

Vidni evocirani potenciali in elektrofiziološko ocenjevanje vidne poti

Visual evoked potentials and electrophysiological evaluation of the visual pathway

Jelka Brecelj*

Deskriptorji
vidna pot
evocirani potenciali vidni
vidni živec bolezni
optična hiazma

Descriptors
visual pathway
evoked potentials visual
optic nerve diseases
optic chiasm

Izveček. Podane so osnove vidnih evociranih potencialov. V prvem delu so povzete anatomske in fiziološke osnove električne aktivnosti nad vidnim predelom možganske skorje, opisana je tehnika snemanja vidnih evociranih potencialov, značilnosti pri zdravih kot tudi merila za njihovo vrednotenje. V drugem delu članka so opisane spremembe vidnih evociranih potencialov kot znaki bolezni in njihov diagnostični pomen pri multipli sklerozi, optičnem nevritisu, toksičnih nevropatijah in dednih boleznih vidnega živca, hiazmalnih in retrohiazmalnih okvarah, kortikalni slepoti. Prav tako je prikazan pomen ocenjevanja delovanja vidnega sistema pri preverbalnem otroku in konverzivnih sindromih.

Abstract. The basics of visual evoked potentials are described. In the first part of the paper, the anatomical and physiological principles of the electrical activity recorded over the occipital cortex, the visual evoked potential recording technique, the characteristics of visual evoked potentials in healthy subjects and their interpretation are described. The second part deals with the visual evoked potential abnormalities and their diagnostic value in multiple sclerosis, optic neuritis, toxic optic neuropathies, genetic diseases of the optic nerve, chiasmal and retrochiasmal lesions, and cortical blindness. The evaluation of the visual pathway in preverbal children and in individuals with conversive syndromes is also presented.

Uvod

Delovanje človeškega vidnega sistema proučujemo tudi z elektrofiziološkimi metodami; z elektroretinografijo (ERG) objektivno ocenjujemo delovanje mrežnice, z vidnimi evociranimi potenciali (VEP) pa delovanje ostale vidne poti. Pri obeh metodah gre za snemanje in merjenje potencialov, ki nastanejo zaradi sočasne električne aktivnosti večje populacije živčnih celic. To aktivnost odjemamo s površinskimi elektrodami in preiskave so torej neinvazivne. Razumevanje osnov delovanja vidnega sistema je omogočilo tudi snemanje električnih signalov iz posameznih živčnih celic na različnih nivojih vidnega sistema, kar pa so seveda opravili na živalih. Podrobnejši pregled nekaterih elektrofizioloških izsledkov, ki so jih omogočile mikroelektrodne in nekatere neinvazivne elektrofiziološke metode, ki se lahko uporabljajo tudi pri človeku, je opisal Štručl v preglednem članku (1).

*Dr. sc. Jelka Brecelj, dipl. biol., Univerzitetni inštitut za klinično nevrofiziologijo, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 61105 Ljubljana.

Električni signal sinhronne aktivnosti večje populacije celic, ki ga vzbudi svetlobni dražljaj, je šibek, zato ga je treba izločiti iz »spontane« električne (EEG) aktivnosti možganov. To dosežemo z računalniško tehniko poprečevanja. Ob ponavljajočem se dražljaju se pojavlja električni odziv (evocirani potencial – EP) v vedno enakem časovnem presledku, zato se le-ta sešteva, medtem ko se naključni pozitivni in negativni valovi EEG-aktivnosti izničijo. Na ta način EP izstopijo iz osnovne možganske EEG-aktivnosti.

Električno aktivnost vidne poti odjemamo v bližini očesa in na skalpu nad vidnim predelom možganske skorje. Organiziranost vidnega sistema in območja detekcije elektrofizioloških metod so prikazana na sliki 1. Presenetljivo je, da lahko po eni strani iz aktivnosti tako tanke mrežnice razpoznamo prispevke posameznih plasti, po drugi strani pa je snemanje prekortikalne aktivnosti še povsem nezanesljivo. Le posredno, iz aktiv-

Slika 1. Shematičen prikaz organizacije vidnega sistema in detekcijskih območij neinvazivnih elektrofizioloških metod (43). EOG – elektrookulogram, FERG – bliskovni elektroretinogram, PERG – slikovni elektroretinogram, VEP – vidni evocirani potenciali, LGJ – lateralno genikulatno jedro.

nosti, ki jo odjemamo nad vidnim predelom možganske skorje, dobimo podatke o celovitosti tudi tega dela vidne poti.

Elektroretinogrami in posnetki vidnih evociranih potencialov so prikazani na sliki 2. Elektroretinogram, kot ga zapišemo po draženju z bliskovnim dražljajem, ima značilno obliko: negativen val a, ki odraža aktivnost fotoreceptorjev, in pozitiven val b, ki odraža depolarizacijo Müllerjevih celic glije, nastalo pri aktivaciji bipolarnih celic (maksimalni odgovor). S spreminjanjem svetlosti in prilagoditve na temo omogoča elektroretinografija vpogled v delovanje skotopičnega (odgovor paličnic) in fotopičnega sistema (odgovor čepnic). Ob filtriranju signala dobimo oscilatorne potenciale, ki naj bi odražali aktivnost amakrinih celic v notranji nuklearni plasti. S hitro utripajočim bliskovnim dražljajem (30 Hz) vrednotimo delovanje čepnic. Slikovni ERG, ki nastane po draženju s slikovnim dražljajem, naj bi bil vsaj v večji meri odraz aktivnosti ganglijskih celic. Z vidnimi evocirani potenciali preiskujemo ostalo vidno pot. Po odzivih, ki jih odjemamo na več mestih nad vidnim predelom možganske skorje (npr. VEP ipsilateralno, kontralateralno), lahko vrednotimo delovanje vidnega živca, področja hiazme, genikulostriatne poti in vidne skorje.

Slika 2. Elektroretinogrami (ERG) in vidni evocirani potenciali (VEP), kot jih odjemamo pri zdravi osebi.

Razvoj elektroretinografije se po več kot stotih letih uporabe ni končal, enako velja tudi za vidne evocirane potenciale, ki imajo svoj začetek v petdesetih letih. V tem članku bomo obravnavali vrednost VEP v klinični diagnostiki in le tiste vidike elektroretinografije, ki so potrebni za njihovo vrednotenje. Vse kompleksnosti VEP pri zdravih osebah, brez katere ni mogoče celovito prepoznavati nepravilnosti v diagnostične namene, v krajšem

članku ni mogoče zaobjeti. Zato je namen tega članka prikazati osnove VEP in spremembe pri raznih boleznih.

Normalni vidni evocirani potenciali

Vidni evocirani potenciali po slikovnem dražljaju

Oblika VEP je odvisna od načina in mesta draženja mrežnice, pa tudi od mesta odjemanja na skalpu. VEP, izzvan s slikovnim dražljajem – izmenjavo svetlih in temnih kvadratov – pri vidnem kotu 32 stopinj, ima značilno obliko (slika 3). Sestavljen je iz treh valov: N70, P100 in N145, ki so razporejeni nad obema možganskima poloblama. Draženje z levo ali desno polovico dražilnega polja omogoča razločevati aktivnost vidnega predela v posamezni polobli. VEP na draženje s polovico dražilnega polja so sestavljeni iz 6 valov. Valove N70, P100, N145 odjemamo nad možgansko poloblo na isti strani (ipsilateralno), kot je dražena stran dražilnega polja, valovi P75, N105, P135 pa se pojavljajo nad poloblo, nasprotno draženi strani dražilnega polja (kontralateralno). Valovi N70, P100, N145 zrcalijo aktivnost možganske skorje po draženju osrednjih delov mrežnice, valovi P75, N105, P135 pa aktivnost po draženju obrobnih delov mrežnice (2).

Slika 3. Oblika vidnih evociranih potencialov pri draženju s celim vidnim poljem ter njegovo nazalno in temporalno polovico pri zdravem človeku (44).

Pričakovali bi, da aktivnost, ki jo odjemamo na skalpu ob draženju polovice dražilnega polja, zrcali anatomsko zgradbo vidne poti. Pri draženju desne polovice dražilnega polja se aktivirajo vidni predeli možganske skorje leve poloble. Potemtakem naj bi bili VEP (valovi N70, P100, N145) zgoščeni nad levo poloblo, kjer se generirajo, dejansko pa se pojavljajo nad nasprotno, to je nad desno. To, da se pojavijo valovi nepričakovano na drugi strani (paradoksalna lateralizacija), so razložili Barrett in sodelavci (3). Shematično je njihova hipoteza o legi in usmerjenosti generatorja, ki naj bi bila vzrok te lateralizacije, prikazana na sliki 4. Pri draženju z desno polovico dražilnega polja odjemamo

Slika 4. Shematičen prikaz modela orientacije generatorja in snemanja vidnih evociranih potencialov pri draženju s polovico dražilnega polja (3).

aktivnost iz leve vidne možganske skorje, vendar na elektrodah nad desno poloblo. Elektrode nad levo poloblo ležijo pravokotno nad osjo dipola, zato registrirajo malo aktivnosti. Na isti strani nastali odgovori po draženju polovice dražilnega polja so torej odraz dejstva, da ležijo aktivna področja za nastanek VEP predvsem na medialni in postero-medialni površini poloble.

Anatomske in fiziološke osnove vidnih evociranih potencialov

VEP so odraz združitve električne aktivnosti iz več predelov vidne možganske skorje. Doprinos aktivnosti subkortikalnih struktur ni dobro poznan, jasno pa je, da VEP lahko odsevajo delovanje različnih ravni vidnega sistema. Značilna razporeditev aferentnih vlaken vidnega sistema, ki se delno križajo v hiazmi, omogoča razlikovanje prizadetosti vidnega živca, hiazme in retrohiazmalne poti. Natančnejši izvor VEP zaenkrat še ni znan. Pri človeku je znana predvsem anatomija primarnega vidnega področja – aree 17 ali striatne vidne skorje (4). Znano je, da se anatomsko lega aree 17 med ljudmi razlikuje, prav tako je različna tudi med poloblama. Obenem je v povprečju 33 % aree striate na površinah poloble, ostali del je skrit v fisuri kalkarini. VEP lahko odsevajo aktivnost vidnega predela, lokaliziranega bolj na medialni površini, ali vidnega predela, ki se razprostira na zatilni pol (5). Z merjenjem krvnega obtoka ter glukoze presnove v predelu vidnega dela možganske skorje s pozitronsko emisijsko tomografijo ter sočasnim snemanjem VEP so Celesia in sodelavci (6) pokazali, da so VEP odraz aktivnosti iz vseh področij vidne možganske skorje.

Vemo, da se fovealno področje mrežnice projicira na veliko večjo površino možganske skorje kot obrobni deli (7). Tako največji del VEP nastaja v področju vidne skorje, kjer je zastopan osrednji del mrežnice.

Značilnosti fiziologije vida, odkrite s tehniko snemanja električnih signalov iz posameznih živalskih živčnih celic, se odražajo tudi na VEP pri ljudeh. Ugotovitev, da je pri človeku draženje s slikovnim vzorcem učinkovitejše od draženja z bliski, je povsem v soglasju z eksperimentalnimi rezultati, da so nevroni v vsej vidni progi sesalcev bolj selektivni za kontrastno draženje kot za difuzno osvetlitev. Prav tako se najustreznejša velikost kvadratov, ki izzove maksimalno amplitudo VEP, ujema z rezultati, da imajo v fovealnem delu mrežnice receptivna polja manjši premer kot na obrobju mrežnice. Tako manjša velikost kvadratov izzove maksimalno amplitudo VEP pri draženju osrednjega dela mrežnice (8). Poleg tega značilnosti ganglijskih celic pri živalih kažejo na specializirano delovanje. Majhne ganglijske celice X, ki posredujejo signale iz čepnic, imajo majhna receptivna polja in so slabo občutljive za gibanje. Predstavljajo začetni člen sistema za razločevanje vzorcev. Analiza dražljaja poteka do višjih središč prek genikulatne vidne poti. Večje ganglijske celice Y, ki posredujejo signale iz paličnic v obrobnem delu mrežnice, močno vzdražijo premiki. Pri teh poteka analiza dražljaja tudi preko ekstragenikulatne vidne poti. Domnevamo, da VEP, ki ga generira slikovni dražljaj, ustreza predvsem aktivnosti sistema X, medtem ko VEP, ki ga izzove bliskovni dražljaj, v glavnem posreduje sistem Y (9).

Tehnika snemanja vidnih evociranih potencialov

Pri snemanju VEP sedijo preiskovanci v tihem in zatemnjenem prostoru pred zaslonom, njihov pogled pa je uprt v sredino dražilnega polja. Dražimo vsako oko posebej.

Za klinično uporabo (10) je primeren dražljaj iz temnih in svetlih kvadratov v obliki šahovnice: med snemanjem se svetli in temni kvadrati medsebojno spreminjajo, pri tem pa ostaja svetilnost na zaslonu nespremenjena. Vzorec kvadratov lahko projiciramo na prosojni zaslon z diaprojektorjem prek zrcala, vrtljivega v navpični osi. V zadnjem času bolj uporabljamo TV-zaslon. Pri nekaterih snemanjih VEP je potrebna uporaba bliskovnega dražljaja s stroboskopom.

Parametri draženja (velikost dražilnega polja, velikost kontrastnih elementov in svetilnost) so pomembni dejavniki za občutljivost testa. Dražimo vsako oko posebej s celim (okroglim) dražilnim poljem in z njegovima stranskima polovicama. Velikost dražilnega polja mora biti večja od 9 stopinj, pri manjših premerih je namreč razporeditev VEP med ljudmi veliko bolj spremenljiva. Pri uporabi polovice dražilnega polja je za zanesljivo odjemanje odgovora nad ipsilateralno in kontralateralno poloblo primerna velikost vidnega kota 16 stopinj. Posamezen kvadrater v dražilnem vzorcu je za klinično uporabo najpogosteje velik 50 ali 35 minut vidnega kota. Z manjšimi kvadrati občutljiveje zaznavamo nenormalnosti VEP, vendar pa se že manjše nepopravljene refrakcijske motnje odražajo tako, da podaljšajo latenco vala P100. Svetilnost kontrastnega (cd / m^2) in bliskovnega dražljaja ($\text{cd} / \text{m}^2 \text{ sec}$) mora biti količinsko določena in stalna. Kontrast med črnobelimi kvadrati slikovnega dražljaja $(L_{\text{max}} - L_{\text{min}}) / (L_{\text{max}} + L_{\text{min}})$ je pri klinični uporabi večji od 50 %.

Aktivnost VEP odjemamo s površine glave nad vidnim predelom možganske skorje s srebrnimi elektrodami. Površina elektrode je klorirana, s čimer zmanjšamo polarizacijski tok. Kožo pod elektrodo je treba očistiti, razmastiti in prepojiti z elektrodno pasto, da kožni upor ne presega 5 kiloohmov. Signale ojačujemo od 20.000- do 100.000-krat v frekvenčnem območju od 1 do 300 Hz.

Klinično vrednotenje je zanesljivejše pri večkanalnem snemanju VEP. Zanj namestimo nad vidno skorjo 5 elektrod v vodoravni črti: srednjo elektrodo 5 cm nad inionom, po dve elektrodi pa 5 in 10 cm levo in desno od nje, torej nad obe možganski polobli. Referenčno elektrodo postavimo na mesto Fz standardnega EEG-sistema. Ko hkrati snemamo ERG s površinskimi elektrodami, prilepimo aktivno elektrodo na kožo spodnje veke, referenčno elektrodo pa postavimo 1 cm za zunanjim očesnim kotom.

Danes uporabljamo za snemanje VEP komercialne sisteme, ki imajo že vgrajene programe. Za en zapis (meritev) poprečimo najmanj 100 odgovorov, vsako meritev pa ponovimo najmanj dvakrat, saj je važno, da dobimo na enako draženje med seboj si čim bolj podobna dva zapisa. Običajna frekvenca draženja je 2 Hz. Če se dražljaj pojavlja v dovolj hitrem zaporedju (10 Hz), se električni odgovor spremeni v ciklični signal. V času analize (od 250 do 500 ms) se valovi VEP primerno izoblikujejo. Pri snemanju VEP je vsekakor treba dobiti tudi elektrofiziološki podatek o delovanju mrežnice, zaradi česar je treba sočasno snemati tudi ERG. Pri snemanju elektoretinograma s površinskimi elektrodami uporabljamo iste parametre draženja kot pri VEP.

Ko analiziramo signale ERG in VEP, postavljamo oznake na značilne vrhove, program pa na zaslon izpisuje latence in amplitude valov, pa tudi retinokortikalni čas. Vrednosti primerjamo z normativnimi vrednostmi, dobljenimi na zdravih preiskovancih. Vsak laboratorij mora pridobiti svoje normative, saj parametri dražljaja niso standardizirani. Ovrednotimo VEP populacije zdravih žensk in moških do 60. leta, pa tudi skupine odraslih po 60. letu. V laboratorijih, ki so usmerjeni v delo z otroki, pa so zaradi zorenja signalov merila za standardizacijo še zahtevnejša.

Vrednotenje vidnih evociranih potencialov

VEP analiziramo na osnovi elektrofizioloških kazalcev. Dokončno ovrednotimo posnetke VEP z vzporejanjem nevrofizioloških in kliničnih podatkov.

Elektrofiziološka načela lokalizacije okvare

Spremembe VEP, ki jih povzročajo npr. degeneracija mrežnice ali glavkom, se ne razlikujejo od sprememb VEP pri kompresijskih ali demielinizacijskih okvarah. Zato sočasno vrednotimo tudi delovanje mrežnice z bliskovno in s slikovno elektroretinografijo (11). Bliskovni ERG daje vpogled v delovanje sloja fotoreceptorjev in notranjega nuklearnega sloja mrežnice, slikovni ERG pa v delovanje njene ganglijske plasti.

Ob normalnem bliskovnem in slikovnem ERG si spremembe VEP razlagamo s prizadetostjo v področju optičnega živca, križišča in mest za križiščem. Spremembe VEP, ki se pokažejo le po draženju enega očesa, pomenijo, da je okvara lokalizirana pred hiazmo. Okvare v področju hiazme ali kje v vidni progi za hiazmo ocenjujemo z uporabo polovice dražilnega polja. Pri uporabi celega dražilnega polja je lahko namreč zaradi značilne projekcije aferentnih vlaken enega očesa v obe polobli dotok impulzov iz neprizadetega dela vidne poti zadosten za normalen VEP.

Elektrofiziološki kazalci

Latenca vala P100 je zanesljivo merilo za vrednotenje sprememb VEP. Je zelo občutljivo kazalo spremenjenega prevajanja. Vedeti moramo, da pa ni dovolj specifično, saj je val P100 zakasnen tako pri različnih okvarah vidnega živca kot tudi pri boleznih makule. Prav tako tudi drugi dejavniki, kot so presnovne okvare in refrakcijske motnje, vplivajo na latenco vala P100. Latenca vala P100, ki je za 2,5 standardni deviaciji večja od normalne vrednosti, je zanesljivo znak nenormalnosti. Enak pomen ima značilna razlika latenc (v večini študij med 8 in 10 ms) med desnim in levim očesom. Razlikujemo pravo in navidezno zakasnitev VEP. O pravi zakasnitvi govorimo, kadar prepoznamo zakasnen val P100, o navidezni pa, kadar vala P100 ni, zapisan pa je val P135. Razlikovanje prave zakasnitve od navidezne omogoča uporaba polovice dražilnega polja. Vrednotenje latence vala P100 je zanesljivejše, če sočasno vrednotimo še retinokortikalni čas. Določa ga razlika med vrhom slikovnega ERG (val P50) in valom P100. Ob normalni latenci vala P50 in podaljšani latenci vala P100 je retinokortikalni čas podaljšan. Tak izvid govori za upočasnjeno prevajanje po vidni poti nad nivojem mrežnice. Ob obeh podaljšanih latencah je retinokortikalni čas normalen, kar govori za okvaro v mrežnici.

Amplituda vala P100 je pri normalni populaciji zelo različna, zato je njeno znižanje le pomožno merilo pri ocenjevanju sprememb VEP, še najzanesljivejše takrat, ko primerjamo amplitudi valov z enega in drugega očesa. Amplituda vala P100 je neposredno odvisna od ostrine vida in je nižja vedno, ko je ostrina vida manjša (velikost zenice, refrakcijske motnje, motni optični mediji, mrežnične okvare, optični nevritis, kompresijske okvare vidnega živca itd.). Zavedati se je tudi treba, da tako slabo sodelovanje preiskovanca kot tudi neprimerna fiksacija pogleda, mežikanje in nistagmus vplivajo na amplitudo VEP.

Razporeditev vala P100 je pomembno merilo za prepoznavanje nenormalnosti VEP. Pri večini zdravih preiskovancev je pri draženju s celim poljem val P100 simetrično razporejen nad obema poloblama. Pri nenormalni razporeditvi je razmerje med amplitudama na kanalih iznad desne in leve poloble večje kot 3,5: 1. Za okvare hiazme in okvare za hiazmo je značilno, da je val P100 asimetrično razporejen. Pri bolnikih, ki imajo izpad v temporalnih delih dražilnega polja, se pojavlja navzkrižna asimetrija. Pri bolnikih, ki imajo homonimni izpad, se pojavlja nenavzkrižna asimetrija. Oba pojma sta razložena kasneje v tem besedilu.

Oblika vala P100 se pri večini zdravih preiskovancev kaže kot en vrh, le pri 6 % je vrh dvojen. Ta oblika, imenovana »W«, je izrazitejša pri bolnikih, ki imajo skotom centralnega dela vidnega polja.

Diagnostika vidnih evociranih potencialov

Multipla skleroza

Metoda VEP se je pokazala kot občutljiva za odkrivanje demielinizacijskih sprememb v vidnem sistemu. Omogoča odkrivanje celo klinično tihih okvar vidnega sistema.

V 26 kliničnih študijah (9), v katerih so pregledali 1950 bolnikov z različno verjetnostjo multiple skleroze, so bili VEP nenormalni v 63 %. Pri diagnozi zanesljive multiple skleroze je odstotek odkritih sprememb VEP največji. Pri 464 bolnikih z možno, pri 322 bolnikih z verjetno in 799 bolnikih z dokončno diagnozo multiple skleroze je VEP spremenjen v 37 %, 58 % in 85 %. Pri bolnikih, ki so preboleli optični nevritis, je VEP večkrat spremenjen (89 % od 438 bolnikov) kot pri tistih, ki ga niso (51 % od 744 bolnikov). Pri bolnikih s spremenjenimi VEP so lahko ostali oftalmološki testi normalni.

Pri večini bolnikov z demielinizacijskimi boleznimi je latenca vala P100 podaljšana (slika 5). Tako spremembo VEP opisujemo kot pravo zakasnitev, ki je odraz upočasnjenega prevajanja. Odzivi VEP so zakasneni tudi do 100 ms nad zgornjo mejo zaupanja. Absolutne vrednosti latence P100 so pogosto v mejah normale, vendar je razlika med latencama z desnega in levega očesa, ki presega 8 ms, pomemben znak upočasnjenega prevajanja na eni, prizadeti strani. Med bolniki je okoli 20 % takih, pri katerih vala P100 ni; namesto njega dobimo val P135 (slika 6). Tako spremembo VEP opisujemo kot navidezno zakasnitev. Pomeni pa elektrofiziološki znak za blok v prevajanju, predvsem po makularnih vlaknih.

Spremembe VEP pri demielinizaciji so posledica upočasnjenega prevajanja prek demieliniranega področja, bloka prevajanja po vlaknih in zmanjšane sposobnosti prevaja-

Slika 5. Vidni evocirani potenciali (VEP) pri bolnici z diagnozo možne multiple skleroze, ki po kliničnih podatkih ni prebolela akutnega optičnega nevritisa. Sprememba VEP se kaže kot prava zakasnitev. Latenca vala P100 (označen s puščico) je podaljšana.

Slika 6. Vidni evocirani potenciali (VEP) pri bolnici z diagnozo verjetna multipla skleroza, ki je prebolela optični nevritis. Spremembe VEP kažejo navidezno zakasnitev. Pozitivni val je paramakularni val P135 (označen s puščico).

nja impulzov z višjimi frekvencami (12). Podaljšanje latence vala P100 je posledica zmanjšane hitrosti prevajanja prek demieliniziranega področja, znižanje amplitude vala P100 pa naj bi ustrezalo stopnji bloka prevajanja po optičnem živcu. Znižanje amplitude praviloma sovпада z zmanjšano ostrino vida, medtem ko podaljšana latenca vala P100 ne sovпада vedno s kliničnimi znaki. Bolniki, ki imajo podaljšano latenco vala P100, niso nujno preboleli optičnega nevrinitisa in lahko imajo normalne oftalmološke teste (slika 5). Tako je nevrofiziološko odkrita klinično nema demielinizacijska okvara pomemben podatek za klinično diagnozo multiple skleroze.

V sklopu kliničnih preiskav pri bolnikih z diagnozo domnevne multiple skleroze so torej VEP koristni za odkrivanje klinično tihe demielinizacijske okvare v vidnem sistemu.

Optični nevrinitis

V akutni fazi optičnega nevrinitisa VEP večinoma niso izzivni (slika 7), ko pa se ostrina vida popravi, pa so lahko VEP zakasneni. Po prebolelem optičnem nevrinitisu se latenca vala P100 običajno ne povrne na normalno vrednost. Po optičnem nevrinitisu ostanejo kortikalni odgovori zakasneni še 10–15 let in le pri okoli 5 % bolnikov se latenca vala P100 povrne na normalno vrednost (9). Po prebolelem optičnem nevrinitisu se multipla skleroza razvije po štirih letih pri 19 % (13), po petnajstih letih pa pri 35 % bolnikov (14).

Pri bolnikih s prebolelim optičnim nevrinitisom se poleg bolj pogostega vzorca VEP – »podaljšanega vala P100« – pojavlja še vzorec, ki ga najdemo pri zdravih preiskovancih, če zakrijemo centralne dele dražilnega polja. Pri teh bolnikih imajo VEP na draženje s celim poljem obliko dvojnega v. Oblika »W« ali skotomska oblika je odsev poudarjenih pa-

Slika 7. Vrednotenje delovanja mrežnice in vidnega živca pri bolniku z akutnim optičnim nevrinitisom. Normalen posnetek bliskovnega elektroretinograma (FERG), slikovni elektroretinogram (PERG) je nekoliko nižji, medtem ko vidni evocirani potencial ni izziven. Posnetek je združljiv z blokom prevajanja po vidnem živcu.

ramakularnih valov (P75, N105, P135), makularni (N70, P100, N145) pa so znižani ali jih sploh ni (15). Oblika »W« je manj pogosta, pomeni pa elektrofiziološki odraz prizadetosti makularnih vlaken.

Snemanje VEP je pri bolnikih z optičnim nevrítisom indicirano takrat, ko je potek klinične slike manj običajen (npr. ostrina vida se ne popravlja).

Vrednotenje okvar vidnega živca s hkratnim snemanjem slikovnega ERG in VEP

Slikovni ERG ovrednoti delovanje makularnega dela mrežnice. Ker so spremembe slikovnega ERG v korelaciji s histološko degeneracijo ganglijskih celic, domnevamo, da slikovni ERG zrcali aktivnost ganglijskih celic, vendar pa pomena ostalih delov mrežnice ne moremo povsem izključiti (16).

S hkratnim snemanjem slikovnega ERG in VEP vrednotimo delovanje v mrežničnem (ganglijska plast) in zamrežničnem nivoju (vidni živec) (17). Pri bolnikih z optičnim nevrítisom in multiplo sklerozo je slikovni ERG nespremenjen, medtem ko VEP-a ni ali je zakasnen. Taki posnetki povedo, da gre za blok ali za zmanjšano hitrost prevajanja po vidnem živcu. Le v akutni fazi optičnega nevrítisa je lahko tudi slikovni ERG malo spremenjen (znižana amplituda) (slika 7). Pri bolnikih z makulopatijo sta slikovni ERG in VEP nenormalna. Ti posnetki povedo, da je funkcija ganglijske plasti mrežnice prizadeta. Pri bolnikih z nevropatijo vidnega živca je lahko slikovni ERG nenormalen zaradi retrogradne degeneracije ganglijskih celic.

Dandanes menimo, da posnetkov VEP ni mogoče zadovoljivo ocenjevati, ne da bi sočasno snemali slikovni ERG. Normalen slikovni ERG pomeni, da preiskovanec dobro »fiksira« pogled, hkrati pa je znak ohranjenega delovanja makularnega dela mrežnice.

Kompresijske okvare vidnega živca

VEP so izredno občutljivi za učinke tumorjev, ki prizadenejo vidni živec. Večkrat se spremembe VEP pokažejo, še preden je ostrina vida zelo prizadeta in ko so klinični znaki blagi (18).

Znak, ki ga dajejo kompresijske okvare vidnega živca, je spremenjena oblika VEP. Zakasnitve vala P100 so običajno manjše kot pri demielinizacijskih boleznih. VEP ne omogočajo razlikovati naravo ekspanzivnega procesa, uspešno pa prikažejo pooperacijsko stanje (19).

Toksične nevropatije

Pri bolnikih s tobačno in alkoholno ambliopijo kažejo posnetki VEP značilne prizadetosti delovanja makularnih vlaken, valovi N70, P100, N145 so znižani, izraziti so paramakularni valovi (P75, N105, P135). Zakasnenost VEP je le navidezna (20).

Dedne bolezni, ki prizadenejo vidni živec

Pri dednih boleznih, ki prizadenejo vidni živec, je znanje o spremembah VEP še nepopolno, saj so klinični in genetski podatki v številnih študijah pomanjkljivi in metodološki pristopi različni. Večina študij je pokazala, da je podaljšana latenca vala P100 manj po-

gosta (21). Spremembe VEP so tudi klinično tihe. Pri hereditarni spastični paraplegiji brez znakov za optični nevritis so npr. imeli trije bolniki od trinajstih zakasnen VEP (22). Pri bolnikih s sindromom Charcot-Marie-Tooth so opisane zakasnitve pri petih od devetih bolnikov brez kliničnih znakov prizadetosti vidnega živca (23).

Pri bolnikih s Friedreichovo ataksijo dve tretjini kažeta nenormalno sliko VEP. Večina ima podaljšano latenco vala P100 (7 ms nad zgornjo mejo normale) (24).

Pri bolnikih z Leberjevo optično atrofijo postanejo VEP neizvini hkrati z zmanjšanjem ostrine vida. Pri blagih simptomih so VEP podaljšani, znižani in imajo spremenjeno obliko pri bolnikih, ki kažejo relativne ali absolutne centralne skotome (25).

Pri večini bolnikov s hereditarno prevladujočo optično atrofijo VEP niso zakasneni. Znižana amplituda in spremenjene oblike VEP so vzporedne s stopnjo prizadetosti vida (26).

Okvare v področju hiazme

Najpogostejšo prizadetost vidne poti v področju hiazme povzročajo tumorji hipofize, prizadenejo pa jo tudi druge vrste tumorjev, anevrizme, vnetja, demielinizacija in poškodbe. Z VEP ni možno razlikovati narave okvare, lahko pa dokažemo, da leži okvara v področju hiazme. Zelo zanesljiv elektrofiziološki znak je asimetrična razporejenost vala P100, ki se imenuje navzkrižna asimetrija. Pri draženju s celim poljem je val P100 po draženju levega očesa razporejen nad desno poloblo, pri draženju desnega očesa pa nad levo (slika 8). Pri hiazmalnih okvarah so spremembe VEP tudi podaljšana latenca ali znižana amplituda vala P100, odsotnost P100 ali spremenjena oblika VEP (27).

Pri okvarah v področju hiazme so včasih VEP na draženje s celim poljem videti normalni (27). Aktivnost, ki jo vzbudimo z draženjem s celim poljem, je namreč odraz obojih vzdraženih, križajočih se in nekrižajočih se vlaken vidne poti, zaradi česar lahko neprizadeta vlakna dajo zadosten dotok impulzov za normalen VEP. Pri ločenem vzburljanju s temporalno in z nazalno polovico dražilnega polja pa se pogosto poudarijo ali odkrijejo nenormalnosti VEP (slika 8).

Bitemporalno hemianopsijo ima manj kot 50 % bolnikov s tumorji hipofize (28). Pri 13 % bolnikov se pokažejo klinični znaki za prizadetost funkcije le na enem očesu (29). Preiskava VEP je smiselna pri bolnikih, ki nimajo značilnih izpadov v temporalnem delu dražilnega polja. Med bolniki, ki imajo težave le z enim očesom, se pogosto elektrofiziološko pokaže okvara tudi na drugem očesu. VEP odkrijejo okvaro v področju hiazme tudi pri bolnikih, ki nimajo izpadov v vidnem polju (30, 31).

S pomočjo VEP lahko spremljamo, kako uspešno je konservativno zdravljenje, in ocenimo, ali kaže preiti na kirurško zdravljenje (31). Ko so spremljali zdravljenje z bromokriptinom 10 bolnikov, ki so imeli radiološko potrjeno supraselarno širjenje prolaktinoma, so VEP pokazali izboljšanje pri petih bolnikih; pri 4 od njih so izboljšanje potrdili tudi s CT (32).

Pri okvarah v področju hiazme je nevrofiziološka ocena delovanja (slikovni ERG in VEP) enakovredna oftalmološkim (ostrina vida in vidno polje) in morfološkim preiskavam (CT

Slika 8. Vidni evocirani potencial (VEP) z navzkrižno asimetrijo pri bolniku s tumorjem hipofize. Posnetki se skladajo z izpadom v temporalnem delu vidnega polja. Na draženje s temporalno polovico VEP ni izzi-ven, na draženje z nazalno polovico polja je normalen (val P100 je označen s puščico) (45).

in MRI). Smiselna je predvsem pri bolnikih brez izpadov ali z manj značilnimi izpadi v vidnem polju, pa tudi pri tistih s kliničnimi znaki le na enem očesu.

Retrohiazmalne okvare vidne poti

Značilna sprememba VEP pri okvarah vidne poti za hiazmo je nenavzkrižna asimetrija (33). Najdemo jo pri okvarah vidnih prog, optične radiacije in zatilne skorje. Nenavzkrižna asimetrija odraža le homonimni izpad v vidnem polju, narave okvare z VEP ne moremo določiti (21, 30).

Pri bolnikih s homonimno hemianopsijo je pri draženju s celim poljem val P100 razpo-rejen nad eno poloblo, in to nad isto pri draženju desnega in levega očesa (slika 9). Po-snetki VEP so pri draženju s celim poljem enaki tistim pri draženju s polovico polja na

strani, kjer v vidnem polju ni izpada. Pri draženju s polovico polja na strani, kjer je izpad v vidnem polju, VEP ni izziven. Podaljšana latenca vala P100 pa je neobičajna.

Slika 9. Vidni evocirani potenciali (VEP) z nenavzkrižno asimetrijo pri bolniku z zatilnim tumorjem. Val P100 (označen z puščico) se po draženju s celim poljem desnega in levega očesa pokaže nad isto poloblo. Po draženju z levo polovico polja VEP ni izziven, kar se sklada z levo homonimno hemianopsijo (46).

Nenavzkrižna asimetrija je lahko tudi fiziološka različica VEP zdravih preiskovancev. Razlika med fiziološko različico in sliko pri retrohiazmalni okvari vidimo v odzivih na draženje s polovico polja. Nenormalnosti VEP se vedno ne kažejo v odzivih na draženje s celim poljem, odkrijemo ali poudarimo jih pri draženju s polovicama polja (21).

Drugače kot pri hiazmalnih okvarah so VEP pri retrohiazmalnih okvarah manj občutljivi kot perimetrija. Pri homonimnih hemianopsijah, kjer je prizadet osrednji vid, pokažejo VEP spremembe pri 79–94 %, pri tistih, kjer je osrednji vid ohranjen in pri kvadrantnih hemianopsijah pa pri 40–63 % (21). V redkih primerih pokažejo retrohiazmalno ok-

varo VEP in ne perimetrija. Tudi demielinizacija v zadajšnjih delih vidne poti se kaže kot nenavzkrižna asimetrija, klinično pa je okvara lahko nema (19).

Dandanes imajo VEP manjši pomen pri lokalizaciji okvar v zadajšnjem delu vidne poti, saj perimetrija daje hitrejše in natančnejše podatke o gostoti in legi še tako majhnega izpada v vidnem polju. Vseeno pa je nevrofiziološka ocena smiselna v primerih, ko je treba objektivizirati homonimi izpad, za katerega sumimo, da ni organskega izvora.

Elektrofiziološko ocenjevanje vidnega sistema pri otrocih

Elektrofiziološko vrednotenje vida pri otrocih omogoča odkrivanje nenormalnega razvoja vidnega sistema v fazi, ko je le-ta še dovolj plastičen, da se dajo nekatere napake povsem popraviti, druge pa vsaj zelo zgodaj prepoznati in zdraviti (npr. okvare vida, ki jih lahko popravimo z očali). Neinvazivnost in dobra občutljivost elektrofizioloških metod za zaznavanje funkcijskih sprememb pri okvarah vidnega sistema sta pri otrocih še posebej dragoceni.

V zgodnjem otroštvu se pojavlja nistagmus pri raznovrstnih okvarah oči, sprednjih delov vidne poti ali možganskega debla. Preiskava očesnega ozadja mnogokrat ne pokaže narave okvare. Elektrofiziološko preiskovanje lahko omogoči zgodnjo diagnozo, ki je toliko pomembnejša, če je potrebna tudi za pravilno genetsko svetovanje staršem (34).

Pri otrocih razlikujemo nekaj vzorcev sprememb ERG in VEP, ki so povezani z različnimi boleznimi vida (35). Značilna elektrodiagnostična slika se pojavlja pri albinizmu. VEP kažejo navzkrižno asimetrijo, vendar je razporeditev ravno nasprotna kot pri hiazmalnih okvarah. Pri otrocih z albinizmom je asimetrija VEP odraz anatomije, saj se pri njih večina vlaken optičnega živca križa v hiazmi in projicira na kontralateralno poloblo. Zaradi hipopigmentacije je tudi amplituda ERG nižja. Elektrodiagnostična slika prav tako omogoča razlikovati Leberjevo amavrozo od poznega dozorevanja vidnega sistema. Pri Leberjevi amavrozi aktivnosti ERG in VEP ni ali pa je aktivnost VEP le nakazana. Pri poznem dozorevanju vidnega sistema so posnetki ERG in VEP normalni. Diagnoza prirojene okvare čepnic pri preverbalnem otroku tudi temelji na elektrodiagnostiki. Posnetki kažejo nenormalno aktivnost ERG, ki jo prenašajo čepnice (odgovori na rdečo in belo svetlobo pod fotopičnimi pogoji). Tudi signali VEP so nizki. Signali ERG, ki jih prenašajo paličnice (odgovori na modro in belo svetlobo pod skotopičnimi pogoji), so nespremenjeni. Pri hipoplaziji vidnega živca so signali ERG izrazitejši, medtem ko je od stopnje hipoplazije odvisno, ali so VEP še izzivni (slika 10).

Otroci s prirojeno okvaro delovanja čepnic imajo običajno nistagmus in nekateri tudi nekaj fotofobije. Preiskava očesnega ozadja v zgodnji fazi ne odkrije patoloških sprememb, le področje fovee je manj razpoznavno, posebno pri blondincih. Klinična slika je lahko podobna tudi albinizmu, pri katerem sta običajni fovealna hipoplazija in fotofobija. Pri teh in številnih drugih primerih se kaže izreden pomen elektrofiziologije pri otrocih. Vendar zahteva to področje vedenje o tem, kako vidni sistem zori, pa tudi posluš za delo z otroki. Otrok ne uspavamo, treba pa jih je motivirati. Nova spoznanja, da pri otrocih ni potrebna uporaba invazivne kornealne elektrode za odjem, zapis in vrednotenje ERG, preiskavi dajejo še večji uporabni pomen.

Slika 10. *Normalen bliskovni elektroretinogram (FERG) brez vidnih evociranih potencialov pri otroku s hipoplazijo vidnega živca (47). Posnetki FERG imajo obrnjeno polarnost, ker je referenca na mestu Fz.*

Kortikalna slepota

Bodis-Wollner in sodelavci (36) so opisali primer slepega otroka, pri katerem sta bili področji 18 in 19 vidne skorje prizadeti, medtem ko področje 17 ni bilo prizadeto. VEP ni so kazali nenormalnosti. Celesia in sodelavci (37) so pokazali primer starejše slepe ženske, pri kateri je bilo področje 17 uničeno, področji 18 in 19 pa sta bili ohranjeni. Njeni VEP so bili podobni odgovorom zdravih oseb. Tudi novejša spoznanja kažejo disociacijo med VEP in vidno funkcijo. Pri bolnikih s kortikalno slepoto zaradi obojestranskega zatilnega infarkta so bili VEP izzivni, kar pa da misliti, da je subkortikalni sekundarni vidni sistem (retino-kolikularni-pulvinarni-ekstrastriatni sistem) udeležen pri nastanku VEP (38).

Pri bolnikih s kortikalno slepoto je torej mogoče dobiti VEP. Pri večini so spremenjeni, zlasti pri uporabi manjših kontrastnih elementov. Vrednotenje vedenjsko slepih otrok je kompleksno; VEP se lahko ujemajo s kliničnim izboljšanjem (39).

Konverzivni sindrom

Normalen posnetek VEP pri preiskovancu, ki toži, da zelo slabo vidi, kaže na namišljeno izgubo vida. Ostrina vida 20/120 ni združljiva z normalnimi VEP. Obenem se je treba zavedati dejstva, da so pri bolnikih z okvarami v vidni skorji VEP lahko povsem nespremenjeni. Zato je razumljivo, da na osnovi VEP ni mogoče povsem zanesljivo izključiti organske bolezni. Z zadostno gotovostjo pa lahko zaključimo, da gre pri preiskovanih, katerih težave so ocenjene kot konverzivni sindrom, njihovi VEP pa so nenormalni, za organsko okvaro (slika 11).

Slika 11. *Elektroretinogram (ERG) in vidni evocirani potenciali (VEP) 13-letne deklice, katere težave z ostrino vida na daljavo so bile sprva ocenjene kot namišljene. Elektrofiziološke preiskave so jasno pokazale normalno delovanje mrežnice (FERG – bliskovni ERG in PERG – slikovni ERG) ter nenormalno delovanje za mrežnico. Slikovni VEP (PVEP) so znižani ali jih ni, po sedmih mesecih pa so zakasneni. Obenem lahko vidimo, kako so bliskovni VEP (FVEP) manj občutljivi, saj niso pokazali spremembe (47).*

Vidni evocirani potenciali pri drugih boleznih

VEP so lahko spremenjeni še pri številnih drugih boleznih (19), pri mnogih pa še niso raziskani. Pri Parkinsonovi bolezni so latence značilno podaljšane (40). Tudi bliskovni in slikovni ERG nista normalna, kar lahko odraža okvarjeno delovanje dopaminskih celic v interpleksiformni plasti (41).

Pri glavkomu imajo VEP podaljšane latence in znižane amplitude. Test je veliko občutljivejši, kadar sočasno snemamo tudi slikovni ERG (42).

Sklep

Elektrofiziološko diagnostiko človeškega vidnega sistema sestavljajo različne metode (okulografija, bliskovna in slikovna elektroretinografija, vidni evocirani potenciali), ki omogočajo oceno delovanja na več nivojih vidne poti (plasti mrežnice, vidni živec, področja hiazme, vidna proga, vidna središča). V članku sem izpostavila vlogo vidnih evociranih potencialov v kliniki. VEP in druge elektrofiziološke metode so postale v zadnjem desetletju pomemben del okulistike, nevrologije, nevrooftalmologije in nevrokirurgije, zlasti pa so smiselne v sklopu kliničnih preiskav.

Dandanes je elektrofiziološko testiranje vidnega sistema pomemben del ocenjevanja vida, zlasti pri otrocih. Elektrofiziološke metode omogočajo dokazati vidne okvare tudi takrat, ko so klinično tihe. Velikokrat je elektrofiziološko testiranje pomembno pri spremljanju bolezni in tudi intra- in postoperativnega stanja.

Značilen elektrofiziološki kazalec hitrosti prevajanja po vidnem sistemu je latenca vala P100. Zakasneni VEP so povezani z demielinizacijskimi boleznimi, s spinocerebelarnimi degeneracijami, z dednimi optičnimi atrofijami, s kompresijskimi okvarami, z glavkomom, z Leberjevo optično atrofijo, s Parkinsonovo boleznijo in z drugimi obolenji. Znaki VEP so torej za bolezni nespecifični. Po drugi strani odražajo določeni znaki VEP mesto okvare vidne poti (monokularne spremembe VEP – vidni živec; VEP z navzkrižno asimetrijo – področje hiazme; VEP z nenavzkrižno asimetrijo – področje za hiazmo). S hkratnim snemanjem slikovnega ERG in VEP razlikujemo okvaro optičnega živca od okvare ganglijske plasti mrežnice. Največja vrednost VEP je, da lahko zaznavamo motnje v delovanju še pred kliničnimi znaki bolezni.

V tej fazi razvoja nevrofiziološke diagnostike vidnega sistema so absolutne indikacije za uporabo VEP: odkrivanje nemih okvar pri multipli sklerozi, izguba ostrine vida, za katero ne najdemo organskega vzroka, ocenjevanje delovanja mrežnice in vidne poti pred operacijo in ocena delovanja vidnega sistema pri preverbalnem otroku. K relativnim indikacijam za uporabo VEP prištevamo hiazmalne in retrohiazmalne okvare, kortikalno slepoto, optični nevritis, toksične nevropatije in dedne bolezni vidnega živca.

Še vedno so VEP zelo obsežno raziskovalno področje, ki je v kliničnem razvojnem delu osredotočeno na uporabo različnih dražljajev z namenom, da bi čim bolj selektivno razlikovali različne strukture in funkcije vidne poti.

VEP in ostale elektrofiziološke preiskave niso nadomestilo za klinično preiskavo. Preiskava VEP je utemeljena, če specialist napoti preiskovanca nanjo s specifičnim vprašanjem. Le tako ne bo prišlo do nepotrebne ali napačne uporabe metode in tudi razlage VEP bodo bolj opredeljene.

Zahvala

Prof. dr. Tinetu S. Prevcu se zahvaljujem, da me je spoznal z zanimivim področjem evociranih potencialov.

Zahvaljujem se mag. dr. Duški Meh in g. Tonetu Žaklju za lektorske in druge pripombe, g. Nacetu Zidarju za izdelavo slik, g. Milošu Kogeu pa za računalniško obdelavo članka.

Literatura

1. Štruel M. Elektrofiziološke raziskave vidnega sistema. *Med Razgl* 1980; 19: 39–60.
2. Blumhardt LD, Barrett G, Halliday AM, Kriss A. The effect of experimental »scotomata« on the ipsilateral and contralateral responses to pattern-reversal in one half-field. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1978; 45: 376–92.
3. Barrett G, Blumhardt L, Halliday AM, Halliday E, Kriss A. A paradox in the lateralization of the visual evoked response. *Nature (Lond.)* 1976; 261: 253–5.
4. Stensaas SS, Eddington DK, Dobbelle WH. The topography and variability of the primary visual cortex in man. *J Neurosurg* 1974; 40: 747–55.
5. Brecelj J, Cunningham K. Occipital distribution of foveal half-field responses. *Doc Ophthalmol* 1985; 59: 157–65.
6. Celesia GG, Polcyn RD, Holden JE, Nickles RJ, Gatley JS, Koeppe RA. Visual evoked potentials and positron emission tomographic mapping of regional cerebral blood flow and cerebral metabolism: Can the neuronal potential generators be visualized? *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1982; 54: 243–56.
7. Cowey A, Rolls ET. Human cortical magnification factor and its relation to visual acuity. *Exp Brain Res* 1974; 21: 447–54.
8. Meredith JT, Celesia GG. Pattern-reversal visual evoked potentials and retinal eccentricity. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1982; 53: 243–53.
9. Chiappa KH. Pattern-shift visual evoked potentials: Methodology, introduction. In: Chiappa KH ed. *Evoked potentials in clinical medicine*. New York: Raven Press, 1991: 37–171.
10. Štruel M, Prevec T. Vizualni evocirani potenciali na slikovni dražljaj: metoda in standardizacija. *Zdrav Vestn* 1981; 50: 67–71.
11. Hawlina M. Clinical application of retinal and cortical evoked potentials. *Neurology* 1990; 39: *Suppl 1*: 211–224.
12. Halliday AM, McDonald WI. Pathophysiology of demyelinating disease. *Brit Med Bull* 1977; 33: 21–7.
13. Jacobs L, Frederick E, Munschauer MD, Kaba SE. Clinical and magnetic resonance imaging in optic neuritis. *Neurology* 1991; 41: 15–9.
14. Rizzo JF III, Lessell S. Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis: a long-term prospective study. *Neurology* 1988; 38: 185–90.
15. Brecelj J, Štruel M, Hawlina M. Central fibre contribution to W-shaped visual evoked potentials with optic neuritis. *Doc Ophthalmol* 1990; 75: 155–63.
16. Štruel M. Slikovni elektoretinogram – nov test v nevrooftalmologiji. *Zdrav Vestn* 1987; 56: 389–91.
17. Celesia GG, Kaufman D. Pattern ERGs and VEPs in maculopathies and optic nerve diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 726–35.
18. Halliday AM, Halliday E, Kriss A, McDonald W, Mushin J. The pattern-evoked potential in compression of the anterior visual pathway. *Brain* 1976; 99: 357–74.
19. Halliday AM. *Evoked potentials in clinical testing*. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1993: 15–40.
20. Kriss A, Carroll WM, Blumhardt LD, Halliday AM. Pattern- and flash-evoked potential changes in toxic (nutritional) optic neuropathy. In: Courjon J, Manguière F, Revol M eds. *Clinical applications of evoked potentials in neurology*. New York: Raven Press, 1982: 11–9.
21. Blumhardt LD. The abnormal pattern visual evoked response in neurology. In: Halliday AM, Butler SR, Paul R eds. *A textbook of clinical neurophysiology*. London: John Wiley & Sons Ltd., 1987: 307–42.
22. Pedersen L, Trojborg W. Visual, auditory and somatosensory pathway involvement in hereditary cerebellar ataxias, Friedreich's ataxia and familial spastic paraplegia. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1981; 52: 283–97.
23. Tackmann W, Radu EW. Pattern shift visual evoked potentials in Charcot-Marie-Tooth disease, HMSN type I. *J Neurol* 1980; 224: 71–4.
24. Carroll WM, Kriss A, Baraitser M, Barrett G, Halliday AM. The incidence and nature of visual pathway involvement in Friedreich's ataxia. *Brain* 1980, 103: 413–34.
25. Carroll WM, Mastaglia FL. Leber's optic neuropathy: A clinical and visual evoked potential study of affected and asymptomatic members of a six generation family. *Brain* 1979; 102: 559–80.

26. Carroll WM, Kriss A, Halliday AM. Improvements in the accuracy of pattern visual evoked potentials in the diagnosis of visual pathway disease. *Neuro-ophthalmology* 1982; 2: 237–53.
27. Brecelj J, Denišlić M, Škrbec M. Evocirani potenciali pri okvarah vidne poti v področju hiazme. *Zdrav Vestn* 1989; 58: 9–13.
28. Hollenhorst RW, Younge BR. Ocular manifestations produced by adenomas of the pituitary gland: analysis of 1000 cases. In: Kohler PO, Ross GT eds. *Diagnosis and treatment of pituitary tumours*. New York: Elsevier Science Publishing Co. Inc., 1973: 53–64.
29. Fahlbusch R, Marguth F. Optic nerve compression by pituitary adenomas. In: Samii M, Jannetta PJ eds. *The cranial nerves: anatomy, pathology, pathophysiology, diagnosis, treatment*. Berlin: Springer-Verlag, 1981: 140–7.
30. Holder GE: Chiasmal and retrochiasmal lesions. In: Heckenlively JR, Arden GB eds. *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*. London: Mosby Year Book, 1991a: 557–64.
31. Holder GE: Pituitary syndromes. In: Heckenlively JR, Arden GB eds. *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*. London: Mosby Year Book, 1991b: 783–5.
32. Pullan PT, Carroll WM, Chakera TMH, Khangure MS, Vaughan RJ. Management of extrasellar pituitary tumours with bromocriptine: comparison of prolactin secreting and non-functioning tumours using half-field visual evoked potentials and computerised tomography. *Aust NZ J Med* 1985; 15: 203–8.
33. Blumhardt LD, Barrett G, Halliday AM. The asymmetrical visual evoked potential to pattern reversal in one half field and its significance for the analysis of visual field defects. *Br J Ophthalmol* 1977; 61: 454–61.
34. Apkarian P, Spekrijse H. The use of the electroretinogram and visual evoked potentials in ophthalmogenetics. In: Desmedt JE ed. *Visual evoked potentials*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1990: 169–223.
35. Kriss A, Russell-Eggitt I. Electrophysiological assessment of visual pathway function in infants. *Eye* 1992; 6: 145–53.
36. Bodis-Wollner I, Atkin A, Raab E, Wolkstein M. Visual association cortex and vision in man: Pattern-evoked occipital potentials in a blind boy. *Science* 1977; 198: 629–31.
37. Celesia GG, Archer CR, Kuroiwa Y, Goldfader PR. Visual function of the extrageniculocalcarine system in man. Relationship to cortical blindness. *Arch Neurol* 1980; 37: 704–6.
38. Celesia GG, Bushnell D, Toleikis SC, Brigell MG. Cortical blindness and residual vision: Is the »second« visual system in humans capable of more than rudimentary visual perception? *Neurology*, 1991; 41: 862–9.
39. Regan D, Regal DM, Tibbles JAR. Evoked potentials during recovery from blindness recorded serially from an infant and his normally sighted twin. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1982; 54: 465–8.
40. Bodis-Wollner I, Yahr MD. Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain* 1978; 101: 661–71.
41. Gottlob I, Schneider E, Heider W, Skrandies W: Alternation of visual evoked potentials and electroretinograms in Parkinson's disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1987; 66: 349–57.
42. Hawlina M, Štrucl M, Stirn-Kranjc B, Finderle Ž, Brecelj J. Pattern electroretinogram recorded by skin electrodes in early ocular hypertension and glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1989; 73: 183–91.
43. Štrucl M. Electrophysiological basis of diagnostics at different levels of the visual system. *Neurologija* 1990; 39 (Suppl 1): 203–10.
44. Brecelj J, Štrucl M. Some anatomical and physiological aspects of clinical visual electrophysiology. *Zdrav Vestn* 1993; 62 (Suppl 1): 47–57.
45. Brecelj J. A VEP study of the visual pathway function in compressive lesions of the optic chiasm. Full-field versus half-field stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1992; 84: 209–18.
46. Brecelj J. VEPs in the assessment of visual pathway lesions. *Neurologija* 1990; 39 (Suppl. 1): 225–36.
47. Brecelj J, Stirn-Kranjc B. Electrophysiologic evaluation of the visual pathway in children – Case reports. *Doc Ophthalmol* 1992; 79: 313–23.

