorném poli byly v příslušných oblastech prokázány také pomocí MRI nebo MEG (Ahlfors et al., 1999; Bundo et al., 2000; Hollants-Gilhuijs et al., 2000; Schellart et al., 2004).

Nedořešena je ještě otázka specifity patologických nálezů M-VEPs u jednotlivých diagnóz. Ale to je dosud existující problém i u dalších variant VEPs, jejichž specifita je obecně nízká a patologické nálezy je třeba velmi opatrně interpretovat nejen ve vztahu k eventuálním komorbiditám, ale také s ohledem na řadu dalších potenciálně interferujících faktorů. Jedním z nich je například hladina glykémie, jejíž efekt jsme však v mezích, ve kterých jsou pacienti obvykle vyšetřováni, vyloučili (Kubová et al., 2005).

Naším cílem je prosadit metodu M-VEPs do do standardní sady diagnosticky používaných VEPs a jsme připraveni pomoci dalším zájemcům s její implementací.

## **5. Zrakové evokované potenciály s kognitivní úlohou**

Alespoň stručně je třeba také zmínit tzv. kognitivní evokované potenciály (označované také jako "event related potentials" - ERP), i když nejsou předmětem disertační práce. Naše laboratoř se totiž v posledních letech začala zabývat zrakovou modalitou kognitivních evokovaných potenciálů, protože jde o logické pokračování snahy o co nejkomplexnější elektrofyziologický popis zpracování zrakové informace až po kognitivní oblasti mozku, včetně případného diagnostického uplatnění získaných poznatků - v tomto případě zejména v neuro-psychiatrii. I v této oblasti jsou naše výsledky v některých ohledech prioritní, protože většina studií je orientována buď na jednodušší sluchovou modalitu těchto potenciálů nebo využívá zrakové kognitivní úlohy vázané jen na nekomplikované změny struktury.

První naše pokusy byly soustředěny na získání vlny P300 v klasickém "odball" paradigmatu (rozlišení častého-necílového a vzácného-cílového podnětu) při stimulaci koherentním (cílový podnět) a nekoherentním pohybem (necílový podnět) (Kuba et al., 1998; Kubová et al., 2002). U této varianty kognitivních potenciálů, které vznikají cestou aktivace magnocelulárního systému, jsme ověřovali možnosti jejich využití při časně diagnostice hepatální encefalopatie (Kuba et al., 1996a). Vzhledem k velké variabilitě (široké normy) jsme však museli hledat další varianty kognitivních úloh, které by měly menší variabilitu kognitivních odpovědí (vlny P300) a odpovídaly také co nejlépe cílové skupině vyšetřovaných osob.

U pacientů s úzkostnými poruchami jsme např. pomocí kombinace obrazu normální a elektronicky destruované tváře zjistili zvýšení amplitudy reakce na cílový podnět při léčbě magnesiem (Gayer et al., 2001.)

Speciálními podněty ve formě znakové řeči jsme zjistili, že skupina neslyšících osob vykazuje větší amplitudu vlny P300 (u cílových podnětů) oproti kontrolám (Chlubnová et al., 2005), což lze interpretovat tak, že osoby zvyklé (nacvičené) na používání znakové řeči mají zřejmě více rozvinuté oblasti na zpracování zrakových podnětů tohoto druhu.

Zkoušíme i využití lexikálně zaměřených úloh (rozlišení normálních a nesmyslných slov) pro vyšetření dyslektiků (nepublikovaná data).

Poslední použitá varianta kognitivní úlohy - rozlišování písmen a číslic (které vyšetřovaná osoba sčítá k udržení pozornosti na vzácný-cílový podnět) byla úspěšná v pilotním pokusu s ověřováním farmakologického ovlivnění kognitivních funkcí (Szanyi et al., 2002 a nyní ji testujeme při pokusech o objektivizaci kognitivního deficitu u Alzheimerovy choroby.

V rámci elektrofyziologického vyšetření kognitivních funkcí je snaha také ověřovat mimopozornostní složky zpracování smyslových informací – tzv. „mismatch-negativity“ (MMN), která představuje reakci na tzv. deviantní podnět v sérii standardních podnětů, v paradigmatu, kdy pozornost je soustředěna na jinou úlohu. Její zrakovou variantu - vMMN v naší laboratoři úspěšně rozvíjí Kremláček a spol. (Kremláček et al., 2006). Byly již pozitivně otestovány první praktické aplikace. U pacientů se schizofrenií byla prokázána významná redukce vMMN, která má pravděpodobně vztah ke kognitivnímu deficitu v souvislosti s poruchou časně fáze zpracování zrakové informace (Urban et al., 2008). Podobná změna byla ale také zjištěna u osob dlouhodobě závislých na Methamphetaminu, kde redukce vMMN korelovala s dobou užívání drogy (Hosák et al., 2008). Podle těchto nálezů i obdobné psychopatologie se zdá, že vlivem neurotoxicity Methamphetaminu se závislé osoby podobají pacientům se schizofrenií.

## 6. Závěry

Z prezentovaných publikací naší Elektrofyziologické laboratoře na téma "Motion-onset visual evoked potentials and their diagnostic applications" je možné učinit následující závěry:

1. "Motion-onset visual evoked potentials" (M-VEPs) jsou novou variantou zrakových evokovaných potenciálů. Jde o reakce asociačních oblastí zrakové kůry mozku, které reflektují aktivaci magnocelulárního systému a následně dorsálního proudu zrakové dráhy při začátku pohybu v zorném poli.
2. Pro záznam dominantního vrcholu N2 (specifického pro vnímání pohybu) s latencí cca 160 - 200 ms je důležité dodržet definovanou sadu stimulačních a registračních podmínek, které jsou v současné době ve světové literatuře již obecně akceptované.
3. U mnoha patologických procesů, kde dochází k postižení magnocelulárního systému/dorsálního proudu zrakové dráhy je vhodné provést vyšetření M-VEPs, které je v některých případech nejcitlivější diagnostickou metodou (viz prezentované pilotní diagnostické studie)

## 7. Souhrn

Disertační práce „Kuba M.: Motion-onset visual evoked potentials and their diagnostic applications“ předkládá přehled výsledků Elektrofyziologické laboratoře Ústavu patologické fyziologie na Lékařské fakultě v Hradci Králové, dosažených při vývoji metodiky zrakových evokovaných potenciálů vyvolaných začátkem pohybu v zorném poli ("motion-onset visual evoked potentials" – M-VEPs) a v pilotních studiích ověřujících možnosti jejich diagnostických aplikací. V teziích disertační práce jsou doplněny výsledky posledních publikací a je také naznačen další vývoj snah o komplexní elektrofyziologické hodnocení zrakových funkcí směrem ke kognitivním variantám zrakových evokovaných potenciálů.

Bylo prokázáno, že specifickou, pohybem vyvolanou komponentou M-VEPs, je negativní vrchol N2 s latencí cca 160 - 200 ms. Jeho výbavnost a současně potlačení na struktuře závislých komponent M-VEPs závisí na



vhodných parametrech zrakové stimulace pohybem a způsobu snímání těchto potenciálů z odpovídajících oblastí hlavy. Lze doporučit následující:

- stimulace radiálním pohybem koncentrické struktury - náhodné střídání centrifugálního a centripetálního pohybu
- temporální frekvence pohybující se struktury cca 5 Hz
- kontrast struktury cca 5 - 10% (podle Michelsonova vzorce) se sinusoidální modulací
- trvání pohybu cca 200ms a interstimulační interval cca 1000 ms
- počet opakovaných podnětů pro získání průměrné M-VEPs - max. 40
- minimální sada svodů - unipolární Oz, Ol, Or, Pz
- použití věkově závislých norem parametrů M-VEPs

Naše dosavadní diagnostické studie ukazují na možnost využití M-VEPs především u následujících neuro-oftalmologických i jiných onemocnění: Neuritis retrobulbaris, Sclerosis multiplex, Neuroborrelióza, Glaukom, Toxická optická neuropatie, Věkově podmíněná makulární degenerace, Amblyopie, Dyslexie, Encefalopatie, Centrální poruchy zraku.

### **7.1. Summary**

The dissertation „Kuba M.: Motion-onset visual evoked potentials and their diagnostic applications“ provides an overview of results from Electrophysiological laboratory, Department of Pathophysiology at Charles University - Faculty of Medicine in Hradec Králové, Czech Republic. They were achieved during development and testing of methods for examination of motion-onset visual evoked potentials (M-VEPs) and in pilot studies trying to verify possible diagnostic applications of the new electrophysiological method. There are mentioned next perspectives of the complex electrophysiological evaluation of visual information processing which lead toward cognitive variants of VEPs and also the latest publications of the lab are cited.

There is already enough evidence that N2 peak (with latency of 160 - 200 ms) represents the specific motion-related component of M-VEPs. Its dominance and simultaneous decrease of pattern-related components of M-VEPs is dependent on suitable visual motion stimuli and adequate recording of M-VEPs from scalp. The following might be recommended:

- stimulation with radial motion of concentric pattern - random changing of centrifugal and centripetal motion
- temporal frequency of the moving pattern ca 5 Hz
- contrast ca 5 - 10% (according to the Michelson's formula) with sinusoidal modulation
- motion duration ca 200ms with interstimulus interval of about 1000 ms
- number of recorded single sweeps for averaging - max. 40
- minimum set of derivations - unipolar Oz, Ol, Or, Pz
- use of age dependent norms

Our recent diagnostic studies suggest using of M-VEPs mainly in the following neuro-ophthalmological and other diseases: Retrobulbar Neuritis, Multiple Sclerosis, Neuroborreliosis, Glaucoma, Toxic Optic Neuropathy, Age-related Macular Degeneration, Amblyopia, Dyslexia, Encephalopathies, Central visual impairments.

## 8. Literatura

- Ahlfors SP, Simpson GV, Dale AM, Belliveau JW, Liu AK, Korvenoja A, Virtanen J, Huotilainen M, Tootell RB, Aronen HJ, Ilmoniemi RJ. Spatiotemporal activity of a cortical network for processing visual motion revealed by MEG and fMRI. *J Neurophysiol* 1999;82:2545-2555.
- Armstrong BA, Neville HJ, Hillyard SA, Mitchell TV. Auditory deprivation affects processing of motion, but not color. *Brain Res Cogn Brain Res* 2002;14:422-434.
- Bach M, Ullrich D. Motion adaptation governs the shape of motion-evoked cortical potentials (motion VEP). *Vision Res* 1994;34:1541-1547.
- Bach M, Ullrich D. Contrast dependency of motion-onset and pattern-reversal VEPs: interaction of stimulus type, recording site and response component. *Vision Res* 1997;37:1845-1849.
- Bach M, Hoffmann MB. Visual motion detection in man is governed by non-retinal mechanisms. *Vision Res* 2000;40:2379-85
- Baker CL, Hess RF, Zihl J. Residual motion perception in a "motion-blind" patient, assessed with limited-lifetime random dot stimuli. *Journal of Neuroscience* 1991; 11:454-461.
- Benson PJ, Guo K, Hardiman MJ. Cortical evoked potentials due to motion contrast in the blind hemifield. *Neuroreport* 1999,10:3595-600.

- Borsting E, Ridder WH, Dudeck K, Kelley C, Matsui L, Motoyama J. The presence of a magnocellular defect depends on the type of dyslexia. *Vision Res* 1996;36:1047-1053.
- Bundo M, Kaneoke Y, Inao S, Yoshida J, Nakamura A, Kakigi R. Human visual motion areas determined individually by Magnetoencephalography and 3D Magnetic Resonance Imaging. *Human Brain Mapping* 2000;11:33-45.
- Butler PD, Javitt DC. Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:151-157.
- Celesia GG, Bodis-Wollner I, Chatrian GI, Harding GFA, Sokol S, Spekreijse H. Recommended standards for electroretinograms and visual evoked potentials. Report of an IFCN committee. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1993;87:421-436.
- Cigánek L. The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1961;13:165-172.
- Clarke PGH. Comparison of visual evoked potentials to stationary and to moving patterns. *Exp Brain Res* 1973a;18:145-155.
- Clarke PGH. Comparison of visual evoked potentials to stationary and to moving patterns. *Exp Brain Res* 1973b;18:156-164.
- Dagnelie G, De Vries MJ, Maier J, Spekreijse H. Pattern reversal stimuli: motion or contrast? *Doc Ophthalmol* 1986;61:342-349.
- Dagnelie G. Pattern and motion processing in primate visual cortex. Thesis. University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands 1986.
- De Vries M, Van Dijk B, Spekreijse H. Motion onset-offset VEPs in children. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1989;74:81-87.
- Di Russo F, Pitzalis S, Spitoni G, Aprile T, Patria F, Spinelli D, Hillyard SA. Identification of the neural sources of the pattern-reversal VEP. *Neuroimage* 2005;24:874-86.
- Dodt E, **Kuba M**. Simultaneously recorded retinal and cerebral potentials to windmill stimulation. *Doc Ophthalmol* 1995;89:287-298.
- Ellemberg D, Hammarrenger B, Lepore F, Roy MS, Guillemot JP. Contrast dependency of VEPs as a function of spatial frequency: the parvocellular and magnocellular contributions to human VEPs. *Spatial Vision* 2001;15:99-111.
- Ellemberg D, Lavoie K, Lewis TL, Maurer D, Lepore F, Guillemot J-P. Longer VEP latencies and slower reaction times to the onset of second-order motion than to the onset of first-order motion. *Vision Res* 2003;43:651-658.
- 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.
- Frederiksen JL, Petrera J, Larsson HB, Stigsby B, Olesen J. Serial MRI, VEP, SEP and biotesiometry in acute optic neuritis: value of baseline results to predict the development of new lesions at one year follow up. *Acta Neurol Scand* 1996;93:246-252.

- Gallichio JA, Andreassi JL. Visual evoked potentials under varied velocities of continuous and discrete apparent motion. *Int J Neurosci* 1982;17:169-177.
- Gayer D, Libigerová E, Chlubnová J, Kremláček J, **Kuba M**. Zrakově vyvolané evokované potenciály u pacientů s úzkostnými poruchami při léčbě magnéziem. *Psychiatrie* 2001; 2:34-35.
- Gilmore GC, Wenk HE, Naylor LA, Stuve TA. Motion perception and aging. *Psychol Aging* 1992;7:654-660.
- Göpfert E, Müller R, Markwardt F, Schlykowa L. Visuell evozierte Potentiale bei Musterbewegung. *Z EEG-EMG* 1983;14:47-51.
- Göpfert E, Müller R, Hartwig M. Effects of movement adaptation on movement – visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol* 1984;40:321-324.
- Göpfert E, Schlykowa L, Müller R. Zur Topographie des Bewegungs-VEP am Menschen. *Z EEG – EMG* 1988;19:14-20.
- Grzywacz NM, Merwine DK. Neural basis of motion perception. *Encyclopedia of cognitive science* 2003;3:86-98.
- Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet* 1972;1:982-5.
- Hamel B, Bourne JR, Ward JW, Teschan PE. Visually evoked cortical potentials in renal failure: transient potentials. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1978;44:606-616.
- Heinrich SP, Bach M. Adaptation characteristics of steady-state motion visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1359-1366.
- Heinrich SP. A primer on motion visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol* 2007; 114:83-105.
- Hess RF, Anderson SJ. Motion sensitivity and spatial undersampling in amblyopia. *Vision Res* 1993;33:881-896.
- Hoffmann MB, Dorn TJ, Bach M. Time course of motion adaptation: Motion-onset visual evoked potentials and subjective estimates. *Vision Res* 1999;39:437-444.
- Hoffmann MB, Unsold AS, Bach M. Directional tuning of human motion adaptation as reflected by the motion VEP. *Vision Res* 2001; 41:2187-2194.
- Hoffmann MB, Bach M. The distinction between eye and object motion is reflected by the motion-onset visual evoked potential. *Exp Brain Res* 2002;144:141-151.
- Hollants-Gilhuijs MA, De Munck JC, Kubová Z, van Royen E, Spekrijse H. The development of hemispheric asymmetry in human motion VEPs. *Vision Res* 2000;40:1-11.
- Holliday IE, Meese TS, Barnes GR. Evoked magnetic fields to optic flow stimuli are largest for expansion. *Perception* 1998; 27 (Suppl.): 17.
- Hosák L, Kremláček J, **Kuba M**, Libiger J, Čížek J. Mismatch negativity in Methamphetamine dependence: A Pilot Study. *Acta Neurobiol Exp* 2008; 68:97-102.

- Hubel DH, Livingstone MS. Color and contrast sensitivity in the lateral geniculate body and primary visual cortex of the macaque monkey. *Journal of Neuroscience* 1990; 10: 2223-2237.
- Chamuleau RAFM, Deuty NEP, de Haan JG, van Gool J. Correlation between electroencephalographic and biochemical indices in acute hepatic encephalopathy in rats. *J Hepatol* 1987;4:299-306.
- Chlubnová J, Kremláček J, Kubová Z, **Kuba M**. Visual evoked potentials and event related potentials in congenitally deaf subjects. *Physiol Res* 2005;54:577-583.
- Jy-Haw Yu J, Kiyosawa M, Nemoto N, Momose K, Mori H, Mochizuki M. Correlation between frequency doubling technology perimetry and temporal frequency characteristics in early glaucoma. *Doc Ophthalmol* 2003;107:93-99.
- Kaňovský P, Dufek J. Evokované potenciály v klinické praxi. Brno, IDVPZ, 2000.
- Kaplan E, Shapley RM. The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proc Nat Acad Sci USA* 1986;83:2755-2757.
- 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. *Neurotoxicology and teratology* 2003;25:587-598.
- Kim D, Wylie G, Pasternak R, Butler PD, Javitt DC. Magnocellular contributions to impaired motion processing in schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2006; 82:1-8.
- Korth M, Kohl S, Martus P, Sembritzki T. Motion-Evoked pattern visual evoked potentials in glaucoma. *J Glaucoma*. 2000;9:376-87.
- Kremláček J, **Kuba M**, Kubová Z. Objective perimetry based on motion-onset VEP examination. *Proceedings of the XXXIVth ISCEV Symposium, Tübingen, 1996*, P70.
- Kremláček J, **Kuba M**, Kubová Z. Electrophysiological manifestation of first-order motion perception. *Perception* 1998a; 27 (Supplement): 192-193.
- Kremláček J, **Kuba M**, Kubová Z, Vít F. Simple and powerful visual stimulus generator. *Computer Meth Progr in Biomed* 1998b;58:175-180.
- Kremláček J, **Kuba M**, Holčík J. Model of visually evoked cortical potentials. *Physiol Res* 2002;51:65-71.
- Kremláček J, **Kuba M**, Kubová Z, Chlubnová J. Motion-onset VEPs to translating, radial, rotating and spiral stimuli. *Doc. Ophthalmol* 2004a;109:169-175.
- Kremláček J, **Kuba M**, Chlubnová J, Kubová Z. Effect of stimulus localisation on motion-onset VEP. *Vision Res* 2004b;44:2989-3000.
- Kremláček J, **Kuba M**, Kubová Z, Langrová J. Visual mismatch negativity elicited by magnocellular system activation. *Vision Res* 2006; 46: 485-490.
- Kremláček J, **Kuba M**, Kubová Z, Langrová J, Vít F, Szanyi J. Within-session reproducibility of motion-onset VEPs: Effect of adaptation/habituation or fatigue on N2 peak amplitude and latency. *Doc Ophthalmol* 2007; 115:95-103.

- Kriss A, Halliday AM. A comparison of occipital potentials evoked by pattern onset, offset and reversal by movement. In Barber C. (Ed.), *Evoked potentials*. Lancaster MTP Press 1980; 205-212.
- Kuba M**, Peregrin J, Vít F, Hanušová I, Erben J. Pattern-reversal visual evoked potentials in patients with chronic renal insufficiency. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1983; 56:438-442.
- Kuba M**, Peregrin J, Vít F, Dostál J., Hanušová I., Erben J. Vztah mezi výsledky spektrální analýzy EEG a biochemickými nálezy u dialyzovaných pacientů. *Suppl. Sbor. věd. prací LF UK v Hradci Králové* 1984; 27:395 - 405.
- Kuba M**, Kubová Z. Visual evoked potentials specific for motion-onset. *Doc Ophthalmol* 1992;80:83-89.
- Kuba M**, Toyonaga N, Kubová Z. Motion-reversal visual evoked responses. *Physiol Res* 1992;41:369-373.
- Kuba M**, Kremláček J, Hůlek P, Kubová Z, Vít F. Advanced electrophysiological diagnostics of hepatic and portosystemic encephalopathy. *Acta Medica (Hradec Králové)* 1996a;39:21-26.
- Kuba M**, Kubová Z, Kremláček J. Relevant reference electrode for motion-onset VEP recordings. *Proceedings of the XXXIVth ISCEV Symposium, Tübingen, 1996b*, P71.
- Kuba M**, Kremláček J, Kubová Z. Cognitive evoked potentials related to visual perception of motion in human subjects. *Physiol Res* 1998;47:265-270.
- Kuba M**, Szanyi J, Gayer D, Kremláček J, Kubová Z. Electrophysiological testing of dyslexia. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2001;44:131-134.
- Kuba M**, Chlubnová J, Kremláček J, Korda V, Svěrák J. Visual evoked potentials in patients with age-related macular degeneration (in Czech). *Proceedings of the XIth meeting of the Czech Ophthalmological Society, ed. P. Rozsival, NUCLEUS HK 2003 (ISBN 80-86225-42-9); 23-24.*
- Kuba M**. Motion-onset visual evoked potentials and their diagnostic applications. *Hradec Králové, Nucleus-HK, 2006.*
- Kuba M**, Kubová Z, Kremláček J, Langrová J. Motion-onset VEPs: characteristics, methods, and diagnostic use. *Vision Res* 2007; 47:189-202.
- Kuba M**, Liláková D, Hejzmanová D, Kremláček J, Langrová J, Kubová Z. Ophthalmological examination and VEPs in preterm children with perinatal CNS involvement. *Doc Ophthalmol* 2008 - v tisku  
<http://www.springerlink.com/content/102872/?Content+Status=Accepted>
- 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: 67-72.
- Kubová Z, **Kuba M**. Clinical application of motion-onset visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol.* 1992;81:209-218.
- Kubová Z, **Kuba M**, Spekreijse H, Blakemore C. Contrast dependence of motion-onset and pattern-reversal evoked potentials. *Vision Res* 1995a;35:197-205.

- Kubová Z, **Kuba, M.** Motion-onset VEPs improve the diagnostics of multiple sclerosis and optic neuritis. *Sbor věd prací LFUK v Hradci Král* 1995;38:89-93.
- Kubová Z, **Kuba M**, Peregrin J, Novaková V. Visual evoked potential evidence for magnocellular system deficit in dyslexia. *Physiol Res.* 1995b;45:87-9.
- Kubová Z, **Kuba M**, Juran J, Blakemore C. Is the motion system relatively spared in amblyopia? - Evidence from cortical evoked responses. *Vision Res* 1996;36:181-190.
- Kubová Z, **Kuba M**, Hrochová J, Svěrák J. Motion-onset visual evoked potentials improve the diagnosis of glaucoma. *Doc Ophthalmol.* 1996-97;92:211-21.
- Kubová Z, Kremláček J, Szanyi J, Chlubnová J, **Kuba M.** Visual event related potentials to moving stimuli: Normative data. *Physiol Res* 2002;51:199–204.
- Kubová Z, Kremláček J, **Kuba M**, Chlubnová J, Svěrák J. Photopic and scotopic VEPs in patients with congenital stationary night-blindness. *Doc Ophthalmol* 2004;109:9–15.
- Kubová Z, Chlubnová J, Szanyi J, **Kuba M**, Kremláček J. Influence of physiological changes of glycemia on VEPs and visual ERPs. *Physiol Res* 2005;54:245-250.
- Kubová Z, Szanyi J, Langrová J, Kremláček J, **Kuba M**, Honegr K. Motion-onset and pattern-reversal VEPs in diagnostics of Neuroborreliosis. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23:416-420.
- Kubová Z, , Langrová J, Kremláček J, **Kuba M.** Age related changes of motion-onset VEPs in children. *Perception* 2007; 36 Suppl: 217.
- Kubová Z. Visual pathway deficit in dyslexia - VEPs testing. Brno, MSD, 2006.
- Kulikowski JJ. Separation of occipital potentials related to the detection of pattern and movement. In Desmedt E. (Ed.), *Visual evoked potentials in man: New developments* Oxford. Clarendon Press 1977; 184-196.
- Langrová J, **Kuba M**, Kremláček J, Kubová Z, Vít F. Motion-onset VEPs reflect long maturation and early ageing of visual motion-processing system. *Vision Res* 2006;46:536-544.
- Lennie P, Trevarthen C, Van Essen D, Wiissle H. Parallel processing of visual information. In Spillmann, L S, Werner J S. (Eds), *Visual perception: The neurophysiological foundations* San Diego, Calif.: Academic Press 1990; 103-128.
- Livingstone MS, Rosen GD, Drislane FW, Galaburda AM. Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:7943-7947.
- Lovegrove W. Weaknes in the transient visual system: a causal factor in dyslexia. *Ann N Y Acad Sci* 1993;682:57-69.
- Maddess T, Severt WL, Stange G. Comparison of three tests using the frequency doubling illusion to diagnose glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29:359-367.

- Maurer JP, Bach M. Isolating motion responses in visual evoked potentials by preadapting flicker-sensitive mechanisms. *Exp Brain Res* 2003;151:536-541.
- Mc Keefry DJ. The influence of stimulus chromaticity on the isoluminant motion-onset VEP. *Vision Res* 2002;42:909-922.
- McKee SP, Nakayama K. The detection of motion in the peripheral visual field. *Vision Res* 1984; 24:25-32.
- McKendrick AM, Badcock DR, Morgan WH. Psychophysical measurement of neural adaptation abnormalities in magnocellular and parvocellular pathways in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1846-1853.
- Misulis KE, Fakhoury T. *Spehlmann's Evoked Potential Primer*, 3rd ed. New York: Butterworth-Heinemann, 2001.
- Misulis KE, Head T. *Essentials of clinical neurophysiology*, 3<sup>rd</sup> ed. New York: Butterworth Heinemann, 2003.
- Mitchell TV, Neville HJ. Asynchronies in the development of electrophysiological responses to motion and color. *J Cognit Neurosci* 2004;16:1363-1374.
- Müller R, Göpfert E, Leineweber M and Greenlee MW. Effect of adaptation direction on the motion VEP and perceived speed of drifting gratings. *Vision Res* 2004;44:2381-2392.
- Nakamura Y, Ohtsuka K. Topographical analysis of motion-triggered visual-evoked potentials in man. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43:36-43.
- Newsome WT, Paré EB. A selective impairment of motion perception following lesions of the middle temporal visual area (MT). *Journal of Neuroscience* 1988;8: 2201-2211.
- Odom JV, Bach M, Barber C, Brigell M, Marmor MF, Tormene AP, Holder GE, Vaegan. *Visual Evoked Potentials Standard* (2004). *Doc Ophthalmol* 2004;108:115–123.
- Odom VJ, De Smedt E, Van Malderen L, Spileers W. Visually evoked potentials evoked by moving unidimensional noise stimuli. *Doc Ophthalmol* 1999;95:315-333.
- 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.
- Persson HE, Wanger P. Pattern-reversal electroretinograms and visual evoked cortical potentials in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol* 1984;68:760-764.
- Probst T, Plendl H, Paulus W, Wist ER, Scherg M. Identification of the visual motion area (area V5) in the human brain by dipole source analysis. *Exp Brain Res* 1993;93:345-351.
- Romani A, Conte S, Callieco R, Bergamaschi R, Versino M, Lanzi G, Zambrino CA, Cosi V. Visual evoked potential abnormalities in dyslexic children. *Funct Neurol* 2001;16:219-229.
- Shabana N, Cornilleau Peres V, Carkeet A, Chew PT. Motion perception in glaucoma patients: a review. *Surv Ophthalmol* 2003;48:92-106.



- Shapley R, Lennie P. Spatial frequency analysis in the visual System. *Ann Rev Neurosci* 1985;8:547-581.
- 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;44:119-134.
- Schlykova L, Van Dijk BW, Ehrenstein WH. Motion-onset visual-evoked potentials as a function of retinal eccentricity in man. *Cognitive Brain Res* 1993;1:169-174.
- Schulte-Korne G, Bartling J, Deimel W, Remschmidt H. Motion-onset VEPs in dyslexia. Evidence for visual perceptual deficit. *Neuroreport* 2004;15:1075 – 1078.
- Skottun BC, Skoyles JR. Some remarks on the use of motion VEPs to assess magnocellular sensitivity (Letters to the Editor). *Clinical Neurophysiology* 2004;115:2834 – 2836.
- Skrandies W, Jedynek A, Kleiser R. Scalp distribution components of brain activity evoked by visual motion stimuli. *Exp Brain Res* 1998;122:62-70.
- Smith AT, Greenlee MW, Singh KD, Kraemer FM, Hennig J. The processing of first- and second-order motion in human visual cortex assessed by functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). *J Neurosci* 1998;18:3816-3830.
- Solman RT, Dain SJ, Lim HS, May JG. Reading-related wavelength and spatial frequency effects in visual spatial location. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995;15:125-132.
- Spekreijse H, Dagnelie G, Maier J, Regan D. Flicker and movement constituents of the pattern reversal response. *Vision Res* 1985;25:1297-1304.
- Spileers W, Mangelschots E, Maes H, Orban GA. Visual evoked potentials elicited by a moving unidimensional noise pattern. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1996;100:287–298.
- Stejskal L (ed.). *Evokované odpovědi a jejich klinické využití*. Praha, Praha Publishing, 1993.
- Szanyi J, Chlubnová J, Kremláček J, Kubová Z, **Kuba M**. Effect of NMDA-antagonist (memantine) on visual and cognitive functions. *Proceedings of the XXXXth ISCEV Symposium, Leuven, 2002*, (ISBN 0-9527391-1-9), p. 91.
- Szanyi J, **Kuba M**, Kremláček J, Taláb R, Žižka J. Porovnání výsledků vyšetření zrakových evokovaných potenciálů a magnetické rezonance u pacientů s roztroušenou sklerózou. 2003;66:258-262.
- Szanyi J, Kubová Z, **Kuba M**, Kremláček J, Langrová J, Taláb R, Honegr K, Szanyi J. Porovnání výsledků vyšetření zrakových evokovaných potenciálů u pacientů s roztroušenou sklerózou a neuroboreliózou. *Čs Neurol Neurochir* 2007; 70:658-664.
- Szanyi J, **Kuba M**, Kubová Z, Kremláček J, Langrová J, Jirásková N. Retrospektivní analýza nálezů zrakových evokovaných potenciálů při akutním zánětu zrakového nervu. *Čs Neurol Neurochir* 2008; - v tisku

- Tomoda Y, Tobimatsu S, Mitsudome A. Visual evoked potentials in school children: a comparative study of transient and steady-state methods with pattern reversal and flash stimulation. *Clinical Neurophysiology* 1999;110: 97 – 102.
- Urban A, Kremláček J, Masopust J, Libiger J. Visual mismatch negativity among patients with schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2008 - v tisku
- Vleugels L, Lafosse C, van Nunen A, Charlier M, Ketelaer P, Vandenbussche E. Visuoperceptual impairment in MS patients: nature and possible neural origins. *Mult Scler* 2001;7:389-401.
- Williams MC, Lecluyse K, Rock-Faucheux A. Effective interventions for reading disability. *J Am Optom Assoc* 1992;63:411-417.
- Yokoyama M, Matsunaga I, Yonekura Y, Shinzato K. The visual evoked response to moving pattern. *Proc 16th ISCEV Symposium, Morioka* 1979: 207-214.
- Zeki S. Colour vision and functional specialisation in the visual cortex. *Discussions in Neuroscience*. 1990; 2: 1-64.