ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

Fakulta biomedicínského inženýrství

CZECH TECHNICAL UNIVERSITY IN PRAGUE

Faculty of Biomedical Engineering

Metody diagnostiky transneuronální degenerace ve zrakové dráze

Methods of diagnosis transneuronal degeneration in the visual pathway

MUDr. Ján Lešťák, CSc., FEBO, MBA, LLA, DBA, FAOG

Summary

Damage to the axons of the central and peripheral nervous system leads to degeneration. This degeneration can be anterograde or retrograde. The paper presents the anterograde most common eye disease that in developed countries, causing blindness in adults (hypertensive glaucoma and age-related macular degeneration AMD). In these patients was performed functional magnetic resonance imaging (fMR), which showed reduced activity in the visual cortex.

Based on these findings, the author recommends the development of bionic eye, as compensation for the loss of vision, pointing rather to the regeneration of damaged cells in the visual analyzer.

Souhrn

Poškození axonů centrálního i periferního nervového systému vede k jejich degeneraci. Tato degenerace může být anterográdní nebo retrográdní. V práci jsou uvedeny nejčastější anterográdní oční onemocnění, které ve vyspělých zemích vyvolávají u dospělých osob slepotu (hypertenzní glaukomy a věkem podmíněná makulární degenerace-VPMD). U těchto nemocných byla provedena funkční magnetická rezonance (fMR), která prokázala sníženou aktivitu ve zrakových ústředích mozku.

Na základě těchto zjištění autor doporučuje vývoj bionického oka, jako náhrady za ztrátu zraku, směřovat spíše do oblasti regenerace poškozených buněk zrakového analyzátoru.

Key words: transneuronal degeneration, glaucoma, AMD, FMRI, bionic eye

Klíčová slova: transneuronální degenerace, glaukómy, VPMD, fMR, bionické oko

Obsah

1. Úvod 6

2. Cíle práce 7

3. Možnosti vyšetření korových zrakových center pomocí funkční magnetické rezonance 7

3.1 BOLD efekt 9

4. Metodika vyšetření funkční magnetickou rezonancí (fMR) 10

5. Definice glaukomů a věkem podmíněné makulární degenerace 11

6. Výsledky 12

6.1 Normální hodnoty fMR a oční dominance 12

6.2 FMR u hypertenzních a normotenzních glaukomů 13

6.3 Změny fMR u věkem podmíněné makulární degenerace 16

6.4 Změny fMR po peelingu u symptomatické lamelární makulární díry a makulární pseudodíry 17

7. Zhodnocení splnění cílů práce 18

8. Přínos práce pro obor biomedicínského inženýrství 18

9. Závěr 21

10. Použitá literatura 22

Životopis 26

Seznam publikací 28

1. Úvod

Poškození axonů centrálního i periferního nervového systému vede k jejich degeneraci. Tato degenerace může být anterográdní (poškození buněčného těla nebo proximální části jeho axonu vede k degeneraci distální části axonu) nebo retrográdní. Retrográdní degenerace je charakterizována smrtí buněčného těla následkem axonálního poškození. Tyto degenerace mohou probíhat i ve zrakovém systému. Jako první byla v roce 1963 zaznamenána retrográdní transsynaptická degenerace (RTD) u primátů po pravostranné okcipitální lobektomii s následnou atrofií stejnostranného corpus geniculatum laterale a homolaterálních gangliových buněk sítnic [52]. První literární zmínka o RTD v humánní medicíně pochází z roku 1950 od Haddocka a Berlina [15]. Není však známo zda toto poškození vzniklo následkem leze okcipitálního laloku.

První literární zmínka o anterográdní transsynaptické degeneraci (ATD) v oftalmologii je spojena se jmény Haseltine a spol. [16].

Intenzivnější experimentální výzkumy v této oblasti začaly probíhat v posledních 15 letech v laboratořích Vickers a spol. [53], Weber a spol. [54], Crawford a spol. [8] a Yucel a spol. [56].

První práce o ATD ve zrakové dráze u lidí pochází od Boucardové a spol. [3], kteří pomocí magnetické rezonance zjišťovali denzitu šedé hmoty zrakového centra u nemocných glaukomem a věkem podmíněnou makulární degenerací.

Záznamů o využití funkční magnetické rezonance (fMR) u ATD v klinické oftalmologii je v recentní světové literatuře poskromnu [10, 11, 37, 43].

Většina prací týkajících se této oblasti pochází z našeho pracoviště [23, 25, 26, 27, 28, 30, 31].

2. Cíle práce

Cílem našich prací bylo zjistit, zda lze u vybraných očních onemocnění, prokázat změny ve zrakové dráze a ve zrakovém kortexu.

Tento cíl byl stanoven k určení možnosti náhrady ztráty zraku tzv. bionickým okem.

Do souborů jsme zařadili nemocné s glaukomem, exudativní věkem podmíněnou makulární degenerací (VPMD) a nemocné po chirurgickém odstranění epimakulární membrány (EMM) spolu s membránou limitans interna (MLI). Nález jsme porovnali se zdravými jedinci.

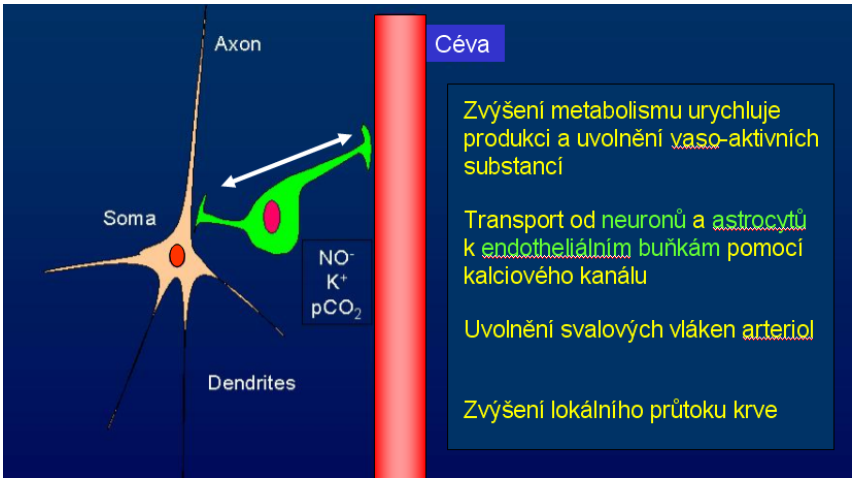
3. Možnosti vyšetření korových zrakových center pomocí funkční magnetické rezonance

Funkční zobrazování mozkové aktivity pomocí magnetické rezonance je relativně novou metodou. Oproti pozitronové emisní tomografii (PET), která byla již o několik let dříve využívána při perfuzních a funkčních studiích mozkové aktivity, má fMR hned několik výhod: lepší časové rozlišení (doba měření obrazu může být i výrazně kratší než 1 s), lepší prostorové rozlišení (velikost základního voxelu matice může být jen několik mm^3) a také možnost opakovat několik funkčních měření u stejného subjektu bez jakékoliv invazivnosti. Metoda nevyužívá ionizující záření ani žádnou externě podanou kontrastní látku, a tato skutečnost činí tuto elegantní metodu i přes některé praktické problémy (jako např. relativně nízký poměr signál/šum) velmi atraktivní. Pomocí nepřeberného množství testovacích úloh (tzv. paradigmat) lze studovat téměř libovolné mozkové funkce, provádět časové či srovnávací studie na skupinách vybraných subjektů (např. pacienti versus zdraví dobrovolníci), a to za výhodných etických i ekonomických podmínek.

Mechanismus, umožňující vyšetřování funkční aktivity mozkových center magnetickou rezonancí, je založen na rozdílu lokálního krevního zásobení, tedy na změnách toku a objemu mozkových cév (Cerebral Blood Flow – CBF, Cerebral Blood Volume – CBV) a v krevní oxygenaci. Při aktivaci mozkových buněk dochází ke spuštění hemodynamického procesu, který musí vést k uspokojení zvýšené energetické spotřeby aktivovaných neuronů. Jinými slovy, v místě neuronální aktivity musí dojít ke změně v metabolismu glukózy, a tím také ke

zvýšené spotřebě kyslíku. Kyslík je distribuován pomocí krevního hemoglobinu. Zvýšení dodávky kyslíku je zajištěno procesem, který je nazýván neurovaskulární vazba (coupling). Aktivita neuronů přenese informaci na přilehlé endoteliální buňky arteriol, a vyvolanou následnou vasodilatací se zvýšeným průtokem krve. Neurovaskulární vazba vede k lokálnímu zvýšení krevního průtoku (zvýšení CBF), lokálnímu zvýšení krevního objemu (zvýšení CBV) a k vyšší lokální koncentraci oxyhemoglobinu (oproti klidovému stavu).

Dynamiku celého procesu lze popsat následujícím způsobem: Krátce po začátku aktivace (řádově několik stovek ms) nastane lokální pokles oxyhemoglobinu v místě aktivace, díky okamžité zvýšené poptávce po kyslíku nárůstem metabolizace glukózy [7]. Následně, během zhruba 3–7 s, ale dojde k lokálnímu zvýšení krevního průtoku (zvýšení CBF a CBV) a tím také k relativnímu nárůstu oxyhemoglobinu v poměru k deoxyhemoglobinu v blízkosti aktivních neuronů. Fyziologické zvýšení zásobení kyslíkem nejen kompenzuje zvýšenou spotřebu, ale je natolik „předimenzováno“, že v aktivované oblasti se změní klidový poměr mezi oxyhemoglobinem a deoxyhemoglobinem ve prospěch oxyhemoglobinu. Doposud není zcela známo, proč dochází k disproporci mezi zvýšením CBF (a tím i zvýšením koncentrace oxyhemoglobinu) a spotřebou kyslíku metabolizací glukózy. Podle jedné teorie má „předimenzovaný“ průtok chladící efekt, podle jiné má za cíl rychlé odplavení metabolických produktů. Celou kaskádu dějů, které provázejí aktivaci mozkových buněk, schematicky ukazuje obr. 1.



Obrázek č. 1

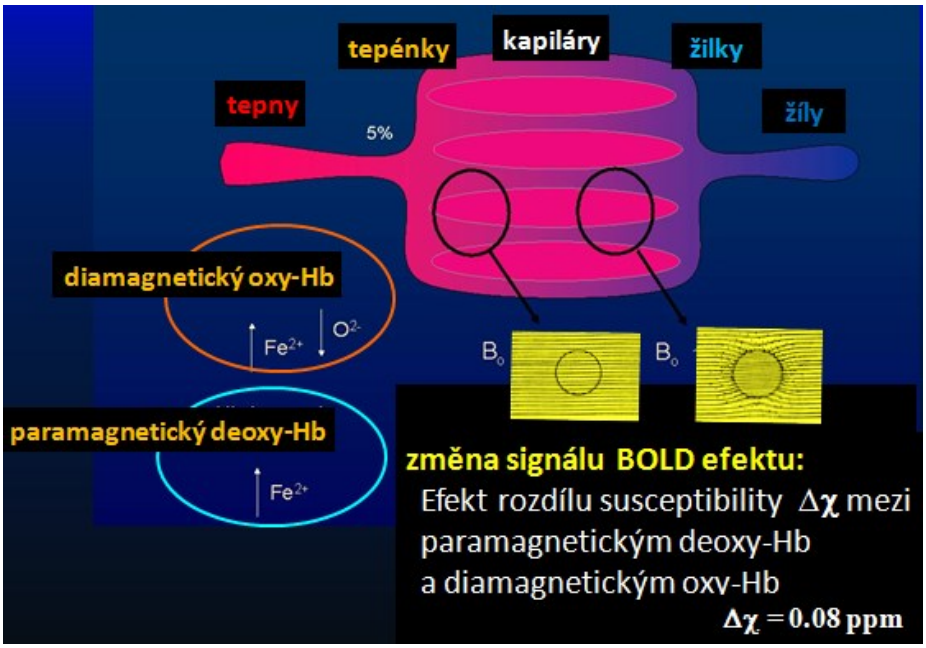
Schéma neuro-vaskulární vazby: při zvýšení neuronální aktivity dojde tímto mechanismem k lokálnímu zvýšení krevního průtoku.

3.1 BOLD efekt

I když z hlediska logiky fyziologických procesů není projev změny oxygenace primární, jeho souvislost s charakterem MR signálu sehrál v historii fMR určitě nejdůležitější roli a i dnes je tento efekt v praxi nejčastěji využíván.

Téměř veškerý kyslík v krvi je vázán k hemoglobinu. Na jednu molekulu hemoglobinu mohou být navázány až čtyři molekuly kyslíku. Odkysličený hemoglobin (deoxy-hemoglobin) má sloučeniny železa se čtyřmi nespárovanými elektrony, které tvoří značný magnetický moment. Důsledkem je paramagnetické chování deoxyhemoglobinu na rozdíl od okysličeného hemoglobinu, který nemá žádný magnetický moment a je diamagnetický. Rozdíl v magnetických vlastnostech látek je vyjádřen rozdílnou susceptibilitou. Plně odkysličená krev má susceptibilitu o 0,2 ppm vyšší než plně okysličená krev [5, 51, 55].

Mapování subtilních změn magnetického pole v důsledku oxygenace krve [55] ukazují lineární souvislost mezi susceptibilitou a oxygenací krve, měřenou při 1,5 Tesla. Relativní rozdíl v susceptibilitě paramagnetického deoxyhemoglobinu a okolní tkáně tvoří lokální nehomogenity magnetického pole, které mohou způsobit pokles signálu MR. Situace je schématicky ukázána na obrázku č. 2.



Obrázek č. 2

Schéma rozdílu v susceptibilitě diamagnetického oxyhemoglobinu (oxy-Hb) a paramagnetického deoxyhemoglobinu (deoxy-Hb). Tento rozdíl vyvolává lokální nehomogenitu magnetického pole, která vede k poklesu MR signálu. Změny v rovnovážném poměru koncentrací oxy-Hb a deoxy-Hb řídí změny signálu při měření tohoto tzv. BOLD efektu.

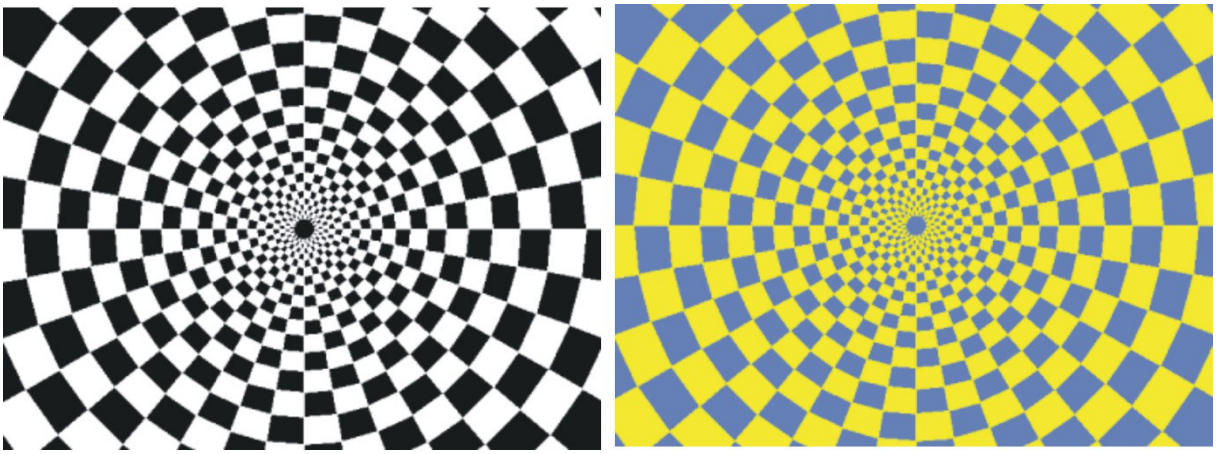
Poprvé byla možnost studovat změny v oxygenaci krve pomocí MR ověřena ve velmi vysokém poli (7 a 8,4 Tesla) a při vysokém rozlišení (65 mm) na hlodavcích [38] a efekt byl nazván „Blood Oxygen Level Dependent“ (BOLD) kontrast. Tyto studie ukázaly, že venosní signál v obraze MR dobře koresponduje se stupněm oxygenace vdechované směsi a tedy také vaskulární oxygenace. První úspěšné zobrazení aktivity lidského mozku ukázali Belliveau se spol. pomocí optické stimulace a intravenosní aplikací bolu paramagnetické kontrastní látky (GD-DTPA) [2].

4. Metodika vyšetření fMR

Všechna měření funkčního MR zobrazování byla provedena na systému Philips Achieva TX SERIES s magnetickým polem 3 Tesla. Ke skenování byla použita 8 kanálová hlavová SENSE RF cívka, poslední dva roky standartní 32 kanálová hlavová SENSE RF cívka. Optická stimulace u fMR byla realizována pomocí komerčního stimulačního systému Eloquence (in vivo).

Pro měření fMR pomocí BOLD techniky byla použita sekvence gradientního echa EPI s následujícími parametry: TE = 30 ms, TR = 3 s, sklápěcí úhel 90°. Měřený objem obsahoval 39 kontinuálních vrstev s tloušťkou 2 mm a velikost měřeného voxelu (prostorové rozlišení) byla 2 × 2 × 2 mm (FOV = 208 × 208 mm, matice 104 × 104, rekonstrukční matice 128 × 128, SENSE faktor 1,8). Během snímání fMR byla subjektům promítána alternace černobílé nebo žlutomodré šachovnice (obr. 3). Velikost stimulačního pole byla 25,8 × 16,2 stupňů. Alternace obrazu byla s frekvencí 2 Hz. Během klidové fáze byl subjektu promítán statický zaměřovací kříž, umístěný do středu viditelného pole. Každé měření tvořilo blokové schéma s 5 intervaly aktivní fáze o délce 30 s (10 dynamických skenů) a 5 klidovými intervaly o stejné délce trvání. Celkově tedy každé měření obsahovalo 100 dynamik a trvalo 5 minut.

Získaná data byla zpracována pomocí softwaru SPM8 a obecného lineárního modelu (GLM). Během pre-procesu, byly údaje pohybově korigovány (realignment) a korigovány na časový posun jednotlivých řezů (slice timing) a poté vyhlazeny Gaussovým filtrem s FWHM 6 × 6 × 6 mm a nakonec standardizovány do MNI_152 prostoru. Pro statistiky na úrovni jednotlivých subjektů, GLM s kanonickým HRF (hemodynamic response function) bylo aplikováno blokové schéma stimulace. Statistické mapy byly prahovány při p = 0,05 s korekcí FWE.



Obrázek č. 3

Šachovnicové pole černo-bílé stimulace (a) a žluto-modré stimulace (b).
Během stimulace dochází k alternaci šachovnicového pole s jeho inverzí o frekvenci 2 Hz.

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) a glaukomy jsou závažná progresivní onemocnění, která jsou nejčastější příčinou ztráty zrakových funkcí u starších dospělých ve vyspělém světě. Přestože diagnostika a léčba obou nemocí v posledních letech velmi pokročila, mají tyto choroby, vzhledem k ireverzibilitě i vážné sociální dopady. Ty vyplývají ze skutečnosti prodlužování lidského věku a tím i přibývání takto nemocných lidí. S jejich nárůstem je zatěžován nejen systém sociálního pojištění, ale s přísunem nových drahých léčebných metod i systém zdravotního pojištění. Stavy po odstranění epimakulární membrány (EMM) a membrány limitans interna (MLI) u lamelárních děr a pseudoděr makuly se staly s rozvojem vitreoretinální a speciální makulární chirurgie, častým předmětem diskuse o přínosu a nedostatcích odstranění MLI v makulární chirurgii.
To jsou hlavní důvody, proč je i tato práce zaměřena na uvedené diagnostické skupiny.

5. Definice glaukomů a věkem podmíněné makulární degenerace

Glaukomy se stále definují jako chronická progresivní neuropatie s exkavací a atrofií terče zrakového nervu a následnými změnami v zorném poli. Tato formulace nevystihuje současné znalosti a je nutno ji korigovat. V modernějším pojetí lze glaukomy definovat jako onemocnění, kde se progresivní ztráta gangliových buněk sítnice a jejich axonů projevuje změnami v zorném

poli a atrofií a exkavací terče zrakového nervu. Avšak ani tato definice, zdůrazňující poškození gangliových buněk sítnice před jejími axony není úplná, protože neukazuje současně na poškození gangliových buněk podkorových a korových ústředí v mozku. Současné definice neodlišují hyper- (HTG) a normo-tenzní glaukomy (NTG).

NTG ve srovnání s HTG je odlišný v několika aspektech: kromě výše nitroočního tlaku jsou odlišnosti ve změnách v zorném poli, které poškozují u NTG více centrální část a mají hlubší defekty citlivosti [1, 35, 50], nervová vlákna jsou u NTG více poškozena v centrální části sítnice a poškození mají fokální charakter [48], exkavace bývá širší a hlubší [12, 40], dále se u nemocných s NTG vyskytují vasospasmy [14], noční systémové hypotenze, redukce pulzní oční amplitudy a fluktuace očního perfusního tlaku [39, 42, 47], úzké retinální veny, později dokonce zhoršené hemoreologické vlastnosti krve [17, 18, 49] a další.

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je onemocnění, kde poškození chorioideálních cév a Bruchovy membrány je podmíněno věkem, genetickými a zevními faktory. Lipoidní infiltrace a degenerace kolagenu a elastické tkáně poškozují především bohatě vakularizovanou makulu. U exudativní formy VPMD vede cévnatkové kapilární poškození ke zvýšení intrakapilárního tlaku a následné proliferaci neovaskularizací, které penetrují přes defekty v Bruchově membráně pod pigmentový epitel, případně dále, mezi pigmentový epitel a fotoreceptory neuroretiny a vyvoláva exudaci a krvácení a odchlípení pigmentového epitelu neuroretiny. Všechny tyto procesy vedou nejen k primárnímu zničení pigmentového epitelu a fotoreceptorů, ale také k sekundárnímu poškození bipolárních a gangliových buněk [27].

6. Výsledky

6.1 Normální hodnoty fMR a oční dominance

Při separátní stimulaci každého oka jsme u zdravých osob během vyšetření fMRI zaznamenali různou aktivitu zrakových ústředí v mozku. Vyslovili jsme domněnku, zda tato interokulární variabilita není spojena s oční dominancí.

Proto jsme vyšetřili 20 očí deseti zdravých osob (8 žen průměrného věku 50,25 let a dva muži průměrného věku 59 let). U všech osob jsme vyšetřili směrovou (hole-in-the-hand and pointing-

a-finger test) i senzorickou dominanci (Worth dot test and fogging test). FMR jsme provedli podle výše uevdené metodiky černo-bílou šachovnicí velikosti 25,8 × 16,2 stupně.
U všech osob jsme zjistili různou interokulární fMR aktivitu. Rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,85$) a činil 2,2 %. S tímto nálezem nekorelovala ani směrová a ani senzorická oční dominance [32].
Napadlo nás, zda při oční dominanci nemůže hrát roli i velikost obrazu zobrazeného na sítnici. Vyšetřili jsme stejnou skupinu osob jako v předchozím pokusu a k stimulaci jsme použili dvě různá pole (25,8 × 16,2 a 2 × 2 stupně).
U všech osob jsme zjistili různou interokulární variabilitu ale větší diferenci jsme zaznamenali u menšího pole. Směrová a ani senzorická dominance nekorelovala s aktivitou FMR a nezaznamenali jsme ani směrovou lateralitu po separátní stimulaci každého oka [31].

6.2 FMR u hypertenzních a normotenzních glaukomů

O poškození ovlivňující pouze axony gangliových buněk sítnice u hypertenrního glaukomu máme pochybnosti od roku 1987, kdy jsme současně měřili pattern elektroretinogram (PERG) a pattern zrakové vyvolané odpovědi (pattern visual evoked potential – PVEP). U 20 letého zdravého muže, nejdříve při nitroočním tlaku 15 mmHg. Následně jsme pomocí sukčního pohárku nitrooční tlak zvýšili na 40 mm Hg a vyšetření opakovali. K našemu překvapení došlo k blokádě přenosu elektrických změn napětí na úrovni gangliových buněk sítnice, zatímco ze zrakového ústředí jsme sejmuli téměř nezměněnou PVEP odpověď. Na základě tohoto zjištění jsme dospěli k závěru, že počáteční změny nebudou na úrovni axonů gangliových buněk, ale samotných buněk [28].
K téměř nezměněným zrakovým vyvolaným odpovědím ve druhém pokusu, jsme vyslovili podezření, že se u HTG zapojí do patogenetického procesu nejen gangliové buňky sítnice ale i zraková dráha a korová zraková centra. V období kolem roku 1987 byly k zobrazení mozku jen přístroje computerové tomografie a SPECT. Ani jedno vyšetření nebylo schopno prokázat poškození na úrovni samotných buněk. Proto jsme pomocí pozitronové emisní tomografie, v roce 2002, vyšetřili nemocného s hypertenzním glaukomem obou očí. Prokázali jsme u něj deficit v náplni fluoro-deoxy-glukózy (FDG) v oblasti zrakové kůry a tím i poškození korových buněk zrakového centra [30].
Protože se jednalo o finančně náročné vyšetření a vyšetření zatěžující nemocné radioaktivitou, nepokračovali jsme dále s touto diagnostickou metodou a v roce 2010 jsme přešli na vyšetření

pomocí funkční magnetické rezonance. Podnětem byly výsledky PERG a PVEP, která ukázala, že u vyvinutých HTG s defekty zorných polí se elektrické odpovědi zrakové dráhy liší od odpovědí u NTG. Pomocí fMR jsme vyšetřili 80 očí 40 pacientů. 30 z nich mělo HTG třech různých typů: deset pacientů mělo primární prostý glaukom s otevřeným úhlem (POAG), deset pacientů pigmentový glaukom (PG) a deset pseudoexfoliativní glaukom (PEXG) a deset NTG. Výsledky strukturálních a psychofyziologických vyšetření jsme porovnali se skupinou 40 očí, 20 zdravých osob, přibližně stejného věku a refrakce.

Pomocí PERG a PVEP jsme zjistili, že u hypertenzních glaukomů různé etiologie (POAG, PG, PEXG), dochází k poškození celé zrakové dráhy (od sítnicových gangliových buněk až do zrakových korových ústředí v mozku). Nemocní s PG měly z této skupiny největší poškození zrakové dráhy. U NTG byly sítnicové gangliové buňky normální, ale signifikantní změny byly prokázány ve zrakové dráze [24].

Na základě těchto výsledků jsme uzavřeli, že korové buňky zrakového ústředí u hypertenzních glaukomů mohou být na rozdíl od NTG poškozeny.

Pozoruhodné výsledky přinesla i strukturální vyšetření periferní části zrakové dráhy. K posouzení velikosti corpus geniculatum laterale (CGL) u HTG a NTG, jsme vyšetřili (Philips Achieva TX series release 3.2.1.1) skupinu 9 pacientů s HTG a 9 pacientů s NTG. Diagnóza byla stanovena na základě komplexního oftalmologického vyšetření, které bylo doplněno o vyšetření zorného pole fast threshold programem. Součet citlivostí v homolaterálních polovinách zorných polí (v rozsahu 0 to 22 stupňů) byl porovnán s velikostí druhostranného CGL. Výsledky měření jsme porovnali se skupinou 9 zdravých osob a výsledky jsme podrobili statistické analýze Wilcoxonovým testem a Spearman's rank korelačním koeficientem. Zjistili jsme redukci CGL jak u HTG tak NTG ($p = 0.0000$). Redukce CGL nebyla statisticky závislá na pokročilosti změn v zorných polích u HTG pro pravé poloviny zorných polí (RH VF) a levého CGL $r = 0.3255$, $p = 0.3926$, a levých polovin zorných polí (LHVF) a pravého CGL $r = 0.0033$, $p = 0.9934$.

Podobně, u NTG, jsme nezjistili statisticky významný rozdíl mezi RH VF a levým CGL ($r = 0.0496$, $p = 0.1745$) a mezi LHVF a pravým CGL ($r = 0.5399$, $p = 0.1335$ [29].

Abychom potvrdili hypotézu, založenou na předcházejících PERG a PVEP vyšetřeních, že korové buňky zrakového ústředí mohou být u HTG na rozdíl od NTG poškozeny, provedli jsme další fMR vyšetření zrakových korových center mozku.

První práce byla zaměřena na hodnotu fMR u HTG s cílem zjistit, zda existuje u HTG korelace mezi pokročilostí onemocnění a hodnotou fMR.

Vyšetřili jsme devět nemocných s různě pokročilými změnami pomocí BOLD efektu na černo bílou šachovnici (obr. č. 3).
Komplexní oftalmologické vyšetření bylo doplněno o vyšetření zorného pole glaukomovým fast threshold programem. Součet citlivostí v homolaterálních polovinách zorných polí (v rozsahu 0–22 stupňů) byl porovnán s fMR aktivitou druhostranné hemisféry.
Výsledky jsme porovnali se skupinou osmi zdravých osob. Získaná data ukázala (non-parametric Spearman's rank korelace), středně silnou závislost mezi změnami v zorných polích a hodnotou fMR. Pro pravé poloviny zorných polí a levou hemisféru byl $r = 0.667$ ($p<0.05$), pro levé poloviny zorných polí a pravou hemisféru byl $r = 0.767$ ($p< 0.016$).
V této práci výsledky potvrdily, že s pokročilostí změn v zorných polích se snižuje i aktivita fMR (23, 25, 26, 27, 28, 30).

V další práci jsme stejnou metodikou vyšetřili osm nemocných NTG (počínajícího až středního stadia) a výsledky jsme porovnali se skupinou osmi zdravých osob.
Podobně jako v předchozí práci, jsme postupovali i při vyhodnocení výsledků (non-parametric Spearman's rank korelace). Korelační koeficient ukázal na slabou nepřímou korelaci mezi změnami v zorných polích a aktivitou fMR. Vztah mezi součtem citlivostí pravých polovin zorných polí a aktivitou kontralaterálního okcipitálního laloku byl $r = -0{,}270$ ($p = 0{,}558$) a levých polovin a kontralaterálního okcipitálního laloku byl $r = -0{,}071$ ($p = 0{,}879$).
Vztah mezi změnami v zorných polích a aktivitou fMR nebyl prokázán. Výsledky ukázaly, že se NTG patogeneticky chovají jinak než HTG [25, 28, 30].

Protože u HTG dochází k poškození všech typů gangliových buněk sítnice, je zřejmé, že u nemocných HTG musí být i porucha barvocitu. Tento fakt je známý již od roku 1883, kdy byl prokázán Bullem [6] a následně potvrzen i dalšími autory, kteří defekt specifikovali do žluto-modré oblasti [9, 45, 46] a s pokročilostí HTG prokázali progresi [19].
V další práci jsme se proto snažili zjistit, zda při použití různé stimulace dochází ke změně aktivity fMR a jako paradigma jsme použili jak černo-bílou, tak žluto-modrou stimulaci, která dosud v žádné citované práci nebyla použita.

Vyšetřili jsme osm nemocných HTG (různých stádií) a jejich výsledky jsme porovnali s výsledky osmi zdravých osob.

Výsledky byly překvapivé. Zjistili jsme, že rozdíl v počtu aktivovaných voxelů byl u nemocných HTG při použití černo-bílé versus žluto-modré stimulace 59 %. U kontrolní skupiny jen 2 %.
Zatímco byl rozdíl mezi černo-bílou a modro-žlutou stimulací u HTG statisticky signifikantní 1606 voxelů ($p = 0,039$) u kontrolní skupiny nebyl zjištěn rozdíl ($p = 0,18$).
Prokázali jsme, že u HTG dochází k většímu poklesu aktivity fMR při použití barevných paradigmat než černo-bílých [28, 30, 44].
Pokud by hypertenzní glaukomy byly patogeneticky stejnou skupinou jako normotenzní glaukomy, pak by byl i nález fMR po barevné stimulaci podobný.

Pro potvrzení této domněnky jsme vyšetřili osm pacientů NTG a výsledky jsme porovnali s výsledky osmi zdravých osob. Průměrný počet aktivovaných voxelů po černo-bílé stimulaci, byl u nemocných NTG 7 626. U osob kontrolní skupiny 7 462. Průměrný počet aktivovaných voxelů po modro-žluté stimulaci byl u NTG 5 650, u kontrolní skupiny pak 6 353. Tento rozdíl nebyl statisticky významný.
Průměrná hodnota rozdílu v počtu aktivovaných voxelů mezi černo-bílou a modro-žlutou stimulací byl 6 % u nemocných NTG. U zdravých osob byl tento rozdíl roven 2 % [26, 28, 30].
I tímto pokusem jsme demonstrovali, že se HTG patogeneticky chová jinak než NTG.

6.3 Změny fMR u věkem podmíněné makulární degenerace

Boucard a spol. zkoumali za pomoci MR šedou hmotu zrakové kůry mozku u nemocných glaukomem a věkem podmíněnou makulární degeneraci. Závěr jejich práce byl, že dlouhodobá sítnicová patologie, získaná v pozdějším životě, je spojená s redukcí denzity šedé hmoty okcipitálního kortexu. Centrální perimetrické skotomy nemocných s VPMD, korespondovaly s korovou reprezentací makuly do zrakového kortexu [3].
Tento závěr je v souladu s našimi výsledky o hypertenzním glaukomu. Nemohli jsme ale najít korelát mezi poškozením zrakových korových buněk a VPMD. U VPMD, která je charakterizována primárním poškozením pigmentového epitelu a fotoreceptorů sítnice, je poškození gangliových buněk sítnice, především u exudativní formy VPMD sekundární a transsynaptickou degenerací lze předpokládat asociaci mezi poškozením gangliových buněk sítnice a alterací gangliových buněk zrakové kůry.

Poškození pigmentového epitelu a fotoreceptorů sítnice u VPMD ale i samotných gangliových buněk sítnice popsali Madeiros a Curcio [36] a Kim a spol. [20].
Snažili jsme se najít vztah mezi pokročilostí vlhké formy VPMD a aktivitou zrakového centra. Do souboru jsme zařadili deset pacientů s různě pokročilou oboustrannou exudativní formou VPMD (9 žen a jeden muž) průměrného věku 74,7 let. Žádný ze souboru neměl jiné oční a ani neurologické onemocnění. FMRI jsme provedli za stimulace černo-bílé šachovnice velikosti 25,8 × 16,2 stupňů. Vyšetření, vzhledem k výrazné alteraci centrální zrakové ostrosti, jsme provedli najednou na obou očích. Nálezy jsme porovnali s výsledky devíti zdravých osob, průměrného věku 54,1 let. Abychom mohli porovnat výsledky obou skupin, adjustovali jsme výsledky zdravé skupiny na průměrný věk první skupiny.
Výsledky jsme zpracovali pomocí Mann-Whitney U testu. Porovnáním obou skupin jsme zjistili statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami ($p = 0.0247$). Práci jsme uzavřeli s tím, že nemocní s VPMD mají nižší aktivitu FMRI ve srovnání se zdravou populací [27].

6.4 Změny fMR po peelingu u symptomatické lamelární makulární díry a makulární pseudodíry

Při odstraňování epiretinální membrány (ERM) s membránou limitans interna (MLI) u lamelárních makulární děr a makulárních pseudoděr sítnice, nelze zabránit přímému poškození nejen axonů gangliových buněk sítnice [22], ale i samotných Mullerových buněk (MB), neboť MLI je jejich součástí. MB mají obrovskou metabolickou aktivitu a kromě jiného přeměňují i excitotoxický glutamát na netoxický glutamin. Nahromadění glutamátu v poškozené sítnici může vest k apoptóze gangliových buněk sítnice [4].

Zatím není ve světové literatuře práce o možném vlivu peelingu ERM nebo ILM na buňky zrakového ústředí v mozku. Cílem naší práce bylo zjistit, zda odstranění ERM nebo MLI u makulární díry a pseudodíry může vést ke snížení odpovědi FMR, na světelnou stimulaci. Do studie jsme zařadili 20 očí deseti pacientů (7 žen a 3 muži) průměrného věku 75,1 let, kterým byla (mezi lednem 2009 až říjnem 2009) provedena pars plana vitrektomie s peelingem MLI na jednom oku. Pacienti neměli žádné jiné oční a ani neurologické onemocnění. Všem byla za čtyři roky provedena FMR při stimulaci černo-bílou šachovnicí (obr. č. 3) velikosti 25,8 × 16,2 stupně každého oka separátně a obou očí současně. Ke statistickému zpracování jsme použili párový t-test.

U všech nemocných jsme zjistili pokles fMR aktivity po stimulaci operovaného oka. Analýza ukázala statisticky významný rozdíl mezi operovaným a neoperovaným okem ($p = 0{,}0049$). Výsledky jsme prokázali, že po odstranění ERM a MLI vede po určité době k poklesu FMR aktivity [33].

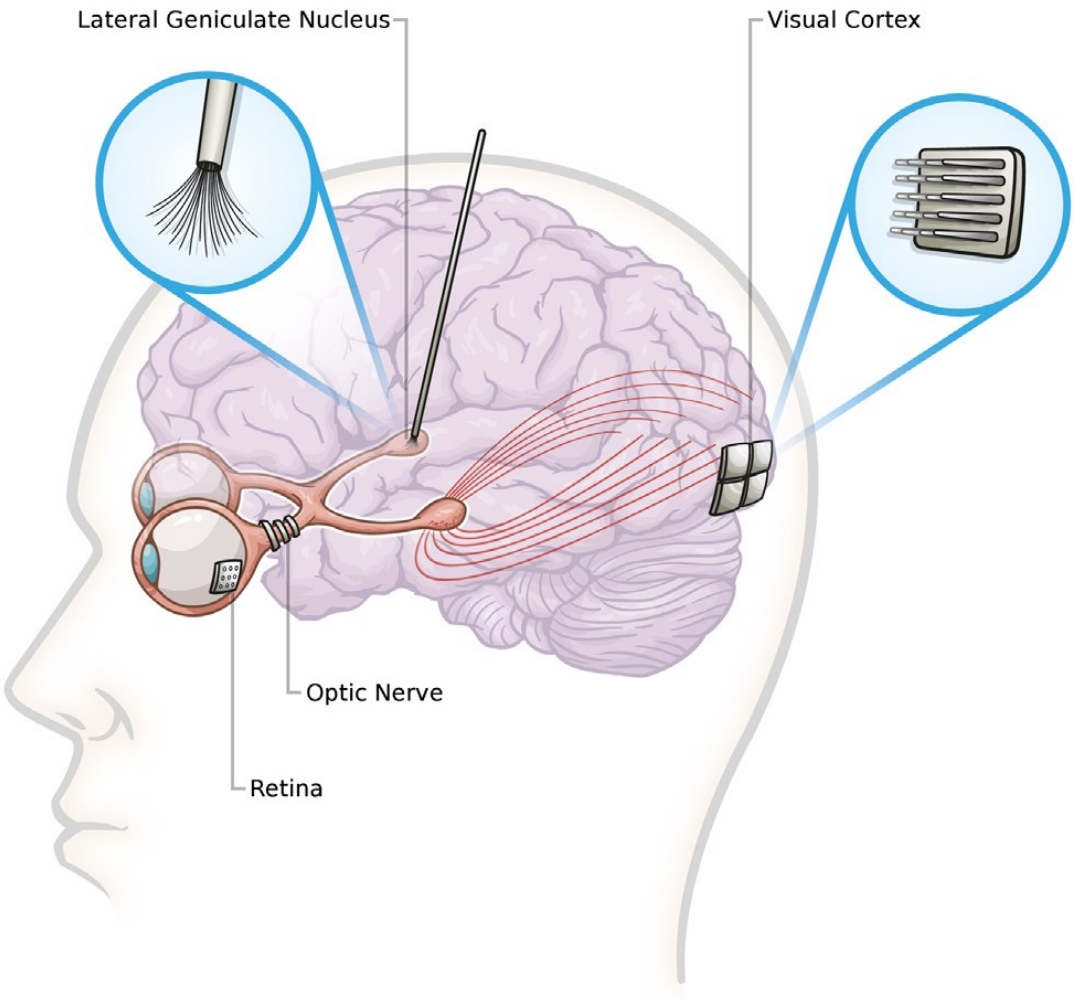
Snížení aktivity fMR zrakového centra po odstranění MLI lze vysvětlit poškozením sítnicových gangliových buněk (a to buď přímo peroperačním poškozením jejich axonů, nebo nepřímo poškozením Mullerových buněk sítnice) a následným poškozením korových gangliových buněk cestou transneuronální degenerace.

7. Zhodnocení splnění cílů práce

Stanovené cíle zjistit, zda lze u vybraných očních onemocnění, prokázat změny ve zrakové dráze a ve zrakovém kortexu, byly splněny. U HTG bylo potvrzeno, že dochází k poškození celé zrakové dráhy včetně zrakových korových ústředí v mozku. Podle histologických sítnicových nálezů v experimentu, kde bylo verifikováno poškození jak parvo-, tak magno- i koniocelulárních gangliových buněk jsme při stimulaci barevnými stimuly prokázali větší pokles aktivity fMR než při stimulaci černo-bílými vzory. U NTG, kde je odpověď gangliových buněk sítnice relativně normální (PERG) jsme podobný pokles neprokázali. U VPMD a její malignější exudativní formy jsme také potvrdili pokles v aktivitě fMR. Vyšel i poslední předpoklad možného poškození zrakových korových ústředí po peelingu EMM a MLI.

8. Přínos práce pro obor biomedicínského inženýrství

Teoretické možnosti restituce ztráty zraku mohou probíhat na úrovni sítnice, periferní části zrakové dráhy, podkorových nebo korových zrakových ústředí mozku. Obrázek č. 4.

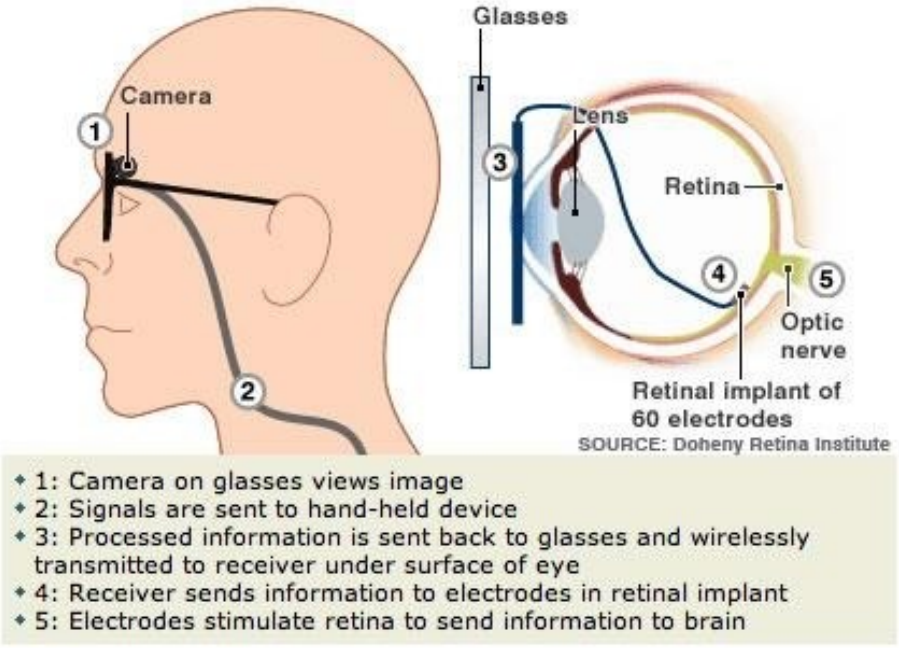


Obrázek č. 4

Možnosti elektrické stimulace ve zrakové dráze. Elektrody mohou být implantovány epiretinálně, subretinálně nebo suprachorioideálně a stimulovat gangliové buňky sítnice. Podobně mohou být stimulovány i axony těchto buněk elektrodami umístěnými v manžetě obalující zrakový nerv. Další etáží je corpus geniculatum laterale, které může být stimulováno hloubkovými elektrodami nebo nověji chomáčem mikroelektrod. Podobně i zraková kůra pomocí povrchových nebo hlubokých elektrod-podle Philipa a spol. [41].

Po mnoha letech výzkumu spatřilo světlo světa funkční bionické oko. Americká firma Second Sight Medical Products se svým programem The Argus® II Retinal Prosthesis System (dále jen Argus II), jenž se zaměřuje na stimulaci sítnice, již dříve pomohla mnoha pacientům se zrakovými vadami. Vyvinula například sítnicový implantát s 60 elektrodami nebo brýle se speciálními miniaturními kamerami. Firma již získala povolení k prodeji bionického oka na evropském trhu [A Bionic Eye That Restores Sight. The Atlantic. 31 August 2014. Retrieved 5 January 2015]. Do března 2014 byl systém Argus II implantován více než 80 lidem. Nejlepší

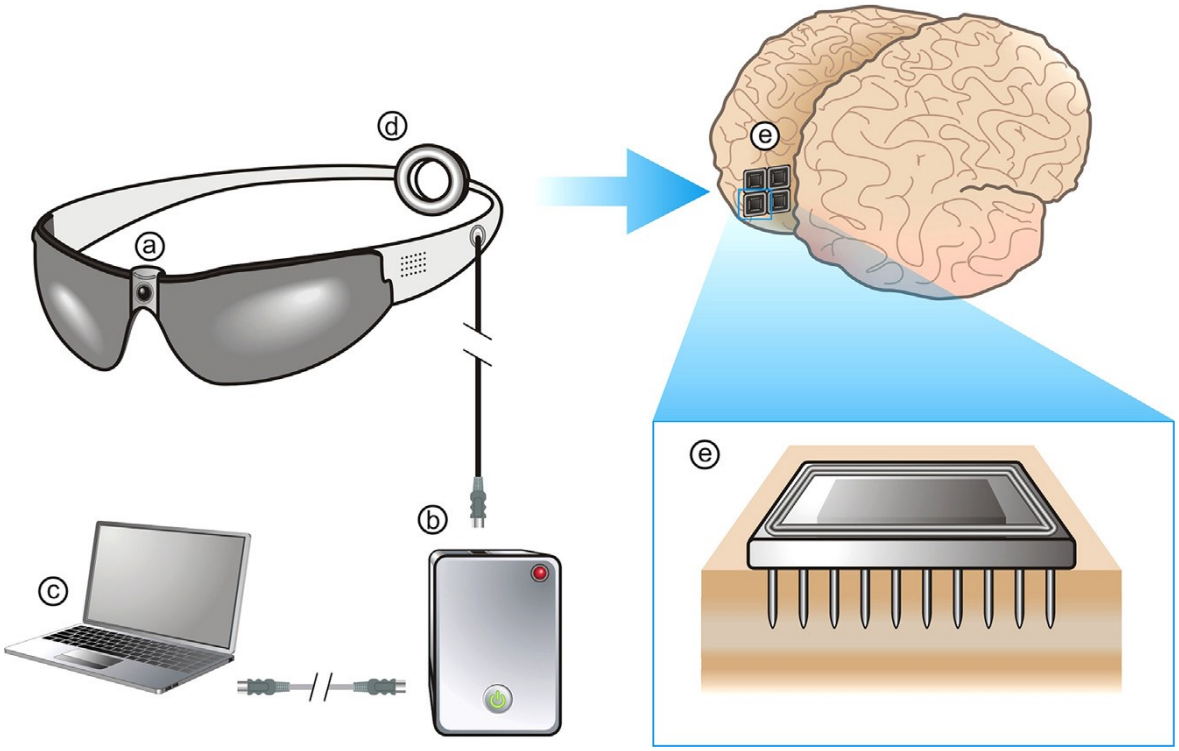
výsledky dosáhli u nemocných s poklesem zrakové ostrosti 20/1260 (0,015), což je počítání prstů před okem. Visus se po použití Argus II zlepšil na 20/1000 [13]. Obrázek č. 5.



Obrázek č. 5

Schematické zobrazení funkce bionického oka Argus II.

Většinou byl tento systém implantován nemocným s pigmentovou dystrofií sítnic, kdy dochází k poškození fotoreceptorů a pigmentového epitelu sítnice. U sítnicových onemocnění je problém v tom, že dochází k postupnému poškození i dalších sítnicových struktur (nejen tyčinek a čípků ale i bipolárních buněk a posledních v řadě i gangliových buněk). Tento proces probíhá i u pigmentové dystrofie sítnic. Vzhledem k tomuto faktu, kde se nejedná o izolované sítnicové léze, ale o poškození celé sítnice, nelze ani očekávat výraznějšího zlepšení zraku po stimulaci elektrickými impulzy bionickým okem. Další myšlenky implantace elektrod přímo do zrakového nervu rovněž neobstojí, neboť s poškozením gangliových buněk sítnice dochází k alteraci i jejich axonů. Poslední hit přímé stimulace korových zrakových ústředí v mozku nemá rovněž většího pozitivního zlepšení zraku, neboť jak prokazují i naše práce dochází k poškození i gangliových buněk této úrovně zrakové dráhy.



Obrázek č. 6

Schematické znázornění Monash Vision Group kortikální vizuální protézy. Součásti systému patří brýlové kamery (a), kterých digitální signál vede do procesoru (b). Bezdrátově se pak signál přenáší anténou (d) k plošným elektrodám umístěným do IV. vrstvy zrakové kůry (e).
Procesor může být propojen s počítačem, který může signál upravit (c)-podle Philip a spol. [41].
Vývoj by se měl spíše zaměřit na rekonstrukci či regeneraci poškozených buněk zrakové dráhy.

9. Závěr

V našich pracích jsme prokázali vztah mezi poškozením gangliových buněk sítnice a aktivitou fMR zrakové kůry mozku u HTG, exudativní VPMD a po odstranění EMM a MLI u lamelární díry a pseudodíry makuly.

Naopak u NTG, kde gangliové buňky sítnice nejeví známky poškození, jsou i hodnoty fMR bez alterace.

Nižší aktivity fMR po odstranění EMM a MLI na operovaném oku nebyly dosud popsány a jsou určitým varováním před nadměrným radikalizmem při těchto operacích.

Velký význam má i zjištění poškození zrakového ústředí mozku u nemocných VPMD, kde se celosvětově léčba soustředila jen na léčbu zevních vrstev sítnice.

Vývoj bionického oka, jako náhrady za ztrátu zraku by měl směřovat spíše do oblasti regenerace poškozených buněk zrakového analyzátoru.

10. Použitá literatura

1. Araie M, Yamagami J, Suziki Y. Visual field defects in normal-tension and high-tension glaucoma. Ophthalmology, 1993;100:1808-1814.
2. Belliveau JW, Kennedy DN, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weiskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. Science, 1991;254:716-719.
3. Boucard CC, Hernowo AT, Maguire RP, Jansonius NM, Roerdink JB, Hooymans JM, Cornelissen FW. Changes in cortical grey matter density associated with longstanding retinal visual field defects. Brain, 2009;132:1898–1906.
4. Bringmann A, Reichenbach A. Role of Müller cells in retinal degenerations. Front Biosci, 2001;1:6:E72-92.
5. Brooks RA, DiChiro G. Magnetic resonance imaging of stationary blood: a review, Med Phys, 1987;14:903-913.
6. Bull O. Bemerkungen über Farbensinn unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol, 1883;29:71-116.
7. Buxton R, Frank L. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. J Cereb blood Flow Metab, 1997;14:365-372.
8. Crawford MLJ, Harwerth RS, Smith EL, Shen F, Carter-Dawson L. Glaucoma in Primates: Cytochrome Oxidase Reactivity in Parvo- and Magnocellular Pathways. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:1791- 1802
9. Drance SM, Lakowski R, Schulzer M, Douglas GR. Acquired color vision changes in glaucoma. Use of 100-hue test and Pickford anomaloscope as predictors of glaucomatous field change. Arch Ophthalmol, 1981;99:829-831.
10. Duncan RO, Sample PA, Weinreb RN, Bowd C, Zangwill LM. Retinotopic Organization of Primary Visual Cortex in Glaucoma: Comparing fMRI Measurements of Cortical Function with Visual Field Loss. Prog Retin Eye Res 2007;26(1):38-56.
11. Duncan RO, Sample PA, Weinreb RN, Bowd C, Zangwill LM. Retinotopic organization of primary visual cortex in glaucoma: a method for comparing cortical function with damage to the optic disc. Invest Ophthal Vis Sci 2007;48(2):733-744.
12. Eid TE, Spaeth GL, Moster MR, Augburger JJ. Quantitative differences between the optic nerve head and peripapillary retina in low-tension glaucoma and high-tension primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol, 1997;124:805-813.
13. Fernandes, R. A.; Diniz, B.; Ribeiro, R.; Humayun, M. Artificial vision through neuronal stimulation. Neuroscience Letters, 2012, 519 (2):122–128.
14. Flammer J, Prünte C. Ocular vasospasm. 1: Functional circulatory disorders in the visual system, a working hypothesis. Klin Monbl Augenheilkd, 1991;198:411-412.
15. Haddock JN, Berlin L. Transsynaptic degeneration in the visual system; report of a case. Arch Neurol Psychiatry, 1950;64(1):66-73.
16. Haseltine EC, DeBruyn EJ, Casagrande VA. Demonstration of ocular dominance columns in Nissl-stained sections of monkey visual cortex following enucleation. Brain Res 1979;176:153–158.

17. Chang M, Yoo C, Kim SW, Kim YY. Retinal vessel diameter, retinal nerve fiber layer thickness, and intraocular pressure in Korean patients with normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol, 2011;151:100-105.

18. Cheng HC, Chan CM, Yeh SI, Yu JH, Liu DZ. The hemorrheological mechanisms in normal tension glaucoma. Curr Eye Res, 2011;36:647-653.

19. Jonas JB, Zäch FM. Color vision defects in chronic open angle glaucoma. Fortschr Ophthalmol, 1990;87:255-259.

20. Kim SY, Sadda S, Humayun MS, de Juan E, Melia BM, Green WR. Morphometric analysis of the macula in eyes with geographic atrophy due to age-related macular degeneration. Retina, 2002;22:464–470.

21. Kyncl M, Lestak J, Sverepa M, Ettler L, Rozsival P. The anterior visual pathway in normal-tension glaucoma. Indian Journal of Research, 2015;4(1):10-14, ISSN - 2250-1991, DOI : 10.15373/22501991

22. Lesnik Oberstein SY, Lewis GP, Chapin EA, Fisher SK. Ganglion cell neurites in human idiopathic epiretinal membranes. Br J Ophthalmol, 92;2008:981-985.

23. Lestak J, Tintera J, Kyncl M, Svata Z, Obenberger J, Saifrtova A. Changes in the Visual Cortex in Patients with High-Tension Glaucoma. J Clinic Exp Ophthalmol, 2011; S4 doi: 10.4172/2155-9570.S4-002.

24. Lestak J, Nutterova E, Pitrova S, Krejcova H, Bartosova L, Forgacova V. High tension versus normal tension glaucoma. A comparison of structural and functional examinations. J Clinic Exp Ophthalmol, 2012; S:5, http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.S5-006.

25. Lestak J, Tintera J, Ettler L, Nutterova E, Rozsíval P. Changes in the Visual Cortex in Patients with Normotensive Glaucoma. J Clinic Exp Ophthalmol, 2012;S:4 http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.S4-008.

26. Lestak J, Tintera J, Svata Z, Ettler L, Rozsval P. Brain Activations in fMRI induced by Color Stimulation in Patients with Normotensive Glaucoma. J Clin Exp Ophthalmol, 2012;3:8 http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000250.

27. Lestak J, Tintera J, Karel I, Svata Z, Rozsival P. FMRI in Patients with Wet Form of Age-Related Macular Degeneration. Neuro-Ophthalmology, 2013;37: 192–197.

28. Lestak J, Tintera J, Kyncl M, Svata Z, Rozsival P. High Tension Glaucoma and Normal Tension Glaucoma in Brain MRI J Clin Exp Ophthalmol, 4;2013:4. http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000291.

29. Lestak J, Kyncl M, Svata Z, Rozsival P. Lateral Geniculate Nucleus in Hypertensive and Normotensive Glaucoma. J Clin Exp Ophthalmol, 2013;4:269. doi:10.4172/2155-9570.1000269.

30. Lestak J, Tintera J, Svata Z, Ettler L and Rozsival P. Glaucoma and CNS. Comparison of fMRI results in high tension and normal tension glaucoma. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2014;158:144-153.

31. Lestak J, Tintera J and Rozsival P. Ocular dominance and FMRI activation in response to various stimuli. International Journal of Scientific Research, 2014;3: 505-507.

32. Lestak J, Tintera J and Rozsival P. FMRI and ocular dominance. IJSR – International Journal of Scientific Research, 2014;3:293-296.

33. Lestak J, Tintera J, Kalvoda J, Svata Z, Kalvodova B, Karel I, Rozsival P. FMRI after internal limiting membrane peeling for symptomatic lamellar macular hole and macular pseudohole surgery. International Journal of Applied Research, 2014;4:379-382.

34. Lestak J, Nutterova E, Bartosova L, Rozsival P. The Visual Field in Normal tension and Hypertension Glaucoma. IJSR – International Journal of Scientific Research, 2014;3:49-51.

35. Lester M, De Feo F, Douglas GR. Visual field loss morphology in high-and normal-tension glaucoma. J Ophthalmol, 2012; 327326. Epub 2012:Feb 8.

36. Medeiros NE, Curcio CA. Preservation of ganglion cell layer neurons in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001;42:795–803.

37. Nguyen TH, Stievenart JL, Saucet JC, LeGargasson JF, Cohen YS, Pelegrini-Issac M, Burnod Y, Iba-Zizen MT, Cabanis EA. Cortical response to age-related macular degeneration (Part II). Functional MRI study. J Fr Ophthalmol, 2004;27:72-86.

38. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance imaging of rodent brain at high magnetic field, Magn Reson Med, 1990;14:68-78.

39. Okuno T, Sugiyama T, Kojima S, Nakajima M, Ikeda T. Diurnal variation in microcirculation of ocular fundus and visual field change in normal-tension glaucoma. Eye (Lon), 2004;18:697-702.

40. Park HY, Jeon SH, Park CK. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. Ophthalmology, 2012;119:10-20.

41. Philip M. Lewis PM, Ackland HM, Lowery AJ, Rosenfeld JV. Restoration of vision in blind individuals using bionic devices: A review with a focus on cortical visual prostheses. Brain Research, 2015;1595:51-73.

42. Plange N, Remky A, Arend O. Colour Doppler imaging and fluorescein filling defects of the optic disc in normal tension glaucoma. Br J Ophthalmol, 2003;87:731-736.

43. Qing G, Zhang S, Wang, B, Wang N. Functional MRI Signal Changes in Primary Visual Cortex Corresponding to the Central Normal Visual Field of Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010;51(9):4627-4634.

44. Saifrtová A, Lešták J, Tintěra J, Svatá Z, Ettler L, Rozsíval P and Veselá-Florová Z. Colour vision defect in patients with high-tension glaucoma. J Clin Exp Ophthalmol, 2012;3:9 http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000252.

45. Sample PA, Weinreb RN, Boynton RM. Acquired dyschromatopsia in glaucoma. Surv Ophthalmol, 1986;31:54-64.

46. Sample PA, Boynton RM, Weinreb RN. Isolating the color vision loss in primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol, 1988;106:686-691.

47. Schwenn O, Troost R, Vogel A, Grus F, Beck S, Pfeiffer N. Ocular pulse amplitude in patients with open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension. Br J Ophthalmol, 2002;86:981-984.

48. Shin IH, Kang SY, Hong S, Kim SK, Seong GJ, Ma KT, Kim CY. Comparison of OCT and HRT findings among normal tension glaucoma, and high tension glaucoma. Korean J Ophthalmol, 2008;22:236-241.

49. Sung KR, Lee S, Park SB, Choi J, Kim ST, Yun SC, Kang SY, Cho JW, Kook MS. Twenty-four hour perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009;50:5266-5274.

50. Thonginnetra O, Greenstein VC, Chu D, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC. Normal versus high tension glaucoma: a comparison of functional and structural defects. J Glaucoma, 2010;19:151-157.

51. Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM et al.: Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field, Biochem Biophys Acta, 1982;714:265-270.

52. Van Buren JM. Trans-synaptic retrograde degeneration in the visual systém of primates. J Neurol Neurosusrg Psychiatry 1963;26:402-409.

53. Vickers JC, Hof PR, Schumer RA, Wang RF, Podos SM, Morrison JH. Magnocellular and parvocellular visual pathways are both affected in a macaque monkey model of glaucoma. Aust NZ J Ophthalmol 1997;25:239–243.

54. Weber AJ, Chen H, Hubbard WC, Kaufman PL. Experimental glaucoma and cell size, density and number in the primate lateral geniculate nucleus. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:1370–1379.

55. Weisskoff RM, Kühne S: MRI susceptometry: image-based measurements of absolute susceptibility of MR contrast agents and human blood, Magn Reson Med, 1992;24:375-383.

56. Yucel Y, Zhang Q, Weinreb RN, Kaufman PL, Gupta N. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. Progress in Retinal and Eye Research, 2003;22:465–481.

Životopis

MUDr. Ján Lešťák, CSc., FEBO, MBA, LL.A, DBA, FAOG

Dvě děti, vdovec.

Narozen 12. 10. 1955 v Banské Bystrici, kde v roce 1974 maturoval na Gymnáziu.

Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav JEP v Hradci Králové (LF UK) 1974–1980

Oční oddělení ÚVN Praha 1980–1995, naposledy jako zástupce přednosty

Oční klinika JL od 1995 doposud

ČVUT FBMI od 2007 doposud – odborný asistent

LF UK H. Králové od 2012 doposud – odborný asistent

Atestace z oftalmologie I. stupně – 1985

Atestace z oftalmologie II. stupně – 1991

V roce 1989 předložil dva vynálezy:

Lešťák, J.: Zařízení k vyšetření jednotlivých buněčných struktur sítnice, zrakové dráhy a zrakového centra. Autorské osvědčení č. 266 432, FéPV, 1989, Praha

Lešťák, J.: Elektroda ke snímání sítnicových biopotenciálů oka.
Autorské osvědčení č. 266 433, FéPV, 1989, Praha

Kandidát lékařských věd 1991 (FVL UK Praha), ev. č. 21513 (Příspěvek k měření elektrickým změn sítnice)

FEBO – 2007

MBA – Ústav práva a právní vědy Praha – 2008

LL.A – Ústav práva a právní vědy Praha – 2012

DBA – Ústav práva a právní vědy Praha – 2014

FAOG – OMICS Group, 5716 Corsa Ave., Suite 110, Westlake, Los Angeles
CA 91362-7354, USA

Vysokoškolská výuka

FBMI ČVUT od 2007 – doposud

LF UK Hradec Králové od 2012 – doposud

Zahraniční studijní pobyty

Oční klinika Halle, SRN – 1987 (prof. Tost)

Oční klinika Leuven, Belgie – 1991 (prof. Missoten)

Oční klinika Wien, Rakousko – 1993 (doc. Harrer)

Ostatní aktivity

Člen výboru České oftalmologické společnosti ČLS JEP (již páté volební období)

Místopředseda Akreditační komise pro oftalmologii MZd

Člen Vědecké rady ČLK

Předseda oborové komise VR ČLK pro oftalmologii

Člen zkušební atestační komise pro oftalmologii

Zaměstnavatel

České vysoké učení technické v Praze
Fakulta biomedicínského inženýrství
nám. Sítná 3105
272 01 Kladno 2
Česká republika

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
poštovní přihrádka 38
Šimkova 870
500 38 Hradec Králové 1

Oční klinika JL s.r.o.
V Hůrkách 1296/10
158 00 Praha 5

Seznam nejvýznamnějších publikací

Lešták, J., Nutterová, E., Pitrová, Š.: Využití moderních vyšetřovacích metod k časné diagnostice pigmentového glaukomu a syndromu pigmentové disperze.
Čs. Oftal. 66, 2010, 2, s. 55-60

Lešták, J., Nutterová, E., Pitrová, Š., Krejčová, H., Bartošová, L., Forgáčová, V.: High tension versus normal tension glaucoma. A comparison of structural and functional examinations. J Clinic Exp Ophthalmol 2012, S:5, http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.S5-006. ISSN: 2155-9570

Lešták, J., Tintěra, J., Kynčl, M., Svatá, Z., Obenberger, J., Saifrtová, A.: Changes in the Visual Cortex in Patients with High-Tension Glaucoma. J Clinic Exp Ophthalmol 2011, S4 doi: 10.4172/2155-9570.S4-002. ISSN: 2155-9570

Lešták, J., Škúci, I., Říčařová, R., Choc, M., Kastner, J.: Complete Binasal Hemianopsia. J Clinic Exp Ophthalmol 2011, S5, http:// doi: 10.4172/2155-9570.S5-002. ISSN: 2155-9570

Saifrtová A, Lešták J, Tintěra J, Svatá Z, Ettler L, Rozsíval P and Veselá-Florová Z: Colour vision defect in patients with high-tension glaucoma. J Clin Exp Ophthalmol 2012, 3:9 http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000252. ISSN: 2155-9570

Lešták, J., Rozsíval, P.: The Influence of Corneal Thickness on Progression of Hypertensive Glaucoma. J Clin Exp Ophthalmol 2012, 3:8, http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000245. ISSN: 2155-9570

Lešták, J., Tintěra, J., Ettler, L., Nutterová, E. and Pavel Rozsíval: Changes in the Visual Cortex in Patients with Normotensive Glaucoma. J Clinic Exp Ophthalmol 2012, S:4 http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.S4-008. ISSN: 2155-9570

Lešták J, Tintěra J, Svatá Z, Ettler L, Rozsíval P: Brain Activations in fMRI induced by Color Stimulation in Patients with Normotensive Glaucoma. J Clin Exp Ophthalmol 2012, 3:8 http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000250. ISSN: 2155-9570

Lešták J and Rozsíval P. A Comparison of Perimetric Results with the Medmont and Octopus Perimetry. J Clin Exp Ophthalmol 2012, 3:9 http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000258. ISSN: 2155-9570

Jiraskova N, Rozsival P, Velika V, Lešták J: AlphaCor Implantation in Patient with Ocular Cicatricial Pemphigoid. J Clin Exp Ophthalmol 2012, S2, doi. 10.4172/2155-97-S2-008

Jiraskova N, Rozsival P, Stepanov A, Velika V, Lešták J: Outcomes of Optic Nerve Sheath Decompression for Visual Loss in Idiopathic Intracranial Hypertension. J Clin Exp Ophthalmol 2013, S3, doi. 10.4172/2155-970.S3-006. ISSN: 2155-9570

Jirasková N, Buchta V, Nikolov D. H, Vejsová M, Rozsíval P, Lešták J: Diagnostics and treatment of polymicrobial keratitis and endophthalmitis – case report. J Clin Cell Immunol 2013, 4:5 http://dx.doi.org/10.4172/2155-9899.1000162. ISSN: 2155-9899

Forgáčová V, Lešták J, Pitrová Š, Rozsíval P: Schlemm's Canal in OCT Images in Glaucoma Patients and Healthy Subjects. J Clin Exp Ophthalmol 2013, 4:4 http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000292. ISSN: 2155-9570

Lešták J, Pitrová Š, Rozsíval P: Comparison of b-Blockers and Prostaglandins Treatments in Primary Open-Angle Glaucoma. J Clin Exp Ophthalmol 2013, 4:4 http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000294. ISSN: 2155-9570

Lešták J, Tintěra J, Kynčl M, Svatá Z. Rozsíval P: High Tension Glaucoma and Normal Tension Glaucoma in Brain MRI. J Clin Exp Ophthalmol 2013, 4:4 http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000291. ISSN: 2155-9570

Lešták J, Kynčl M, Svatá Z. Rozsíval P: Lateral Geniculate Nucleus in Hypertensive and Normotensive Glaucoma. J Clin Exp Ophthalmol 2013, 4:2 http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000269. ISSN: 2155-9570

Jirásková N, Rozsíval P, Lešták J: Use of Malyugin Pupil Expansion Ring in Femtosecond Laser-assisted Cataract Surgery. J Clin Exp Ophthalmol 2013, 4:6 http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000312. ISSN: 2155-9570

Lešták J, Voldřich Z, Houšťava L, Pašta J, Voska P, Kovář D: Tumors and pseudotumors of the orbit and their surgical removal. J Clin Exp Ophthalmol 2014, 5:1 http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000321. ISSN: 2155-9570

Kovar D, Lestak J, Voldrich Z, Voska P, Hrabal P, Belsan T and Rozsival P.: Solitary Fibrous Tumour of the Lacrimal Gland with Apparent hemangiopericytoma – Like Characteristics: A Case Study. J Clin Exp Ophthalmol 2014, 5:4, http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000346

Darsova D, Pochop P, Uhlík J, Klapkova E, Tesfaye H, Kodetova D, Lestak J, Malia J, Vajner L: Topotecan vitreous and plasma levels and retinal toxicity after transcorneal intravitreal delivery in healthy albino rabbits: alternative in retinoblastoma treatment. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2012 Dec;156(4):318-23. doi: 10.5507/bp.2011.068. Epub 2011 Dec 20. ISSN 1213-8118

Pochop, P., Darsova, D., Uhlik, J., Lestak, J., Kukacka, J., Kodetova, D., Malis J., Vajner, L.: Evaluation of retinal toxicity of carboplatin after repeated intravitreal injection. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2012 Dec 10. doi: 10.5507/bp.2012.106. [Epub ahead of print] ISSN 1213-8118

Zahlava J, Lestak J, Karel I: OCT in progressive cones dystrophy.
Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013 Mar 21. doi: 10.5507/bp.2013.017. [Epub ahead of print] ISSN 1213-8118

Lestak J, Tintera J, Svata Z, Ettler L, Rozsival P: Glaucoma and CNS. Comparison of FMRI-Results in Hypertension and Normal Tension Glaucoma. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Palacky Olomouc Czech Repub. 2014 Mar; 158(1):144-153.; 157:XX. http://dx.doi.org/10.5507/bp.2013.038. ISSN 1213-8118

Lestak J, Tintera J, Karel I, Svata Z, Rozsival P: FMRI in Patients with Wet Form of Age-Related Macular Degeneration. Neuro-Ophthalmology, 2013; 37(5): 192–197I-6, doi: 10.3109/016581072013.819581. ISSN: 0165-8107

Lestak J, Tintera J and Rozsival P: Ocular dominance and FMRI activation in response to various stimuli. IJSR – International Journal of Scientific Research, 2014, 3(9), 505-507, ISSN No 2277-8179, DOI : 10.15373/22778179 • ISSN No 2277 - 817

Lestak J, Tintera J and Rozsival P. FMRI and ocular dominance. IJSR – International Journal of Scientific Research, 2014, 3(10), 293-296, ISSN No 2277-8179, DOI : 10.15373/22778179

Lestak J, Tintera J, Kalvoda J, Svata Z, Kalvodova B, Karel I, Rozsíval P: FMRI after internal limiting membrane peeling for symptomatic lamellar macular hole and macular pseudohole surgery. International Journal of Applied Research, 2014, 4 (11), 379-382, ISSN - 2249-555X, DOI : 10.15373/2249555X

Kovar D, Voldrich Z, Voska P, Lestak J, Drahokoupilova E: Use of CT navigation in blow-out fractures of the orbital floor. International Journal of Applied Research, 2014, 4 (11), 392-396, ISSN - 2249-555X, DOI : 10.15373/2249555X

Lestak J, Nutterova E, Bartosova L, Rozsival P: The Visual Field in Normal tension and Hypertension Glaucoma. IJSR – International Journal of Scientific Research, 2014, 3(12), 49-51, ISSN No 2277-8179, DOI : 10.15373/22778179 SN No 2277 - 8179

Kyncl M, Lestak J, Sverepa M, Ettler L, Rozsival P. The anterior visual pathway in normal-tension glaucoma. Indian Journal of Research, 2015, 4(1), 10-14, ISSN - 2250-1991 DOI : 10.15373/22501991