

Visual Evoked Potential in Diagnosis of Multiple Sclerosis

Jafarzadehpour E, PhD

Purpose: Comparison of the results of visual evoked potential (VEP) in time domain and frequency domain between multiple sclerosis (MS) suspected patients and normal individuals.

Method: Eleven MS suspected patients with normal visual findings and 20 normal individuals were tested by VEP. Results were compared between two groups.

Results: The time domain results showed no significant difference between the two groups. Results of the frequency domain showed that F_{mod} value in the MS group (4.1 ± 1.4 Hz) was less than the value in normal subjects (7.9 ± 2.8 Hz) but, the number of peaks in power spectrum in the MS group (3.8 ± 0.9) was more than the value in normal subjects (1.5 ± 0.3). ($P < 0.001$)

Conclusion: Decreased nerve conduction velocity, nerve impulse blockage, and refractory period increase in MS may cause low pass shift in frequency spectrum that may lead to F_{mod} decrease and increase the number of peaks in spectrum. These finding may be useful for early diagnosis of MS.

Key words: frequency domain, F_{mod} , power spectrum, visual evoked potential (VEP), multiple sclerosis (MS)

- Bina J Ophthalmol 2005; 10 (5): 548-554.

پتانسیل‌های برانگیخته بینایی در حوزه زمانی و حوزه بسامدی در بیماران مشکوک به اسکروز مولتی‌پل

دکتر ابراهیم جعفرزاده‌پور*

چکیده

هدف: تعیین پتانسیل‌های برانگیخته بینایی (VEP) در افراد مشکوک به اسکروز مولتی‌پل (MS) و افراد سالم و تحلیل این سیگنال‌ها در حوزه زمانی (براساس زمان تاخیر و دامنه سیگنال) و حوزه بسامدی و مقایسه یافته‌ها در دو گروه برای تشخیص زودهنگام بیماری MS.

روش پژوهش: در این مطالعه، ۱۱ فرد مشکوک به بیماری MS که در آزمون‌های متداول بینایی، طبیعی بودند و ۲۰ فرد طبیعی، تحت آزمون VEP قرار گرفتند و نتایج به دست آمده در حوزه درمانی و بسامدی بین دو گروه مقایسه شدند.

یافته‌ها: نتایج VEP در حوزه زمانی در افراد مشکوک به MS، تفاوت معنی‌داری با افراد سالم نداشتند اما سیگنال VEP ثبت شده در حوزه بسامدی براساس دو شاخص F_{mod} (4.1 ± 1.4 هرتز) و تعداد قله‌های طیف توان (3.8 ± 0.9)، با افراد سالم (به ترتیب 7.9 ± 2.8 هرتز و 1.5 ± 0.3) تفاوت داشتند ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: کاهش سرعت انتقال پیام عصبی، توقف انتقال پیام عصبی و افزایش زمان تحریک‌ناپذیری در MS موجب افت انتقالی محتوای بسامدی پیام‌ها و در نتیجه کاهش F_{mod} و افزایش قله‌های جدید در طیف بسامدی خواهند شد. نتایج به دست آمده می‌تواند برای تشخیص زودهنگام این بیماری مفید باشد.

- مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۴؛ سال ۱۰، شماره ۵: ۵۴۸-۵۵۴.

* استادیار - گروه بینایی سنجی - دانشگاه علوم پزشکی ایران (e-mail: jafarzadehpur@iums.ac.ir)
تهران - میرداماد - میدان محسنی - خیابان شهید شاه نظری - دانشکده علوم توانبخشی - گروه بینایی سنجی
تاریخ دریافت مقاله: ۱۱ مهر ۱۳۸۳
تاریخ تایید مقاله: ۱۱ اردیبهشت ۱۳۸۳

مقدمه

کاذب) براساس یافته‌های زمان تاخیر و دامنه سیگنال، به نظر می‌رسد که باید تمهیداتی اندیشید تا میزان حساسیت و دقت این آزمون را افزایش داد. بنابراین، بهره‌گیری از شاخص‌های دیگری علاوه بر شاخص‌های زمان تاخیر و دامنه برای افزایش حساسیت و دقت این آزمون ضروری به نظر می‌رسد. با استفاده از اطلاعات مربوط به پاتوفیزیولوژی بیماری و نیز مبانی ارزیابی سیگنال‌های بیولوژیک^{۲۶} روش دیگری در ارزیابی بیماران مشکوک به MS را می‌توان در نظر گرفت. در این روش، سیگنال‌های VEP را می‌توان علاوه بر ارزیابی در حوزه زمان، در حوزه بسامد نیز مورد ارزیابی قرار داد تا بدین‌وسیله شاخص‌های بیش‌تری برای ارزیابی دقیق‌تر سیگنال VEP استخراج گردند.

پژوهش روش

در این مطالعه از بین افراد مشکوک به MS که جهت بررسی VEP مراجعه نموده بودند؛ ۱۱ نفر که همگی مونث بودند، با شرایط خاص انتخاب شدند. این شرایط عبارت بودند از عدم احراز تشخیص بیماری MS، طبیعی بودن دستگاه بینایی براساس معاینات بینایی و چشمی معمول، بهترین دید اصلاح‌شده ۲۰/۲۰ و عدم اختلال دید رنگ براساس آزمایش ایشی‌هارا. این افراد از سوی متخصصان مغز و اعصاب جهت آزمون VEP معرفی شده بودند.

آزمون VEP توسط دستگاه Micromed™ به صورت تک‌چشمی برای هر چشم انجام شد. محرک‌های بینایی، صفحات شطرنجی با کنتراست ۱۰۰ درصد و با بسامد فضایی ۵ cpd در نظر گرفته شدند (cpd: cycle per degree). الکتروگذارای براساس استاندارد ۲۰-۱۰ انجام شد. امپدانس سطحی الکترودها کم‌تر از ۲ کیلوهم و بسامد زمانی تحریک ۱/۲ هرتز در نظر گرفته شد. سیگنال نهایی از میانگین‌گیری صد سیگنال به دست آمد.

بیماری اسکروز مولتی‌پل (MS) یکی از بیماری‌های دستگاه اعصاب مرکزی است که ماده سفید مغز را درگیر می‌نماید. دمی‌لینیزه شدن ماده سفید مغز، باعث ایجاد اختلالات و عوارضی در دستگاه اعصاب مرکزی خواهد شد. در مراحل اولیه بیماری، بهبود و عود بیماری به شکل‌های گوناگونی دیده می‌شود. اختلال‌های کانونی نورولوژیک و علائمی مانند ضعف حرکتی، اختلال بینایی، پارستزی و ... ممکن است دیده شوند. مهم‌ترین اثرات پاتوفیزیولوژیک دمی‌لینیزه شدن اعصاب عبارتند از کاهش سرعت انتقال پیام عصبی، توقف انتقال پیام عصبی و افزایش زمان تحریک‌ناپذیری^۲.

متاسفانه تشخیص زودهنگام MS به سادگی میسر نیست^{۳و۴} و روش‌های متعددی برای ارزیابی این اختلال وجود دارند^{۵-۷}. تصویربرداری با تشدید مغناطیسی (MRI)، CT-اسکن، حساسیت کنتراست بینایی، دید رنگ، الکترورتینوگرافی (ERG) و پتانسیل برانگیخته بینایی (VEP)، روش‌های غیرتهاجمی مورد استفاده جهت تشخیص این بیماری هستند^{۸-۱۴}.

VEP، یکی از مهم‌ترین روش‌های ارزیابی MS می‌باشد^{۱۵}. روش‌های مختلف ثبت VEP برای ارزیابی این اختلال مطرح شده‌اند^{۱۶-۲۰}. برای هر یک از این روش‌ها، محاسن و معایبی در نظر گرفته می‌شود اما به‌رغم استفاده گسترده از VEP، برخی از پژوهشگران معتقدند که دامنه و زمان تاخیر سیگنال VEP، در افراد مشکوک به MS و یا حتی در برخی از مبتلایان به این بیماری، نتایج غیرطبیعی را نشان نمی‌دهند^{۲۱-۲۴}. با توجه به این که حتی در یک فرد طبیعی نیز ممکن است شاخص‌های زمانی سیگنال VEP، یعنی زمان تاخیر و دامنه آن، بدون وجود هرگونه اختلال در دستگاه بینایی، دستخوش تغییراتی شود؛ بنابراین احتمال وجود نتایج کاذب در VEP همواره مطرح خواهد بود^{۲۵}. با توجه به احتمال ثبت نتایج غیرطبیعی از افراد طبیعی (مثبت کاذب) و نیز ثبت نتایج طبیعی از افراد بیمار (منفی

محرز شده بود. زمان رسیدن به تشخیص نهایی MS بین ۲٫۵ تا ۸ ماه پس از مراجعه اولیه بیماران بود. جدول (۱)، یافته‌های مربوط به زمان تاخیر P₁₀₀ و دامنه P₁₀₀ را در دو گروه مشکوک به MS و سالم در حوزه زمان نشان می‌دهد. یافته‌های به دست آمده در حوزه زمان در دو گروه، به لحاظ آماری یکسان بودند.

جدول ۱- زمان تاخیر P₁₀₀ و دامنه P₁₀₀ به تفکیک گروه‌ها

مولفه‌ها	مشکوک به MS	افراد سالم	دامنه P ₁₀₀ (میلی ثانیه)	مشکوک به MS	افراد سالم	دامنه P ₁₀₀ (میکروولت)
شاخص‌ها	مشکوک به MS	افراد سالم	۱۰۲٫۷	مشکوک به MS	افراد سالم	۱٫۵
میانگین	۱۰۲٫۷	۱۰۲٫۷	۱٫۵	۱٫۸		
انحراف معیار	۴٫۳	۵٫۱	۰٫۵	۰٫۵		
دامنه	۹۷-۱۱۰	۹۸-۱۱۰	۰٫۹-۲٫۵	۰٫۸-۲٫۳		

MS: multiple sclerosis

یافته‌های مربوط به بسامد F_{mod} و تعداد قله‌های سیگنال در طیف توان سیگنال در حوزه بسامدی در جدول (۲) ارائه شده‌اند. میانگین و انحراف معیار بسامد F_{mod} در افراد سالم به طور معنی‌داری از افراد مشکوک به MS بیشتر بود (P<۰٫۰۰۱). هم‌چنین میانگین و انحراف معیار تعداد قله‌های طیف توان سیگنال VEP در حوزه بسامدی در گروه مشکوک به MS به طور معنی‌داری از گروه سالم بیشتر بود (P<۰٫۰۰۱). آزمون Wilcoxon نشان داد که میانه F_{mod} گروه سالم (۸) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه مشکوک به MS (۴) است و میانه تعداد قله‌ها در طیف توان، در گروه مشکوک به MS (۴) بیشتر از گروه سالم (۱) می‌باشد (P<۰٫۰۰۱). مقایسه F_{mod} بین دو گروه را در نمودار (۱) ملاحظه می‌کنید.

جدول ۲- یافته‌های بسامدی F_{mod} و تعداد قله‌های طیف توان

سیگنال VEP به تفکیک گروه‌ها

مولفه‌ها	مشکوک به MS	افراد سالم	بسامد F _{mod} (هرتز)	تعداد قله‌های طیف توان	مشکوک به MS	افراد سالم
شاخص‌ها	مشکوک به MS	افراد سالم	مشکوک به MS	افراد سالم	مشکوک به MS	افراد سالم
میانگین	۴٫۱	۷٫۹	۳٫۸	۱٫۵		
انحراف معیار	۱٫۴	۲٫۸	۰٫۹	۰٫۳		
دامنه	۳-۸	۴-۱۲	۲-۵	۱-۳		

MS: multiple sclerosis

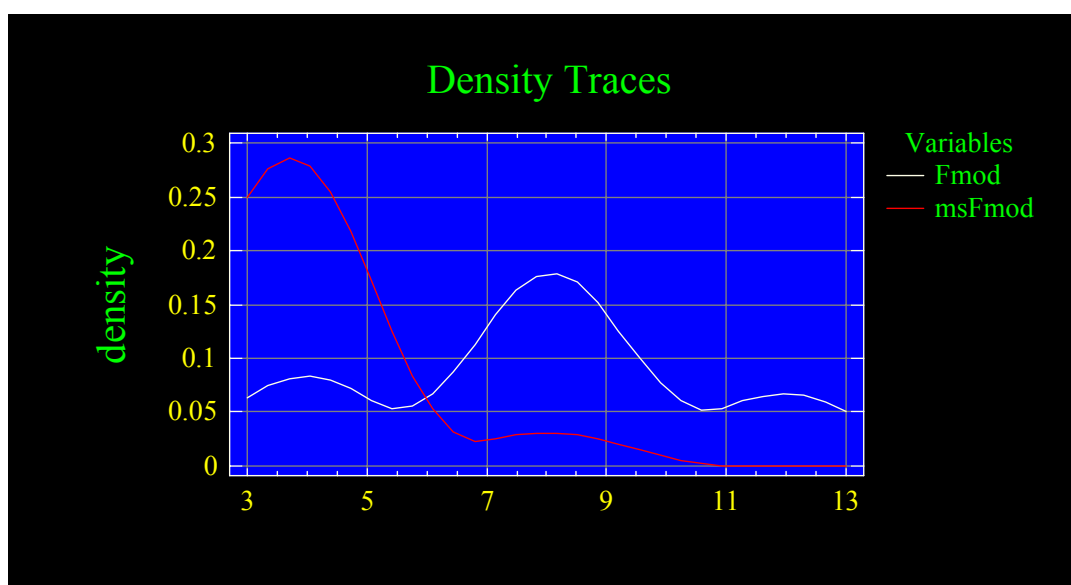
پس از ثبت سیگنال در حوزه زمان، مولفه‌های زمان تاخیر P₁₀₀ و دامنه متناظر با آن استخراج و ثبت گردید. پس از ارزیابی سیگنال در حوزه زمان، سیگنال مورد نظر در حوزه بسامد مورد ارزیابی قرار گرفت. در حوزه بسامد با بهره‌گیری از روش (Fast Fourier Transform) FFT، طیف توان سیگنال مورد بررسی قرار گرفت. در حوزه بسامد، مولفه F_{mod} به عنوان شاخص‌ترین بسامد طیف توان در نظر گرفته شد. علاوه بر این، تعداد قله‌های موجود در طیف توان، در محدوده بسامدی VEP نیز به عنوان شاخص دیگری در نظر گرفته شد. هر قله متناظر با بسامدهای خاصی در این طیف بود که مبنای انتخاب آن، قرار داشتن در محدوده بسامدی سیگنال VEP و دارا بودن دامنه‌ای بیش از یک‌دهم دامنه F_{mod} بود. با بهره‌گیری از امکانات موجود در دستگاه، مولفه‌های مذکور استخراج و ثبت شدند.

نتایج به دست آمده از این افراد در حوزه زمان و بسامد با مقادیر به دست آمده از ۲۰ فرد طبیعی در محدوده سنی مشابه مقایسه شد. افراد گروه شاهد نیز همگی مونث بودند و سابقه هیچ‌گونه بیماری عمومی و چشمی را گزارش نمی‌دادند. معاینات انجام‌شده در گروه شاهد نیز دقیقاً مشابه گروه آزمون بودند.

از افراد مورد بررسی خواسته شد که به مدت یک سال، هر ماه جهت بررسی وضعیت بینایی و چشمی خود مراجعه نمایند. کلیه معاینات بعدی به طور رایگان انجام می‌شدند. براساس یافته‌های بالینی و تصاویر MRI، تشخیص بیماری MS گذاشته می‌شد و این افراد تحت درمان‌های مقتضی، تحت نظر متخصص مغز و اعصاب قرار می‌گرفتند.

یافته‌ها

محدوده سنی بیماران مشکوک به MS بین ۲۴ تا ۳۳ سال بود. چهار نفر از افراد گروه بیمار، تصاویر و گزارش MRI را در زمان انجام آزمون VEP به همراه داشتند که در ۳ نفر، تابلوی بالینی مشخصی از بیماری را مطرح نمی‌کرد و در فرد چهارم نیز کاملاً طبیعی گزارش شده بود. تنها ۸ نفر از ۱۱ بیمار اولیه، جهت پی‌گیری‌های بعدی مراجعه نمودند که در مراجعات بعدی، بیماری MS برای هر ۸ نفر توسط متخصص نورولوژی



نمودار ۱- مقایسه Fmod در دو گروه سالم و مشکوک به MS برحسب هرترز

نتایج این پژوهش نشان داده‌اند که بررسی سیگنال VEP در حوزه بسامد برای تشخیص احتمالی بیماری MS می‌تواند مفیدتر باشد؛ وجود تفاوت معنی‌دار در مولفه‌های حوزه بسامد موید این نتیجه‌گیری است. برای توضیح این یافته‌ها باید به فیزیولوژی دستگاه بینایی و پاتوفیزیولوژی بیماری MS توجه بیشتری نمود. براساس مطالعات برخی از دانشمندان^{۳۵-۳۷} بررسی و تحلیل پتانسیل‌های برانگیخته در حوزه بسامد، اطلاعات بیشتری در مورد عملکرد دستگاه اعصاب مرکزی در اختیار قرار می‌دهد. در واقع به نظر می‌رسد که اطلاعات بینایی در دستگاه عصبی، براساس کدهای بسامدی مورد ارزیابی قرار می‌گیرند.^{۳۶}

هنگامی که به یک جسم نگاه می‌کنیم، ایجاد ادراک‌های مختلف در مورد آن جسم، در زمان‌های مختلف به وقوع نمی‌پیوندد. در واقع محل جسم، ابعاد آن، ویژگی‌های سطح آن، رنگ و سایر ویژگی‌های آن، یکی پس از دیگری درک نمی‌شود.^{۳۶} با توجه به حوزه بسامد می‌توان تخمینی از بسامد فعالیت نورون‌ها به دست آورد. علاوه بر آن، بررسی بسامدی سیگنال، شاخصی از محل ایجاد سیگنال است زیرا بافت عصبی در هادی حجمی مغز، به صورت یک صافی کم‌گذر عمل خواهد کرد.^{۳۷} اما بررسی سیگنال در حوزه زمانی، تنها نشان‌دهنده آن

بحث

سازوکار ایجاد پتانسیل‌های برانگیخته بینایی به گونه‌ای است که سیگنال ثبت‌شده، برآیند فعالیت الکتریکی نورون‌های مختلف دستگاه بینایی را نشان می‌دهد. در واقع جمع زمانی این سیگنال‌ها در مکان ثبت توسط الکتروود فعال نسبت به الکتروود مرجع، مجموعه‌ای از تغییرات پتانسیلی را نشان می‌دهد که به عنوان پتانسیل‌های برانگیخته بینایی شناخته می‌شوند. در چنین شرایطی، درگیری و اختلال برخی نورون‌ها ممکن است تغییرات مشهودی را در پتانسیل‌های برانگیخته بینایی ایجاد نکند^{۲۴-۲۱}. بنابراین نتایج مشاهده‌شده در افراد مشکوک به بیماری MS در این مطالعه، به علت عدم گستردگی بیماری، تغییرات بارزی را در ویژگی‌های سیگنال VEP در حوزه زمان نشان نمی‌دهد. چنین یافته‌ای نتایج سایر پژوهشگران را در حوزه زمان تایید می‌نماید^{۲۳-۲۰}. به عبارت دیگر عدم مشاهده تغییراتی در سیگنال VEP در حوزه زمان، مبین عدم وجود بیماری MS نیست. به همین دلیل غالباً از روش‌های تشخیصی دیگری در کنار نتایج به دست آمده از آزمون VEP در حوزه زمان استفاده می‌شود^{۱۴-۸} تا با اطمینان بیشتری نسبت به تشخیص این بیماری دست یابند.

(neuroplasticity)^{۳۸ و ۳۹} نورون‌هایی که در شرایط طبیعی فعالیتی ندارند؛ در افراد سالم خاموش هستند ولی در زمینه اختلال عملکرد نورون‌های طبیعی، فعال می‌شوند و طبعاً طیف بسامدی جدیدی را به وجود خواهند آورد. احتمال دیگری که محتمل‌تر است و با پاتوفیزیولوژی بیماری قابل توضیح‌تر است؛ تغییراتی است که در بسامد فعالیت یاخسته‌های عصبی به علت کاهش سرعت انتقال پیام عصبی، توقف انتقال پیام عصبی و افزایش زمان تحریک‌ناپذیری^۲ ایجاد می‌گردد. بنابراین بسامدهایی در طیف توان سیگنال در حوزه بسامد مشاهده خواهد شد که در افراد سالم وجود ندارد. این در حالی است که نورون‌های سالم باقی‌مانده که تعدادشان نیز کم نیست (زیرا تغییرات معنی‌داری در زمان تاخیر و دامنه سیگنال در حوزه زمان مشاهده نمودیم)، طیف مخصوص به خود را ایجاد خواهند کرد؛ بنابراین طیف به دست آمده در افراد مشکوک، برآیند عملکرد همه این نورون‌ها خواهد بود.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های به دست آمده، به نظر می‌رسد که برای ارزیابی بیماران مشکوک به MS که جهت آزمون VEP معرفی می‌شوند، بهتر است علاوه بر آنالیز سیگنال ثبت‌شده طبق روال متداول که شاخص‌های زمان تاخیر و دامنه سیگنال در نظر گرفته می‌شود؛ مولفه‌های F_{mod} و تعداد قله طیف توان در حوزه بسامد نیز مورد توجه قرار گیرد. کاهش F_{mod} و افزایش تعداد قله موجود در طیف توان در حوزه بسامدی VEP، احتمال ابتلای بیمار به MS را افزایش خواهد داد.

است که پس از ارایه محرک بینایی، در محل الکتروود فعال نسبت به الکتروود مرجع، چه تغییراتی در پتانسیل الکتریکی اتفاق افتاده است. به عبارت دیگر، زمان تاخیر سیگنال VEP، منبعث از تغییرات زمانی دامنه سیگنال VEP در حوزه زمان است. در این حالت نیز با توجه به مقدار دامنه و زمان تاخیر می‌توان تخمینی از محل ایجاد پتانسیل و تعداد نورون‌های فعال شده به دست آورد اما بررسی سیگنال در هر دو حوزه زمان و بسامد می‌تواند زوایای متفاوتی را برای بررسی یک پدیده مطرح نماید.

نکته قابل تامل دیگری که باید به آن توجه کرد، پاتوفیزیولوژی بیماری است. همان‌گونه که پیش‌تر اشاره شد، مهم‌ترین اثرات پاتوفیزیولوژیک دمی‌لینیزه شدن عبارتند از کاهش سرعت انتقال پیام عصبی، توقف انتقال پیام عصبی و افزایش زمان تحریک‌ناپذیری^۲. افزایش زمان تحریک‌ناپذیری باعث کاهش بسامد تحریک عصب خواهد شد. در نتیجه انتظار می‌رود که مقدار F_{mod} به سمت بسامدهای کم‌تر جابه‌جا شود. مطالعه حاضر نشان داد که مقدار F_{mod} به طور معنی‌داری در افراد مشکوک به MS کاهش می‌یابد. تفاوت معنی‌دار میانه F_{mod} دو گروه سالم و مشکوک به MS، این جابه‌جایی بسامدی را به سمت بسامدهای پایین‌تر برای گروه مشکوک تایید می‌کند. یافته قابل تاملی که در این مطالعه جلب نظر می‌کند، افزایش معنی‌دار تعداد قله‌های موجود در طیف توان سیگنال در حوزه بسامد است. افزایش این قله‌ها نشان‌دهنده فعالیت نورون‌هایی است که محدوده بسامدی آن‌ها در طیف طبیعی دیده نمی‌شود. در واقع، براساس نظریه نوروپلاستیسته

منابع

- 1- Hafler DA. Multiple Sclerosis. *J Clin Invest* 2004;113:788-794.
- 2- McDonald W. Pathophysiology of conduction in central nerve fibers. In: Visual evoked potentials in man. 2nd ed Oxford: Oxford University Press; 1977:427-437.
- 3- Boiko A, Vorobeychik G, Patty D, Devon shire V, Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002;59:1006-1010.
- 4- Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, Marrosu MG, Milani N, Milanese C, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler* 2002;8:115-118.
- 5- Filippi M, Rovaris M, Rocca MA. Imaging primary progressive multiple sclerosis: the contribution of structural, metabolic, and functional MRI techniques. *Mult Scler* 2004;10(Suppl.1):S36-44.

- 6- Strupp M. Multiple sclerosis: from serum autoantibodies to MRI criteria in children. *J Neurol* 2004;251:505-507.
- 7- Hahn CD, Shroff MM, Blaser SI, Banwell BL. MRI criteria for multiple sclerosis: evaluation in a pediatric cohort. *Neurology*. 2004;62:806-808.
- 8- Zivadinov R, Bakshi R. Role of MRI in multiple sclerosis I: inflammation and lesions. *Front Biosci* 2004;9:665-683.
- 9- Jackson TL, Ong GL, Ripley LG. Orientation contrast sensitivity and chromatic contrast thresholds in multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 2004;137:283-286.
- 10- Logi F, Pellegrinetti A, Bonfiglio L, Baglini O, Siciliano G, Ludice A, et al. Effects of grating spatial orientation on visual evoked potentials and contrast sensitivity in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2001;103:97-104.
- 11- Arslan A, Ciftci E, Cetin A, Selcuk H, Demirci A. Tuberos sclerosis: ultrasound, CT and MRI features of two cases with multiple organ involvement. *Australas Radiol* 1998;42:379-382.
- 12- Bednorz-Rdychowa E. Electrophysiological studies, ERG, and VEP in the diagnosis of damage of the visual pathways in patients with multiple sclerosis. *Klin Oczna* 1986;88:417-419.
- 13- Diem R, Tschirne A, Bahr M. Decreased amplitudes in multiple sclerosis patients with normal visual acuity: a VEP study. *J Clin Neurosci* 2003;10:67-70.
- 14- Parisi V, Pierelli F, Restuccia R, Spadaro M, Parisi L, Colacino G, et al. Impaired VEP after photostress response in multiple sclerosis patients previously affected by optic neuritis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:73-79.
- 15- Gilmore RL, Kasarskis EJ, Carr WA, Norvell E. Comparative impact of paraclinical studies in establishing the diagnosis of multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;73:433-442.
- 16- Porciatti V, Sartucci F. Retinal and cortical evoked responses to chromatic contrast stimuli. Specific losses in both eyes of patients with multiple sclerosis and unilateral optic neuritis. *Brain* 1996;119:723-740.
- 17- Sandyk R. Weak electromagnetic fields increase the amplitude of the pattern reversal VEP response in patients with multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 1996;85:79-91.
- 18- Anderson T, Siden A. Multimodality evoked potentials and neurological phenomenology in patients with multiple sclerosis and potentially related conditions. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1991;31:109-117.
- 19- Martinovic Z, Ristanovic D, Jovanovic V. Some uses of visual evoked potentials in the diagnostics of neurological disorders in developmental period. *Neurologia* 1989;38:295-310.
- 20- Adachi-Usami E, Lehmann D. Luminance effects on latency and topography of average pattern evoked potentials. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1983;26:353-360.
- 21- Neima D, Regan D. Pattern visual evoked potentials and spatial vision in retrobulbar neuritis and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984;41:198-201.
- 22- Asselman P, Chadwick DW, Marsden DC. Visual evoked responses in the diagnosis and management of patients suspected of multiple sclerosis. *Brain* 1975;98:261-282.
- 23- Meienberg O, Flammer J, Ludin HP. Subclinical visual field defects in multiple sclerosis. Demonstration and quantification with automated perimetry and comparison with visually evoked potentials. *J Neurol* 1982;63:5-12.
- 24- Van Dalen JTW, Spekrijje H, Greve EI. Visual field versus visual evoked cortical potentials in multiple sclerosis patients. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1981;26:79-83.
- 25- Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed pattern evoked responses in optic neuritis in relation to visual acuity. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1973;93:315-324.
- 26- Plonsey R, Barr RC. Bioelectricity; a quantitative approach. 2nd ed. New York: Plenum Press; 1991: 105-120.
- 27- Nalcaci E, Basar-Eroglu C, Stadler M. Visual evoked potential interhemispheric transfer time in different frequency bands. *Clin Neurophysiol* 1999;110:71-81.
- 28- Basar E, Basar-Eroglu C, Rahn E, Schurmann M. Sensory and cognitive components of brain resonance responses. An analysis of

- responsiveness in human and cat brain upon visual and auditory stimulation. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991;491:25-34.
- 29- McKeefry DJ, Russell MH, Murray IJ, Kulikowski JJ. Amplitude and phase variations of harmonic components in human achromatic and chromatic visual evoked potentials. *Vis Neurosci* 1996;13:639-653.
- 30- Tobimatsu S, Kurita-Tashima S, Nakayama-Hiromatsu M, Kato M. Effect of spatial frequency on transient and steady-state VEPs: stimulation with checkerboard, square-wave grating and sinusoidal grating patterns. *J Neurol Sci* 1993;118:17-24.
- 31- Carozzo S, De Carli F, Beelke M, Saturno M, Garbarino S, Martello C, et al. Factor structure of the human gamma band oscillatory response to visual (contrast) stimulation. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1669-1676.
- 32- Marrelli A, Tozzi E, Porto C, Cimini N, Aloisi P, Valenti M. Spectral analysis of visual potentials evoked by pattern-reversal checkerboard in juvenile patients with headache. *Headache* 2001;41:792-797.
- 33- Quian Quiroga R, Sakowitz OW, Basar E, Schurmann M. Wavelet transform in the analysis of the frequency composition of evoked potentials. *Brain Res Brain Res Protoc* 2001;8:16-24.
- 34- Johansson B, Jakobsson P. Fourier analysis of steady-state visual evoked potentials in subjects with normal and defective stereovision. *Doc Ophthalmol* 2000;101:233-246.
- 35- Tomoda Y, Tobimatsu S, Mitsudome A. Visual evoked potentials in school children: a comparative study of transient and steady state methods with pattern reversal and flash stimulation. *Clin Neurophysiol* 1999;110:97-102.
- 36- Arakawa K, Tobimatsu S, Kurita-Tashima S, Nakayama M, Kira JI, Kato M. Effects of stimulus orientation on spatial frequency function of the visual evoked potential. *Exp Brain Res*. 2000;131:121-125.
- 37- Mackay AM, Bradnam MS, Hamilton R. Rapid detection of threshold VEPs. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1009-1020.
- 38- Pallagrosi M. Neuroplasticity of the developing brain and child cortical visual impairment. *Ann Ist Super Sanita* 1993;29:163-165.
- 39- Rushmore RJ, Payne BR. Neuroplasticity after unilateral visual cortex damage in the newborn cat. *Behav Brain Res* 2004;153:557-565.