

Kapittel 10A: Fremkalte responsundersøkelser

Dette kapitlet omhandler fremkalte responser generelt, somatosensorisk fremkalt respons (SEP), auditiv fremkalt respons (BAEP), visuelt fremkalt respons (VEP), elektroretinografi (ERG), motorisk fremkalt respons (MEP) og endogene stimulus-fremkalte responser. Referanseverdier for de typene fremkalt respons omtales i andre kapitler av metodeboken.

Utarbeidet av prosjektgruppen for Metoder i Klinisk Nevrofysiologi 1993-1997. Revidert av Kvalitetsutvalget i Klinisk nevrofysiologi, 2004-2008, 2017 og 2020.

Sist revidert 31.10.2020

Innholdsfortegnelse

9.1 Generell informasjon om fremkalte responser	3
9.1.2 Definisjon og nomenklatur	3
9.1.3 Bruksområde	3
9.1.4 Generell registreringsmetodikk for fremkalte respons-undersøkelser.....	3
9.2 Somatosensorisk fremkalt respons (SEP)	5
9.2.1 Definisjon.....	5
9.2.2 Anatomi og fysiologi.....	5
9.2.3 Registreringsmetodikk.....	5
9.2.4 Elektrodeplassering	5
9.2.5 Stimulering	7
9.2.6 Måling av latenstider.....	7
9.2.7 Påvirkning av sedasjon	8
9.2.8 Stimulering av nociceptive fibre.....	8
9.2.9 Undersøkelse av SEP hos barn	8
9.3 Auditivt fremkalt respons (AEP og BAEP).....	9
9.3.1 Definisjon.....	9
9.3.2 Anatomi og fysiologi.....	9
9.3.3 Registreringsmetodikk.....	9
9.3.4 Stimulering	10
9.3.5 Analyse av svaret.....	11
9.3.6 Tolkning	12
9.3.7 AEP hos nyfødte	12
9.4 Visuelt fremkalt respons (VEP).....	13

9.4.1 Definisjon.....	13
9.4.2 Anatomi og fysiologi.....	13
9.4.3 Registreringsmetodikk.....	13
9.4.4 Plassering av elektroder	13
9.4.5 Stimulering rutemønster VEP	14
9.4.6 Stimulering Flash-VEP.....	15
9.4.6 Tolkning rutemønster-VEP	16
9.4.7 Tolkning av Flash-VEP	17
9.5 Elektroretinografi (ERG)	19
9.5.1 Definisjon.....	19
9.5.2 Anatomi og fysiologi.....	19
9.5.3 Registreringsmetodikk.....	20
9.5.4 Plassering av elektroder	20
9.5.5 Stimulering	21
9.5.6 Undersøkellesprosedyre	21
9.5.7 Metoden ved KNF-laboratoriet ved St.Olavs hospital.....	21
9.5.8 Analyse av svaret.....	22
9.5.8 Faktorer som påvirker ERG.....	22
9.5.9 Litteratur om ERG.....	22
9.5.10 Appendix ERG	23
9.6 Motorisk fremkalt respons.....	25
9.6.1 Definisjon.....	25
9.6.2 Forhold til anatomi og fysiologi.....	25
9.6.3 Registreringsmetodikk.....	25
9.7 Endogene stimulus-fremkalt responser, P300	27
9.7.1 Definisjon av P300 (synonym: P3).....	27
9.7.2 Anatomi og fysiologi.....	27
9.7.3 Registreringsmetodikk.....	27
9.7.4 Analyse av svaret.....	28
9.8 Arkivering og rapportering	29
9.9 Litteratur.....	30

9.1 Generell informasjon om fremkalte responser

9.1.2 Definisjon og nomenklatur

Fremkalte responsundersøkelser (evoked potentials, EP) er en gruppe diagnostiske tester som kan registrere svar fra ulike deler av nervesystemet etter stimulering av adekvate nervebaner.

Undersøkelsene tester deler av sentralnervesystemet slik som hørselsbanene, synsbanene, sensoriske og motoriske baner.

Disse testene er opprinnelig beskrevet på engelsk, og hadde derfor opprinnelig engelsk betegnelse og forkortelse. Vi har omsatt de fleste betegnelse til norsk, men en del engelske forkortninger er godt innarbeidet i våre laboratorier, og disse er derfor beholdt.

SEP	Somatosensorisk fremkalt respons	Somatosensory evoked potential
AEP	Auditivt fremkalt respons	Auditory evoked potential
BAEP	Auditivt fremkalt hjernestammerespons	Brainstem auditory evoked potential
VEP	Visuelt fremkalt respons	visually evoked potential
ERG	Elektroretinografi	
MEP	Motorisk fremkalt respons	Motor evoked potential

9.1.3 Bruksområde

Fremkalte responser benyttes både i klinisk sammenheng og i forskning. I klinisk diagnostikk benyttes undersøkelsene oftest i forbindelse med mistanke om sykdommer og skader i ulike deler av nervesystemet. Metodene kan også brukes til å teste normalfunksjoner der andre metoder ikke er tilgjengelige. Vanlige hørselstester kan f. eks. ikke gjøres hos små barn, og da kan en bruke AEP. I stedet for testing av synsstyrken kan en gjøre VEP eller ERG hos små barn med fordunklinger i lysveiene.

Noen av testene, særlig SEP, har vist seg å ha prognostisk verdi hos pasienter med cerebrale asfyksiskader. Ved hypoksisk iskemisk hjerneskade etter hjertestans er manglende N20 svar beste prediktor for manglende oppvåkning dvs. død eller persisterende vegetativ status med en spesifisitet på 100 % (Consensus on the use of clinical neurophysiology in the intensive care unit, 2009). Dette gjelder også etter innføring av terapeutisk hypotermi (temperatur ned til 33 grader). SEP kan utføres etter 24 timer. Ved nevrokirurgiske inngrep benyttes SEP og MEP under operasjoner for å lokalisere motoriske og somatosensoriske kortikale områder. Ved enkelte store sykehus gjøres for eksempel fremkalte responsundersøkelser fra ryggmargen under ryggoperasjoner for å hindre strekkskader på ryggmargsfibrene. Denne teknikken kalles intraoperativ monitorering (IOM).

9.1.4 Generell registreringsmetodikk for fremkalte respons-undersøkelser

Registreringselektroder

Ulike typer registrerings elektroder kan benyttes, enten vanlige sølvklorid EEG elektroder, eller ulike typer kommersielt tilgjengelige hud elektroder. Det er viktig at elektrodeimpedansen er så lav som mulig, helst under 4–5 kOhm.

Forurensning av støy

Støy og dårlige svar skyldes i de fleste tilfeller dårlig registrering av primærsignalene (for høy hudmotstand med dårlig forarbeid, urolig pasient, defekt registreringselektrode, dårlig jordingselektrode etc). Eksterne støykilder kan også påvirke utstyret, noe som er spesielt aktuelt på intensivavdelinger. Jo større inngangsførsterkning en kan bruke, desto bedre blir analysesvaret. Mulighet for automatisk støyforkastelse er innebygget i de fleste apparater og kan benyttes. Manuell utvelgelse kan også

benyttes f.eks. på barn hvor man registrerer mellom «skriketoktene» og tar pause under selve skrikingen.

Forsterkning

Forsterkningsgraden som anbefales er ca. 50 000, dvs. ca 20 μV /enhet. Forsterkningsgraden avhenger av hvor mye støytilblanding signalet har; jo større inngangsfosterkning som er mulig, og jo mindre støy, desto bedre blir analyse svaret.

Filtere

Filtersettingen for fremkalte responsundersøkelser er avhengig av hvilke signaler en er mest interessert i.

Summering

Antall potensialer som skal summeres (og lages gjennomsnitt av) vil avhenge av støytilblandingen. Signal/støy kvotienten forbedres etter regelen: konstanten K multiplisert med kvadratroten av antallet summeringer (n). Det skal alltid foretas summering i 2 omganger slik at reproduserbarheten kan bedømmes.

Analysetidsvindu

Analysetidsvinduet vil som regel avhenge av hvilke kortikale komponenter en er interessert i. Som praktisk regel bør analyselengden være 2–3 ganger så lang som det svaret vi er interessert i, for å fange opp mulige unormale forlengede svar.

Datainnsamling

Datainnsamlingen (samplingsfrekvens) på moderne maskiner er vanligvis så bra at en ikke trenger bekymre seg om dette. Som prinsipp bør imidlertid datainnsamlingen være så høy at bestemmelse av amplitude og latenstid blir nøyaktig innenfor et område på minimum 0.5 ms (0.1 ms i AEP). N20 toppen i SEP har for eksempel en varighet på ca 5 ms. Teoretisk skulle derfor en datainnsamling på 2 punkter per ms være tilstrekkelig (2kHz), men noe større oppløsning enn dette minimum anbefales. For AEP må minimums innsamlingsfrekvens være 10 punkter pr. ms (10kHz).

9.2 Somatosensorisk fremkalt respons (SEP)

9.2.1 Definisjon

Stimulusfremkalt responser registrert fra medulla og fra hjernebark etter stimulering av en perifer nerve eller hud.

9.2.2 Anatomi og fysiologi

Somatosensorisk fremkalt respons er en undersøkelse av innadledende lange baner i sentralnervesystemet. Ved å stimulere ulike perifere nerver kan en undersøke forskjellige deler av det perifere og sentrale nervesystemet. Når en stimulerer f. eks. n. medianus i håndleddsregionen kan svarene avledes fra ulike steder i den perifere nerven og gi opplysninger om blandet motorisk og sensorisk nerveledningshastighet i forskjellig nivå. Videre avledes ett eller flere svar fra nakken og et svar fra hodet.

Nakkesvaret er sammensatt av flere komponenter som gjerne har et navn bestående av en bokstav og et tall, f.eks. N13, P15 etc. Disse forkortelsene sier om potensialet er negativt (N) eller positivt (P) i forhold til referanseelektroden. Tallene gir den omtrentlige normale latenstida i millisekunder fra stimulus. I nakkesvaret sees som regel tre komponenter hvorav den viktigste eller selve toppen kalles N13. Dette er et synaptisk potensial som dannes i ryggmargens bakhorn.

Når impulsene kommer fram til hjernebarken dannes et komplisert svar med mange komponenter. I vanlig klinisk bruk benyttes bare det første eller de to første komponentene. Ved medianus stimulering kalles det første kortikalsvaret for N20. Dette er et postsynaptisk potensial som dannes i pyramidecellene i hjernebarken av impulsene fra periferien som kommer inn.

Tidsintervallet mellom SEP svarene fra de enkelte elektrode plasseringene benyttes for å få et mål på perifere og sentrale ledningstider. Tiden mellom SEP svarene fra pleksus til nakkesvar sier noe om ledningstida i pleksus og cervikale røtter. Tida mellom nakke og kortikalsvar, N13–N20, kalles sentral ledningstid, og sier noe om hastigheten og ledningsevnen i de afferente sensoriske baner. Ved skader her, f.eks. en lokal demyelinisering ved multippel sklerose, vil den sentrale ledningstida ofte bli betydelig forlenget. Enkelte ganger kan det også oppstå full blokkering for impulser i en eller flere afferente baner, og dette kan f.eks. sees som manglende kortikalt svar på den ene eller begge sider.

9.2.3 Registreringsmetodikk

Filter

Det anbefales et lavfrekvensfilter på ca 10 Hz og høyfrekvensfilter mellom 1–2 kHz. Cortikalsvaret tåler noe mer reduksjon av høyfrekvenssignalet, mens nakkesvarets enkeltkomponenter da vil bli mer utydelige.

Summasjon

For SEP fra nerver i overekstremitetene anbefales 300–500, og for underekstremiteter må en oftest ha i 500–1000 enkeltpotensialer til summering.

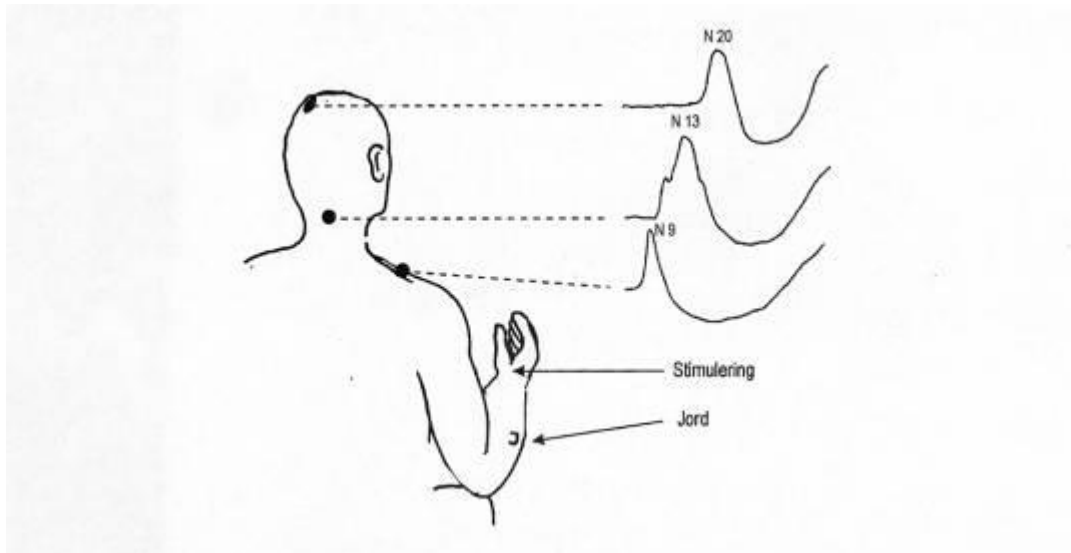
Analysetid

For vanlig rutine SEP er en analyselengde på 50–80 ms for overekstremitetene og ca. 80–100 ms for underekstremitetene tilstrekkelig.

9.2.4 Elektrode plassering

Ved SEP registrering fra overekstremitet bør det registreres med minst tre samtidige elektroder; en plassert i Erbs punkt for å registrere aktivitet i den perifere nerve, en elektrode i midtlinjen i nakken, i et

punkt midtveis mellom processus C7 og bakhodeknuten (ca C5-C6), se Figur 1. Den kortikale elektroden skal plasseres kontralateralt ca 6 cm lateralt fra midtlinjen, 2 cm bak en tenkt linje i frontalplanet mellom processus mastoidei (kalt Cc, tilsvarer C3' eller C4'). Det er viktig at de kortikale elektrodene plasseres bak sentralfuren.



Figur 1: Somatosensorisk fremkalt respons. Plassering av elektroder og registrerte potensialer ved stimulering av n. medianus i håndleddet.

Valg av referanseelektroder har betydning for hvilke svarpotensialer vi ser, men også for grad av støy/artefakter. Både International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) og American Clinical Neurophysiology Association (ACNS) har kommet med anbefalinger for elektrodeoppsett for SEP medianus. Det anbefales minst 4 ulike kanaler/avledninger. Både IFCN og ACNS anbefaler en kortikal avledning med en «non cephalic» referanse for å fange opp subkortikale fjerfelt potensialer, de viktigste P14 (fra nedre hjernestamme) og N18 (fra øvre hjernestamme og thalamus). Noen ganger kan den subkortikale N18 bølgen blandes med den kortikale N20 bølgen. Dette vil være problematisk, spesielt ved prognostisk vurdering av koma pasienter. Ved å bruke en ekstra avledning fra Cc-Ci (c = kontralateral, i = ipsilateral), vil man med sikkerhet se om N20 er tilstede. Denne avledningen vil eliminere alle subkortikale potensialer (felles for Cc og Ci) og stå igjen med kun det kortikale svaret (som bare registreres fra Cc). For nærmere detaljer vises til de to anbefalingene fra hhv ACNS (2006) og ICNS (2008).

I Norge har det vært litt ulik praksis for SEP gjennomføring. Et eksempel på oppsett som er brukt i flere år blant annet ved St.Olav og Stavanger Universitetssykehus er følgende:

1. Erb – C6
2. C6 – Fz
3. Cc – Fz
4. Cc – Ai

Oppsettet er ulikt de nevnte internasjonale anbefalinger, men fordelene er at man får mindre støy ved bruk av Ai (ipsilaterale øre/mastoid) og Fz som referanse. Ved å ha to avledninger fra kortikal elektrode får man også en ekstra kontroll på om det kortikale svaret er tilstede. N18 ses tydeligst i kanal 4 (Cc-Ai),

mens N20 svaret ses både i kanal 3 og 4. Ved manglende N20 svar vil man oftest se en nærmest flat linje i kanal 3, mens man i kanal 4 kan se et N18 svar. Er det et lavamplitudig svar i kanal 3 og kanal 4 kan det imidlertid være vanskelig å si med sikkerhet om dette er et lavamplitudig N20 svar eller et N18 svar. Har man mulighet for en ekstra kanal vil man da kunne bruke Cc-Ci for eliminere N18.

Ved SEP fra underekstremitetene skal kortikalelektroden plasseres 2 cm bak samme tenkte linje mellom begge processi mastoidei, 2 cm fra midtlinjen eller på midtlinjen (Cz'). Ved å plassere kortikalelektroden ipsilateralt (Ci) vil man ofte få en tydeligere P40 bølge (med høyere amplitude). Dette skyldes skrå orientering av generatorer for P40 i interhemisfærisk fissur.

Eksempel på oppsett (St.Olav) er følgende:

1. FOP (fossa poplitea) – Hc (kontralaterale hoftekam)
2. Th12 – Hc
3. Cz – Fz
4. Ci – Fz

Plassering av referanse elektrode er noe omdiskutert, men vi anbefaler at elektroden plasseres i pannen, Fpz eller Fz. Andre anbefaler referanse elektrode annet sted enn på skallen, f.eks. på motsatt skulder. Signalenes utseende forandres betydelig med endring av referansepunkt. Ved å bruke referanse elektrode på skallen unngår en tilblending av potensialer som lages andre steder.

9.2.5 Stimulering

Stimulering gjøres med hudelektroder som ved vanlig SEP plasseres over den aktuelle perifere nerve med katoden proksimalt (NB anodalt blokk). Stimulus bør være en kort firkantpuls med varighet 0.2 ms. Frekvens ved rutine SEP bør ikke være over ca. 5 Hz idet dette vil ha innvirkning på kortikalsvarene. Ved SEP hos små barn bør frekvensen ikke overstige 2 Hz. Stimuleringsstyrken må tilpasses individuelt og er avhengig av blant annet hudmotstand, nervens leie etc. Sensoriske fibre hos friske personer har lavere terskel enn motoriske. En vanlig regel er at stimulusstyrken skal reguleres opp til det kommer en tydelig muskelkontraksjon. Enkelte ganger er dette vanskelig blant annet hos pasienter med perifere neuropatier. I slike tilfeller kan styrken justeres til ca. 2 ganger sensorisk terskel.

Ved undersøkelsen må en være sikker på at nerven blir stimulert effektivt (supramaksimalt). Det er imidlertid viktig å unngå smerter både fra stimuleringen og fra andre kilder. Pasienter som har andre smerter kan eventuelt benytte smertestillende medikamenter. Muskelavslapping er svært viktig for å få et godt resultat, og diazepam kan gis til ansente pasienter. Hos komatøse pasienter som ligger på respirator kan det være til god hjelp å gi muskelrelaksantia.

9.2.6 Måling av latenstider

Latenstidene måles fra start av stimulering til topp av signalene, N9, N13 og N20. I de tilfeller der N13 eller N20 ikke er den dominerende topp bør en korrigere for dette for å unngå ukorrekte latenstider. Avledning fra C5 til cartilago cricothyroidea (fortil på halsen) kan bidra til korrekt identifikasjon av N13. Avledning fra kontralateral cortex til mastoid (eller kontralateral skulder) kan bidra til å identifisere N20. Spesielt bør en være oppmerksom på at frontal P22 kan framstå som «N22» i standardavledningen og bidra til feilaktig vurdering av N20 latensten.

Dermatom-SEP og sensorisk nerve-SEP har lengre latenser enn blandede nerver. SEP latensene er svært høydeavhengige. Sentral ledningstid (N13-N20) bør brukes. Perifer nevrologi influerer på SEP, og en bør vite om pasienten har dette. Latensen til Erbs punkt og fossa poplitea kan brukes i vurderingen, eventuelt kan det gjøres nevrografi i tillegg.

Også amplitudemåling benyttes i SEP. Minimums amplitude for N13 og N20 (fra basislinje) skal være ca. 1 μ V.

9.2.7 Påvirkning av sedasjon

Fordelen med SEP i forhold til EEG undersøkelse er at SEP er lite påvirket av sedasjon. I følge europeisk konsensusrapport fra 2009 er N20 svar tilstede selv ved sedasjon til isoelektrisk EEG (Guerit et al, 2009).

9.2.8 Stimulering av nociceptive fibre

Fremkalte responser kan også gjøres ved å stimulere nociceptive fibre. Dette er mye brukt i smerteforskning, og er i klinisk bruk ved en noen sentre i utlandet. Metoden er ikke i klinisk bruk i Norge i dag. Den kliniske anvendelsen av metoden er først og fremst for å påvise selektiv affeksjon av tynne nervefibre, dvs. tynnfibernevropati. De største responsene ses i midtlinjen (Cz). En benytter da ofte langt færre stimuli, og er i stor grad avhengig av EEG utstyr hvor en kan visualisere og vurdere kvaliteten på hver enkelt respons i ettertid.

9.2.9 Undersøkelse av SEP hos barn

SEP hos barn avhenger av lengdeveksten hos barnet. Aksonets lengde og diameter endres. Membranegenskapene endres, det skjer synaptogenese og myelinisering, og eventuelt tap av nevroner. Økt aksonlengde gir lengre latenser, mens den øvrige modningen i nervesystemet forkorter latensene og gir bedre definerte svaramplituder.

For større barn burde man ideelt sett hatt både alders og høyderelaterte referanseverdier. For nyfødte og spebarn er de individuelle forskjellene relativt små slik at aldersrelaterte referanseverdier er tilstrekkelig. Hos spebarn/nyfødte er derfor alder (modning av nervesystemet) den viktigste variabelen. Hos eldre barn (>5 år) blir aldersfaktoren mindre viktig, mens høydeforskjellene blir viktigere.

Søvn (ikke REM) vil gi forlengede latenser og lavere amplituder, samt endret utseende av potensialene. Barn bør derfor helst registreres i våken tilstand, og det må anmerkes på kurven om pasienten var våken eller sov under registreringen.

Hypoglykemi, hypo-/hypertermi og andre metabolske forstyrrelser kan gi store avvik i registreringene, men er lite kartlagt.

9.3 Auditivt fremkalt respons (AEP og BAEP)

9.3.1 Definisjon

Stimulusfremkalt svar fra hjernestammen og auditiv cortex etter aktivering av hørselsbanene med lydstimuli.

9.3.2 Anatomi og fysiologi

Auditivt fremkalt respons er en undersøkelse av de sentrale hørselsbanene. Hørselsbanene går gjennom hjernestammen til colliculus inferior, videre til thalamus og hjernebarken. Det er vanligst å undersøke hjernestammedelen av hørselsbanene fra høreorganet (cochlea) til øvre del av hjernestammen (colliculus inferior). Undersøkelsen kalles da BAEP (brainstem auditory evoked potential). Det er imidlertid mulig å følge hørselsimpulsene helt opp til hjernebarken. De viktigste kortikale AEP bølgene er N1 (etter ca 100 ms) og P2 (etter ca 200 ms).

BAEP svaret består av et titalls ulike komponenter hvorav de fem første, som har benevnningen I-V, er dannet i ulike hjernestamme avsnitt. Komponent I er dannet i 8. hjernenerve. Komponent II dannes i proksimale del av hørenerven og nn. cochlearis. Komponent III er dannet i de lavere avsnitt av hjernestammen ved oliva superior og av impulsovergangen fra ipsilateral til kontralateral side. De senere komponentene (IV, V) dannes i de høyere deler av hjernestammen, blant annet i lemniscus lateralis. Komponent V representerer antakelig aktiviteten i colliculus inferior, men det knytter seg usikkerhet til eksakt lokalisering av de enkelte BAEP komponentene og sidelokalisering av V-bølgen. Selv om hvert øre testes for seg, går impulsen oppover i hjernestammen på begge sider.

BAEP brukes også under betegnelsen ERA (evoked respons audiometri) som en objektiv hørselsundersøkelse av barn, psykisk utviklingshemmete og pasienter som ikke er i stand til å samarbeide ved vanlig audiometri. Undersøkelsen kan også gjøres på barn som er sedert eller i narkose. BAEP (ERA) svaret påvirkes lite av medikamenter.

BAEP blir tidlig unormalt ved svulster på hørselsnerven (acustikusnevrinom), og ulike komponenter i svaret kan falle ut ved skader eller sykdommer i ulike avsnitt av hjernestammen, ved f. eks. infarkt, tumor og multippel sclerose plaque. Svaret påvirkes også av visse typer nedsatt hørsel (mekanisk hørselstap) med en høyreforskyvning; dvs. at alle komponenter forskyves mot høyre med lengre latenstider. Ved stor hørselsreduksjon på grunn av ledningsforstyrrelser eller dysfunksjon i cochlea har prøven mindre verdi.

9.3.3 Registreringsmetodikk

Filtere

Filtersettingen er viktig ved BAEP idet signalets morfologi vil endres ganske mye ved forskjellig filtrering. For hjernestamme potensialer anbefales som rutine en nedre lavfrekvensgrense på 100–200 Hz og en øvre høyfrekvensgrense på 2–3 kHz. Forsterkningen bør være 10 μ V/enhet, og en bør bruke automatisk støy forkastnings funksjon om denne finnes i apparatet. Signalene presenteres vanligvis slik at potensialene I, III og V går opp (negativitet opp).

For cortical AEP brukes samme filter som VEP f.eks. mellom 1–5 Hz og 200–500 Hz.

Summasjon

For BAEP med sine svært små amplituder anbefales at minst 1500-2000 enkelt svar summeres.

Analysetid

Analysetiden (tiden fra stimulus til registrering av respons) for rutineundersøkelser er vanligvis 10 ms. Hos spebarn anbefales lenger analysetid (20 ms). For cortical AEP benyttes 400–500 ms analysetid

Elektrodeplassingering

Aktiv BAEP elektrode plasseres på ipsilateral øreflipp eller mastoid og referanse på vertex (Cz). Hvis det brukes et tokanalssystem registreres også fra kontralateralt øre til Cz. Både vertex-elektroden og øre- (mastoid) elektroden er «aktive». Elektroden på ipsilateral øreflipp (mastoid) registrerer i hovedsak bølge I (og II), mens de øvrige bølgene (II–VII) i hovedsak registreres fra vertex elektroden.

Hørebarken blir aktivert bilateralt også etter ensidig stimulering. For AEP brukes vanligvis avledning fra Cz til A1+A2/2 (gjennomsnitt), eller C4-A2 og C3-A1.

9.3.4 Stimulering

Vanligvis brukes standardiserte klikk med en dominerende frekvens på omkring 10 Hz. Ulike høretelefoner og klikkparametre har ganske stor effekt på selve BAEP svarets utseende, og bør testes før det lages et rutineoppsett for pasientene.

Stimuluspolaritet

Rarefaction (R) klikk (luftfortynningsmetoden; membranen i høretelefonen går fra øret og trommehinnen trekkes utover i øregangen) anbefales som rutine. Amplituden på bølge I blir ofte større med rarefaction klikk, og er derfor den polariteten som oftest brukes. Rarefaction klikk er også en mer fysiologisk måte å stimulere på fordi sansecellene i cochleas basilmembran aktiveres tidligst og mest synkront etter undertrykkstimulus.

Condensation (C) klikk (luftfortetningsmetoden; membranen i høretelefonen går mot øret ved første lydbølge og trommehinnen skyves inn mot mellomøret) kan også brukes som standard. Det er ikke holdepunkter for at den ene metoden er bedre enn den andre. Condensation klikk bør brukes dersom bølgene blir utydelige ved rarefaction klikk.

Kombinasjonen av alternerende rarefaction og condensation klikk anbefales ikke som rutineundersøkelse. Dette skyldes at de to stimuleringsmåtene aktiverer hørselscellene i cochlea til ulik tid slik at latenstidene til de enkelte BAEP komponentene blir litt forskjellig. Alternerende klikk kan være nyttig til å skille I-bølgen fra cochleære mikrofonipotensialer og stimulusartefakter fra hodetelefonen.

Stimulusintensitet

Stimulusintensitet er oppgitt relativt til normal høreterskel og sensitivitetsterskel, som begge er fysiologiske mål på lyd og oppfattes som likeverdige. Stimulusintensiteten/klikkstyrken bør ligge 65–70 dB over høreterskelen for klikkene. I tvilstilfelle bør det gjøres en enkelt rentoneaudiometri før undersøkelsen. Dersom bølgene ikke fremtrer tydelig kan det være til hjelp enten å minske eller øke intensiteten med for eksempel 10 dB.

I enkelte tilfeller kan det være av verdi å gjøre tilleggsundersøkelse med C-klikk, og redusere klikkstyrken med 5–10 dB som vil kunne fremheve bølge I, III og V hos noen pasienter.

Et minimum på ca. 1500–2000 stimuli bør brukes til hvert øre, og undersøkelsen må gjøres to ganger for å sikre god reproduserbarhet. Klikkfrekvens er som tidligere nevnt, vanligvis 10 Hz.

For kortikal AEP brukes oftest korte toner (pip) mellom 1 og 3 kHz.

9.3.5 Analyse av svaret

Identifikasjon av bølge

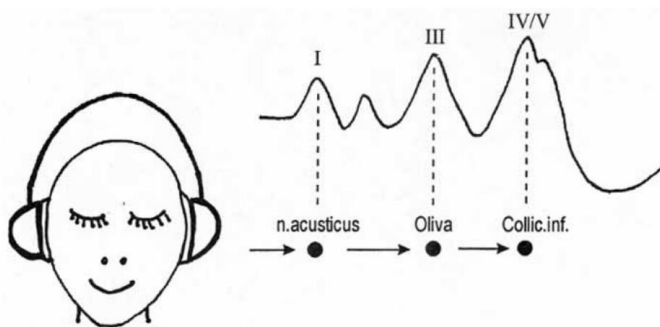
Det kan ofte sees subkomponenter, oscillasjoner, foran I bølgen. Dette er oftest cochleære mikrofonipotensialer, som ikke må mistolkes som I bølgen. Oscillasjonene går bort ved alternerende klikk.

Både I, II og III bølgene kan bestå av to (sub)komponenter. Bølge IV kan mangle hos normalpersoner. Dersom IV-V bølgen flyter sammen ved registrering fra samme side som blir stimulert, en normalvariant, vil de ofte kunne sees separat ved avledning fra det kontralaterale øre. IV-V kompleksets utseende har mange normale variasjoner og er blant annet avhengig av filtersetting, klikkstyrke og klikkfase.

Måling av latenser

Latenstider til BAEP I, III og V måles og angis, se figur 14. I tillegg skal det angis latenstider mellom toppene I-III, III-V og I-V. I-V latens og III-V latens er mest brukt. Dersom I bølgen ikke er identifiserbar brukes latenstiden til bølge V i bedømmelsen. III bølgen kan noen ganger være diffus med uklar topp, og III-V latensten blir da noe usikker.

Ved standardisert metodikk er det liten interindividuell variasjon.



Figur 2: Auditivt fremkalt respons. Registrerte potensialer ved stimulering av et øre hos en normalperson. Amplitude måles til høyeste topp (som er den markerte bølge IV i dette eksemplet). Latenstiden måles alltid til bølge V.

Amplituder

Det anbefales å bedømme amplitudene til bølge I (til etterfølgende bunnpunkt I_n) og bølge IV-V (den høyest toppen). IV eller V måles til etterfølgende bunnpunkt, V_n. Amplituder av BAEP potensialer bør angis både i absolutte mål (µV) og som amplituderatio V/ I. Det tradisjonelle amplitudemålet er IV-V/I ratio. De fleste angir en nedre normalgrense på 0.5. I referansemateriale fra Universitetssykehuset i Trondheim var nedre normalgrense ca 0.4 for rarefaction klikk (T. Sand 1991). Øvre normalgrense benyttes ikke ofte. Amplituderatioen blir svært høy dersom I bølgen er lavamplitudig. Det er også publisert nedre normalgrenser for bølgenes amplituder (se tabell 14A).

Andre ratioer har vært foreslått, f.eks. vil "shape ratio" SR IV-V angi forhold mellom IV-V bølgens amplitude og varighet (nærmere forklart under tabeller i kapittel om referanseverdier for auditiv

fremkalt respons). Den kan være nyttig for å kvantitere graden av desynkronisering i forbindelse med demyelinisering i pontine hørebaner.

9.3.6 Tolkning

Tolkningen kan være vanskelig og krever en grundig teoretisk forståelse og praktisk erfaring. Manglende I-bølge kan skyldes skade i mellomøre eller patologi i ytre øregang (otoskopi av pasienten).

Hos nyfødte kan øregangen falle sammen dersom hodetelefonen klemmer på ørebrusken. Dysfunksjoner i ytre øregang/mellomøret medfører både en økning av I-latensen og en økning av I-V latensen på grunn av mindre effektiv stimulus ved basilarmembranen.

Hos voksne er det vanligere at cochleære dysfunksjoner (presbyakusis, støyskade) medfører amplitudereduksjon og/eller latensøkning for I-bølgen. Høyfrekvente høretap påvirker ofte V-latensen i mindre grad enn I-latensen, slik at I-V differansen kan bli lavere enn forventet. Lavfrekvente høretap (Menier) påvirker AEP i liten grad.

Dysfunksjoner i nervus cochlearis kan gi varierende grad av avvik, avhengig av graden av aksonal skade, grad av demyelinisering og delvis om det er proksimal eller distal lesjon. I-bølgen kan få økt latens og/eller lav amplitude. I-III (I-V) latensen kan bli økt.

Pontine dysfunksjoner som affiserer hørebanene på en eller begge sider kan gi varierende grad av patologi i bølge III, IV og V. Forandringene er uspesifikke, og en kan ikke skille mellom demyelinisering, tumor eller vaskulære lesjoner. Ipsilaterale lesjoner tenderer til å gi større avvik enn kontralaterale lesjoner. Pontine oppadstigende hørebaner er både kryssete og ukryssete.

Det typiske unormale funn er et lavamplitudig, breddeøkt (desynkronisert) IV-V kompleks, også med økt latenstid til bølge V (økt I-V latens, eventuelt økt III-V latens). Rostrale pontine lesjoner affiserer IV-V komplekset mens caudale pontine lesjoner også medfører lavamplitudig bølge III (eventuelt med økt latenstid). IV-V kompleksets utseende (grad av desynkronisering) kan kvantiteres.

Bilateralt bortfall av bølge III, IV og V med bevart bølge I (og eventuelt II) er forbundet med dårlig prognose hos komatøse. Dersom alle bølgene er borte (etter hodeskade) kan det skyldes en perifer skade på n. cochlearis. Dette mønsteret har derfor litt mer usikker prognostisk verdi.

AEP-latensene er lengre hos menn enn hos kvinner. Bruk av kjønns spesifikke referansegrenser kan derfor medføre en mer sensitiv diagnostikk.

For kortikal AEP måles latens til bølge N1 og P2 og amplitude N1–P2.

9.3.7 AEP hos nyfødte

Nyfødte har stor variasjon i AEP, ofte med lave amplituder og lange latenstider på grunn av variabel myeliniseringsgrad. Barn får latenstider som ligner voksne verdier fra 1-2 års alder. Store barn har generelt høyere amplituder enn voksne.

9.4 Visuelt fremkalt respons (VEP)

9.4.1 Definisjon

Stimulusfremkalt respons etter aktivering av n. opticus enten ved lys eller ulike typer mønsterstimulering.

9.4.2 Anatomi og fysiologi

Visuelt fremkalt respons er en undersøkelse av synsbanene med lys- eller rutemønsterstimulering. Impulsene fra netthinnen går gjennom n. opticus til synsbarken og danner her en stimulus fremkalt respons.

Synsnerven inneholder ca. 1 million nervefibre, de fleste er tynne myeliniserte eller umyeliniserte. Ledningshastigheten i fibrene ligger omkring 6–15 m/s. Fibrene er topografisk organisert, dvs. at fibrene fra bestemte deler av netthinnen går i en spesiell del av nerven. De fibrene som kommer fra fovea sentralis er tynneste og har lavest ledningshastighet. Dette er årsaken til at rutemønsterstimulering med små ruter (som vi ser med fovea) gir et VEP-svar med lenger latenstid enn større ruter, som også aktiverer perifere deler av netthinnen.

Rutemønster-VEP er karakterisert av en initial negativ komponent (N70 eller N75), etterfulgt av en større positiv komponent (P100) og deretter en negativ komponent (N145). Basert på MEG-studier antar man at N70 og P100 stammer fra area striata (V1), mens N145 stammer fra ekstrastriatale synsområder. Flash-VEP generes av et lysglimt som stimulerer hele retina og derfor også et større område av hjernen.

Ved å forandre på stimulusparametene (f. eks. halvfelts-stimuleringer) er det ofte mulig å differensiere mellom lesjoner i ulike deler av synsbanen. Ved skader foran chiasma sees VEP abnormitet ved stimulering av bare ett øye. Ved skader på de kryssende baner i chiasma ses VEP abnormitet ved stimulering av temporale synsfelt på begge øyne. Ved skader på den ene siden bak selve synskrysningen ses VEP abnormitet ved stimulering av ett synsfelt på begge øyne. Dette er av diagnostisk interesse, men kan være vanskelig å finne ut av hvis det er uttalte eller multiple skader. Ved skader i selve netthinnen som sparer synsnerven kan VEP svaret være temmelig normalt.

9.4.3 Registreringsmetodikk

Filtre

Ved VEP, som er et lavfrekvenssvar, anbefales et lavfrekvensfilter på ≤ 1 Hz og høyfrekvensfilter ≥ 100 Hz.

Summering

Det anbefales at ca. 200–250 enkelt svar summeres og gjentas.

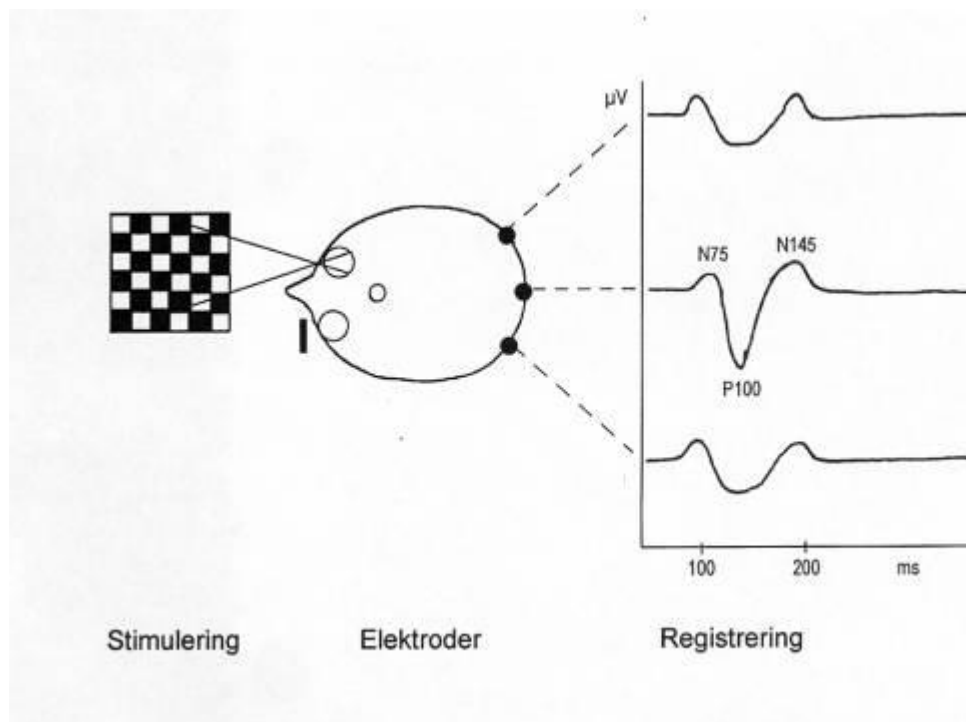
Analysetid

En analyselengde på ca. 300 ms er tilstrekkelig (bortsett fra hos helt små barn som har VEP-svar med lang latenstid).

9.4.4 Plassering av elektroder

Siden midtlinjesvaret i VEP er en sum av svarene fra hver sides visuelle cortex, bør det alltid registreres med minst tre, helst fem elektroder, se Figur 3. Ved topografisk diagnostikk (prechiasmale, chiasmale og postchiasmale lesjoner) med halvfelts-stimulering er minst tre elektroder helt nødvendig. Den ene elektroden skal plasseres i midtlinjen ca. 4–5 cm over bakhodeknuten, de andre elektrodene med 5 cm avstand lateralt på hver side for denne. VEP svarene varierer betydelig med elektrodeplassering. Siden forholdet mellom skalle og underliggende cortex ikke er lik hos alle pasienter bør en ved unormal

morfologi på VEP svarene (f.eks. invertering av N70 og P100) prøve å flytte midtlinje-elektroden litt opp eller ned. Referansen plasseres på Fz.



Figur 3: Visuelt fremkalt respons. Plassering av aktive elektroder (●) og referanse (○), og de registrerte potensialer.

9.4.5 Stimulering rutemønster VEP

Stimulering kan enten skje ved lysglimt (flash) eller ved bruk av såkalt rutemønster.

Rutemønster-VEP forutsetter at pasienten har så god netthinnefunksjon at vedkommende kan se noe av mønsteret og fiksere blikket i en periode på ca. 2 x 5 minutter og ellers er kooperabel. Pasienten må holde blikkretningen konstant mot skjermen under opptaket og konsentrere seg om undersøkelsen. Kontroll med videokamera på vegg kan bedre kvaliteten. Det er vesentlig for kvaliteten på undersøkelsen å ha en våken, avslappet pasient og et godt samarbeid i en rolig atmosfære. Det kan være slitsomt å fiksere blikket på det elektroniske symbolet midt på skjermen. Ta gjerne hyppige pauser (stopp oppsamlingen, be pasienten slappe av og lukke øynene en liten stund). Noen grad av VEP-amplitude reduksjon (adaptasjon/habituering) er normalt i løpet av undersøkelsen. Dette må skilles fra amplitudereduksjon pga. trøtthet og fikseringsproblemer. For å unngå sistnevnte må undersøkeren kommunisere aktivt med pasienten under undersøkelsen. Ved rutemønster-VEP undersøkes høyre og venstre øye hver for seg, og det anbefales at undersøkelsen gjentas for hvert øye (run1 og run2) for å bedømme reproducerbarhet.

Ved rutemønsterstimulering må stimulusparameterne variere minst mulig. Dette gjelder kontrast, belysning i rommet, lysstyrke på skjermen, rutestørrelse og synsfelt (skjermstørrelse og avstand fra skjerm), og stimuleringsfrekvens. Stimuleringsfeltet bør være ca. 15 grader. Noen ganger benyttes tre ulike rutestørrelser på henholdsvis 15, 30 og 60 bueminutter, men normalt brukes en rutestørrelse på 30'. Som en generell regel gjelder at store rutestørrelser og stor skjerm gir mest robust svar (mindre støy, større sikkerhet ved unormale VEP-svar). Mindre rutestørrelser setter større krav til korrigert visus, tester mer de sentrale fibre fra fovea og er noe mer sensitive med henblikk på å oppdage unormal

aktivitet. Små ruter (8') gir variabel respons med et kalkulert normalområde for P100 mellom 86 og 141 ms (se tabell i kapittel om referanseverdier for VEP).

Rutestørrelsen kan beregnes ut fra følgende formel:

$$a = 2 \times \text{ATAN} (W/2D)$$

der «a» er rutestørrelsen, «W» er bredden av rutene og «D» er avstanden fra stimuleringsmønsteret (skjermen) til corena. Ca. 1 cm store ruter på 100 cm avstand vil gi en rutestørrelse på ca. 34 bueminutter.

Hva som er normal latenstid er ikke det samme for ulike rutestørrelser, i det små ruter i større grad enn store aktiverer fovea og dermed de mer langsomtledende opticusfibrene. Ved store rutestørrelser (over 35 bueminutter) påvirkes P100 latenstiden lite så lenge visus er bedre enn 5/25.

Visus må likevel alltid være best mulig korrigert. Pasienten skal ha brillene på om han vanligvis bruker briller, selv om VEP-latens i prinsippet skal relativt stabil i forhold til refraksjonsforstyrrelser som gir visus ned mot 0,2-0,1 ved store og middelsstore rutestørrelser (Bartel and Vos 1994). En enkel visustest på Snellens tavle anbefales som rutine før VEP undersøkelsen begynner. Som praktisk regel bør en være forsiktig med å tolke VEP svaret, og særlig forlengede latenstider, om pasienten ikke ser de største rutene skarpt.

Kontrast er forskjellen i luminans mellom de lyse (hvite ruter) og de mørke (svarte ruter) delene av stimuleringsmønsteret og kan beregnes ut fra følgende formel:

$$C = [(L_{\max} - L_{\min}) / (L_{\max} + L_{\min})] \times 100 \%$$

der C er kontrast i prosent og «L_{max}» og «L_{min}» er henholdsvis maksimal og minimal luminans for mønsteret.

Kontrasten på skjermen som presenterer rutemønsteret må være bedre enn 40 % (helst over 70 %), og luminansen i signalet må være mer enn 50 candela (cd/m²). Kontrastinnstillingen på TV-skjermen og lysintensiteten bør holdes stabil (f.eks. fast innstilt på maksimal verdi). Dersom kontrasten stilles lavere så vil dette påvirke VEP lite.

Rombelysning bør være noe dempet, slik at bakgrunnsbelysning ikke er mer enn 20–40 candela (cd/m²). Latenstider avhenger av stimuleringsmetoden. Billedrør-monitor er standard. Vanlig LCD skjerm kan ikke brukes fordi det tar for lang tid å skifte mønster på skjermen. Det vil ta 5-10 ms å tegne opp hvert mønster på TV-monitoren. Dette er en kilde til variasjon i normale VEP-latenser i ulike studier og ulike apparater. Det er derfor viktig at leverandøren av utstyret informerer om hvordan triggerpulsene som er knyttet til registreringsapparatet er synkronisert med monitoren.

Stimuleringsfrekvensen bør ikke overstige 3 Hz for voksne og 1 Hz for småbarn.

9.4.6 Stimulering Flash-VEP

Flash-VEP benyttes når stimulering med ruter ikke er praktisk gjennomførbart, f.eks. hos små barn/nyfødte, ved sterkt nedsatt visus (<5/50) og når det er fiksering og samarbeidsproblemer av andre årsaker (utviklingshemming, demens, nedsatt bevissthet). Undersøkelsen benyttes også når rutemønster-VEP er lavamplitudig, ikke reproduserbart eller helt utslukket. Flash-VEP er avhengig av stimuluskarakteristikk, særlig intensitet. Et intensitets-kontrollert Ganzfeld stimulus med hvitt lys og flere stimulus-frekvenser (1, 3, 6, 10, 20 Hz) bør benyttes. Alternativt kan briller med lysdioder brukes (LED goggles), og dette forutsetter egne normalverdier (Taylor og Mc Culloch 1992). Ved økende stimuleringsfrekvens (raskere enn 3 Hz) vil responsen gå over fra å være en "transient" til å bli en

sammensatt, sinus-lik bølgeform. Et slikt "steady state VEP" kan måles (amplitude) som funksjon av stimulusfrekvens og analyseres matematisk (Celesia et al 1993).

9.4.6 Tolkning rutemønster-VEP

VEP-svaret består av et titalls ulike komponenter, men bare de to første med betegnelsene N70 og P100 brukes i klinikken. Betegnelsen på enkeltkomponentene følger samme regler som for SEP med en bokstav for negativ eller positivt potensial og et tall som angir omtrentlig latenstid. Markørene settes på middelverdikurven slik at amplitudene måles på denne (reduserer variabiliteten). Det er mange normalvarianter. Unngå å legge vekt på små, raske oscillasjoner (som typisk oppstår hos ansent pasient) når markørene settes.

N70 kan mangle, da settes N70-markøren på starten av P100 (knekkpunktet). Dette er særlig viktig når vi skal bedømme om en sideforskjell i N70-latenstiden er unormal eller ikke. P50 kan også mangle, og markøren kan da settes på starten av N70. Vi benytter vanligvis ikke P50-latenstiden i klinikken.

Ved dobbeltbuklet P100 er det ofte vanskelig å sette markøren. Dersom den tidlige P100a er markert så er det sannsynligvis korrekt plassering. I litteraturen anbefales ofte å sette markøren midt i, omtrent på den negative spissen på W. Dette kan være en "tidlig N145", ofte kalt N105. Kilden for dette normale N105-P135 potensialet er mer lateralt i sekundær synskorteks. Både normalt og ved sykelige tilstander med sentralt skotom, som f.eks. glaukom, kan dette sene potensialet interferere med N70-P100 og vanskeliggjøre tolkningen.

Latens for N145 er variabel fordi denne er vanskelig å skille fra en tidligere N105 (som "forurenses" normalverdiene for N145).

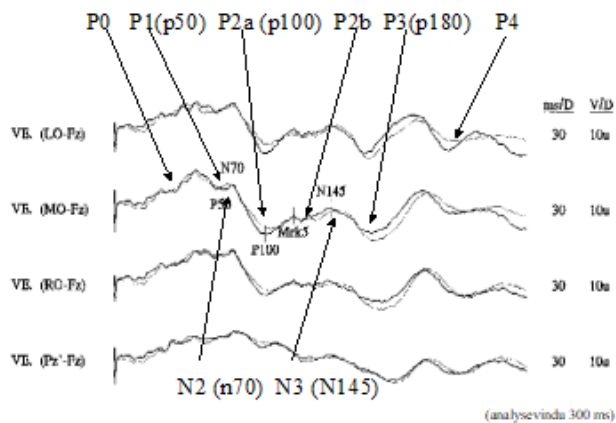
Dersom P100 er vanskelig å tolke legger vi mer vekt på N70. Ved normal N70 er det mindre sannsynlig at det er en gjennomgått optikusnevritt, men det kan allikevel være en partiell optikusdysfunksjon der endel (men ikke alle) fibre leder med normal hastighet. Bruk superposisjon for å sammenligne sidene. Responsen fra høyre/venstre hemisfære kan gi dobbeltpotensialer dersom primære synscortex har asymmetrisk anatomi. Likeledes vil respons fra synscortex over fissura calcarina interferere med den fra synscortex i nedre del.

Både halvfeltstimulering og stimulering av nedre (evt. øvre) synsfelt separat kan gi tilleggsopplysninger i tvilstilfeller.

Laterale elektroder 5 cm fra MO (RO og LO) gir tilleggsinformasjon. Både N70 og P100 kan ha forskjellig latenstid lateralt i forhold til midtlinjen. Derfor er ikke disse avledningene nyttige for direkte å avgjøre latenstiden, men de kan brukes som hjelp til å identifisere komponenter og normalvarianter.

Husk paradoks lateralisering når VEP fra laterale elektroder tolkes. I VEP-protokoll for retrochiasmal diagnostikk (halvfeltstimulering) anbefales ofte større ruter og større stimulusfelt (pasient nærmere skjerm).

9.4.7 Tolkning av Flash-VEP



Figur 4: Flash-VEP med identifikasjon av komponenter. MO er 5 cm over inion. LO og RO er 5 cm lateralt for MO (venstre og høyre). Fz brukes som referanse.

Flash-VEP gir en annen type fysiologisk informasjon enn rutemønster-VEP og er ofte normal etter optikusnevritt. Flash-VEP kan si om det er forbindelse mellom retina og visuell cortex, men sier lite om det kan være en partiell dysfunksjon eller ikke. I tillegg er det vist at flash-VEP korrelerer med synsprognose hos nyfødte. Flash-VEP har fått en meget summarisk omtale i den internasjonale standard (Celesia et al. 1993):

"FVEP have considerable variation in morphology and amplitude between subjects and they should therefore be interpreted with extreme caution. Demonstration of FVEP in patients with blindness provides evidence that some visual input reaches the cortex. It does not indicate that the visual system is intact nor that visual perception is preserved."

Klinisk nytteverdi av Flash-VEP er i standarden beskrevet som moderat, men særlig hos små barn kan undersøkelsen være nyttig. Hos barn anbefales det alltid å gjøre flash-VEP når rutemønster-VEP ikke kan måles. Vurderingen bør vektlegge om økende stimuleringsfrekvens gir tilsvarende økning i responser (Celesia et al 1993).

Responsen på enkelt-flash er kompleks med multiple komponenter og relativt stor variasjon fra person til person. Det er publisert flere forskjellige klassifikasjons-systemer. Ciganek (1961) har betegnet bølgeene med romertall fra I (N1) via IV (P2) til VII (N4). Et annet system er utviklet av Gastaut og benytter arabiske tall fra 1 (P0) via 5a (P2), 5b (N3) og 5c (P3) til 6 (N4) (Se Harding 1991). Vi foreslår å bruke et system som indikerer positivitet (P) eller negativitet (N) over occipital cortex: fra P0 til P4 (figur 18).

P2-bølgen er som regel den dominerende positive bølge med latenstid i overkant av 100 ms (vanligvis mellom 100 og 150 ms). P2 tilsvarende P100 i rutemønster-VEP. P2 kan ha to subkomponenter (P2a og P2b).

Flash-VEP komponentene kan deles inn i en primær respons (P0-N2), som påvirkes lite av søvn og medikamenter, og en sekundær respons (P2-N4) som endres under søvn/medikamentbruk/narkose. Grunnet sistnevnte påvirkning har flash-VEP under narkose begrenset nytteverdi. Den primære responsen kan framstå som "wavelets" ved optimal filtersetting, og disse dannes sannsynligvis subkortikalt (i thalamus "parvocellulær" og corpus geniculatum laterale?; Whittaker og Siegfried 1983). Kun ca 20% av befolkningen har alle bølger i den primære responsen (bølge P0-N2). Primærrespons er ikke et volumledet ERG-potensial ifølge Hardings (1991) studier. I våkenhet kan det ifølge Ciganek (1961)

sees en "rytmisk etterutladning", sannsynligvis en kortvarig (indusert?) alfa-rytme, hos noen pasienter dersom responsen måles i minst 1,5 sekunder. Ifølge en teori er 5a fopisk (fra fovea) mens 5b representerer aktivering av baner knyttet til det skotopiske systemet. Den intraindividuelle variasjonen (ca 2,5 ms) er mye mindre enn de interindividuelle variasjonen (ca 30 ms) (Harding 1991).

9.5 Elektretinografi (ERG)

9.5.1 Definisjon

Stimulusfremkalt svar fra retina etter lysstimulering.

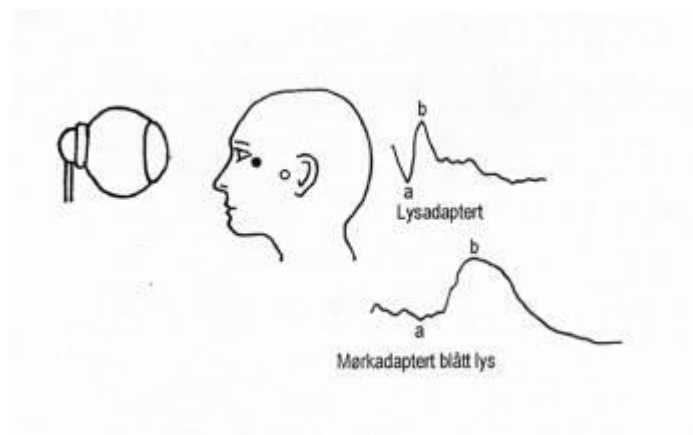
9.5.2 Anatomi og fysiologi

Elektretinografi (ERG) er en undersøkelse av funksjonen i øyets netthinne. Netthinnen er embryologisk utviklet fra sentralnervesystemet og består av celler som registrerer lys, lysreseptorer, samt en rekke ulike typer relceller som bearbeider lysinntrykkene før informasjonen sendes videre gjennom gangliecellene og synsnerven til synscortex. I netthinnen er det to ulike reseptorceller: staver (mørkesyn) og tapper (dagsyn, fargesyn). Ulike sykdommer i netthinnen og i sentralnervesystemet kan angripe forskjellige deler av netthinnen og ERG undersøkelsen gir mulighet for å differensiere mellom disse.

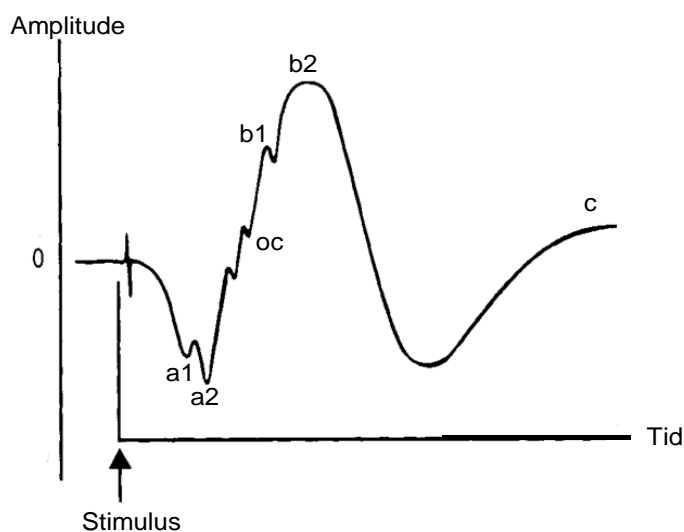
ERG gir informasjon om mørkesyn (staver; skotopisk ERG) og lysadaptert (LAD) synsevne (tapper; fotopisk ERG). For å få en ren skotopisk respons benyttes mørkeadaptasjon (MAD; 15-60 min) og svake lysglimt (blå eller hvite) med lysstyrke under tappenes terskelverdi. Ren fotopisk respons fås etter lysadaptasjon (bakgrunnslys som eliminerer stav-funksjonen) og ved flikker med rask repetisjon; 30 Hz. I tillegg kan rødt lys brukes fordi tappene (i motsetning til staver) er mest følsomme for rødt. Kraftige lysblink etter mørkeadaptasjon gir en blandet respons hvor både tapper og staver gir bidrar.

ERG svaret fra de to systemene er forskjellige, men består generelt av et sammensatt potensial som er dannet av summen av all aktivitet i netthinnen, se Figur 5. Vanligvis skilles mellom en første negativ a-bølge, og en senere stor positiv topp som kalles b-bølgen, se Figur 6. A-bølgen er cornea-negativ, men fremstilles ofte nedover i apparatur på grunn av en annen konvensjon (pluss opp) i ERG. A-bølgen dannes av fotoreseptorene. Den er svært lavamplitudig eller fraværende ved skotopisk stimulering med svakt lys. Ved sterkere lys kommer det en (sen) a2-bølge (fra staver) og en litt tidligere a1-bølge (fra tappene). B-bølgen (positiv) dannes sannsynligvis av bipolarcellene, men tidligere er det også publisert data som tydet på at de Müllerske støttecellene dannet b-bølgen. Det kan sees en tidlig "b1" (opprinnelig kalt x-bølgen), som er avhengig av tappene, og en sen b2-bølge, som er avhengig av stavene. Oscillatoriske potensialer (som kan være fra amakrinceller) sees mellom a- og b-bølgene. C-bølgen er en sen positiv respons fra pigmentepitelet som er vanskelig å registrere, og som ikke brukes i vanlig klinisk ERG.

I de seneste årene har ERG metodikken blitt utviklet videre med mulighet til fokal diagnostikk og testing også av synsnerven i øyet (fokalt ERG, rutemønster ERG). Rutemønster ERG kan registreres samtidig med VEP (f. eks. 30 bueminutter, 70 % kontrast med gull-folie elektrode i nedre conjunctivalfold).



Figur 5: Elektretinografi med lysstimulering. Plassering av aktiv (●) og referanse (○) elektroder på huden. Registrerte potensialer etter lys og mørkeadaptasjon.



Figur 6: ERG-potensialet. oc = oscillatoriske potensialer

I netthinnen og de sentrale synsbanene er det også minst to systemer med forskjellige ganglieceller og reléceller. Det ene parvocellulære (p) systemet har med detalj-syn å gjøre (lese-syn, farger etc), mens det andre magnocellulære (m) systemet håndterer romsyn (omgivelser, bevegelser, hvor i synsfeltet ting befinner seg). Det finnes flere andre systemer, bl.a. det koniocellulære (k) systemet som formidler blå-gult fargesyn. Den perifere delen av m-systemet testes med mørkeadaptert ERG. Den perifere delen av p-systemet testes med lysadaptert ERG.

9.5.3 Registreringsmetodikk

Filtere

Det anbefales at lavfrekvensfilteret ikke overstiger 10 Hz og høyfrekvensfilteret bør ikke være lavere enn 500 Hz. Optimal filtersetting er antakelig 1 Hz – 1 kHz.

Summering

Summering benyttes ved fotopisk (20 responser) og skotopisk (3–4 responser) stimulering. For mange stimuleringer kan føre til utilsiktet lysadaptasjon.

Mørkeadaptert ERG-amplitude overstiger oftest 100 μV ved cornearegistrering. Ved hudregistrering er svaret mindre og summering av flere responser er nødvendig.

Analysetid

B-bølgen kommer etter ca. 20–60 ms. En analysetid på 200 ms er derfor tilstrekkelig.

9.5.4 Plassering av elektroder

Best resultat oppnås ved bruk av elektroder som plasseres direkte på cornea (kontaktlinseelektrode, bipolar Burian-Allen eller unipolar ERG-jet) og referanse elektroden integrert i corneaelektroden eller plassert på huden bak øyet. Det er nødvendig med lokalbedøvelse av hornhinnen og dilatasjon av pupillen. Dette kan i praksis gjøres på alle pasienter ned til ca. 5–6 år. Cornearegistrering hos barn under denne alder krever som regel narkose.

En engangs fiberelektrode (DTL-elektrode), som festes i nedre conjunctivalfold, kan være et akseptabelt alternativ. ERG-amplituden reduseres da gjennomsnittlig med ca 18% og latensene med ca 5%. Fordelen er at en unngår lokalbedøvelse og at det ikke er noen risiko for cornea-avskrapning

9.5.5 Stimulering

Vanligvis benyttes korte lysglimt med ulike farger og frekvens. Ved såkalt mønster ERG benyttes rutestimulering på samme måte som ved VEP. For å differensiere mellom retinas ulike «systemer» anbefales å gjøre såkalt fopisk ERG og skotopisk ERG. Fopisk ERG tester tappene, dvs. fovea området, mens skotopisk ERG tester stavs-systemet og de perifere deler av netthinnen.

De fleste anbefaler å gjøre full-felt (Ganzfeld) stimulering, som sikrer jevn belysning av de største deler av retina. Unnlates dette blir amplituden lavere. Kalibrering av lyskilden er nødvendig. Laboratoriet må ha en ingeniør eller fysiker tilgjengelig, eller forsikre seg om at utstyrsleverandøren har tilfredsstillende kalibreringsrutine (Se appendix til slutt i dette kapitlet).

ERG svaret varierer normalt ganske mye i amplitude. Konstante registreringsprosedyrer / omgivelser er derfor viktige: lysforhold i rom, avstand fra øye til lyskilde, lysstyrke mm.

Som standardprosedyre anbefales å starte registreringen med å mørkeadaptere i minimum 10 minutter (helst 20 minutter) og deretter registrere med lysadaptert øye.

9.5.6 Undersøkelsesprosedyre

Den som utfører ERG må kjenne den internasjonale standarden (Marmor og Zrenner 1995). Denne inneholder et nødvendig minimum responser som bør følges for å kunne sammenligne resultater med andre laboratorier som anvender standarden. Standarden er oppsummert i tabell 35.

Undersøkelsen starter med mørke-adaptasjon. Etter dette stimuleres 1–3 ganger med svakt blått lys (for å få isolert stavaktivert). Som en kontroll kan registreringen avsluttes med hvite, sterke lysglimt.

Så følger lysadaptering. Ved lysadaptert (fopisk) registrering tas først et vanlig ERG med inntil 20 hvite lysglimt for hver intensitet.

Deretter gjøres flikker stimulering med hvite lysglimt som gjentas med en frekvens på 30 Hz i 1–2 sekunder. Dette gir opphav til de såkalte flikker-bølgene.

9.5.7 Metoden ved KNF-laboratoriet ved St.Olavs hospital

Metoden er basert på Kjeld Andersens prosedyre. En Grass PS22 stimulator er festet i en lokalt produsert Ganzfeldt kule med egenproduserte filtre (Tabell 29). Kommersielle systemer leveres ferdig kalibrert.

Standardparameterne er:

- Lokalbedøvelse av cornea og dilatasjon av pupillen.
- Mørkeadaptering i 20 minutter.
- Skotopisk ERG med blått lys styrke 1.
- Blandet respons først med blått, deretter med rødt lys styrke 16.
- Så følger lysadaptering (LAD) i 10 minutter.
- Deretter stimuleres med hvitt lys styrke 2, styrke 8 og sist styrke 16. I tillegg stimuleres med rødt lys styrke 16. Til sist gjøres 5 hz og 30 hz flikker med styrke 16 hvitt lys.

- Det benyttes engangs monopolar kontaktlinse-elektrode (ERG-Jet) med referanse i pannen (FZ); 1-1000 Hz filter.
- MAD: 4-6 elektroniske summeringer, LAD ca 20 summeringer per respons.
- Narkose brukes ofte på barn.

9.5.8 Analyse av svaret

ERG signalet består av flere enkeltkomponenter som dannes i ulike deler av retina. A-bølgen dannes i reseptorlaget og kommer med en maksimal topp etter ca. 11–15 ms. Den følges av et høyt positivt potensial, b-bølgen, med maksimum etter ca 20–40 ms (lysadaptert) eller 40–60 ms (mørkeadaptert). a-b amplituden er vanligvis ca 50–80 μV eller mer ved vanlig fotopisk stimulering og øker til 150–500 μV ved mørkeadaptasjon (skotopisk stimulering). Den oppstigende fase på b-bølgen avbrytes av tre små potensialer, såkalte oscillasjonspotensialer eller O-bølger som av enkelte benyttes i diagnostisk øyemed.

Ved ERG registrering varierer metoder og utstyr og man kan derfor med fordel bruke eget normalmateriale.

Latenstider i ERG (kalles ofte "implicit time" på engelsk) måles fra flash til toppunkt av henholdsvis a og b-bølgen. A-amplituden måles fra basislinje til toppunktet av a, mens b-amplituden konvensjonelt måles fra toppunkt a til toppunkt b. Amplituder og latenstider er kritisk avhengig av den lysmengden som når retina (se f.eks. Naka-Rushton ligningen i vedlegget). Derfor er det vanskelig å benytte normalmateriale fra andre laboratorier.

9.5.8 Faktorer som påvirker ERG

Det er påvist at vanlige anestesimidler (disoprofol, fentanyl, halothan, enfluran) påvirker ERG-amplituden i ingen eller liten grad. Lett økning av b-latens under narkose, ca 5 ms, er beskrevet (Raitta et al 1982).

Nyfødte har lavere ERG-amplitude og lenger latenstid. Voksne verdier nås stort sett ved ett års alder (Fulton og Hansen 1985). I en annen grundig studie ble det påvist en noe langsommere modning (voksne verdier ved ca 3 års alder). Stavresponser (svakt lys) modnes langsomt (Westall et al 1998).

Kvinner har litt høyere ERG-amplitude enn menn, men forskjellen er relativt liten i de fleste studier. Det er ikke påvist at kjønn har praktisk betydning for normalgrenser.

Myope har litt lavere ERG amplitude enn normale og hypermetrope, men dette er av usikker praktisk betydning.

Hos voksne synes det å være en reduksjon av b-amplitude og en økning av latens med alderen som er relativt moderat, iallfall fram til 40-50 års alder. Latenser endres mindre enn amplituder. A-amplituden endres mindre enn b-amplituden.

For å få mest mulig ut av ERG-diagnostikken kan en bruke matematiske modeller. Ved sykdommer i indre retina reduseres b-bølgen mens a-bølgen er intakt ("negativt ERG"), og da kan a/b ratio brukes. Naka-Rushton-ligningen er et annet litt mer komplisert eksempel (appendix), men det er vanskelig å bruke den på individuelle registreringer.

9.5.9 Litteratur om ERG

Omtalen av ERG i standard lærebøker er ofte litt for kortfattet og utilstrekkelig for å kunne etablere ERG som metode i klinisk praksis. Ett unntak er:

- Ikeda H. Clinical electroretinography I: Halliday AU. Evoked potentials in clinical testing 2nd ed Churchill Livingstone 1993.

- En fin innføring er gitt i Van Boemel GB, Ogden TE. Clinical electrophysiology I: Ryan SJ Retina 3rd ed Volume 1 Mosby 2001:317-39.

Den internasjonale standarden må benyttes som veiledning:

- Marmor MF, Zrenner E. Standards for clinical electroretinography (1994 update) Doc Ophthalmol 1995;89:199-210.

Standarden kan med fordel utvides med farger og flere intensiteter:

- Jacobi P, Miliczek K, Zrenner E. Experiences with the international standard for clinical electroretinography: normative values and clinical practice. Doc Ophthalmol 1993;85:95-114

Forøvrig bør et standardverk konsulteres f.eks:

- Heckenlively JR, Arden GB Principles and practice of clinical electrophysiology of vision. Mosby year book 1991.

Normalverdier i ulike aldre finnes bl.a. i:

- Marvin DA, Heckenlively JR, The normal electroretinogram. Doc Ophthalmol Proc series 1982;31:135-44.
- Birch and Anderson. Standardized full-field electroretinography. Normal values and their variation with age. Arch Ophthalmol 1992;110:1571.
- Fulton A, Hansen RM Electroretinography: Application to clinical studies in infants. J Ped Ophthalmol Strab 1985;22:251-5.
- Westall CA, Pantou CM, Levin AV. Time courses for maturation of electroretinogram responses from infancy to adulthood. Doc Ophthalmol. 1998-99;96:355-79.
- Weleber R. The effect of age on human cone and rod. Invest Ophthalmol Invest Sci 1981;20:392-9.
- Jacobson DM, Tetzlaff BA, Berg RL. Establishing an ERG laboratory according to an international standard. Am J EEG Technol 1996;36:47-65.

Påvirkning av narkosemidler omtales i:

- Raitta C, Karhunen U, Seppäläinen AM. Changes in the electroretinogram and VEP during general anesthesia using enflurane. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1982;218:294-6.
- Andreasson S, Tornqvist K, Ehinger B. Full-field electroretinograms during general anesthesia in normal children compared to examination with topical anesthesia. Arch Ophthalmol 1993;71:491-5.
- Wongpichedchai S et al. Effects of halothane on childrens electroretinograms Ophthalmology 1992;99:1309-12.

9.5.10 Appendix ERG

Om enheter for lysmåling

Lysintensitet (energi): enheten SI systemet er candela (cd).

Luminous flux, ϕ angis i enheten lumen (lm); lysenergi per sekund innenfor en viss vinkel. $1 \text{ cd} = 1 \text{ lm s}^{-1}$ (r er "unit solid angle in radians"; $1 \text{ cd/s} = 4\pi \text{ lm}$) [kuleoverflate er $4\pi \text{ r}^2$].

Illuminans = lux = lumen m^{-2} Denne enheten for belysning brukes f.eks. om den lysmengde per sekund som når retina; (1 troland (Td) = $1 \text{ cd}/m^2$ gjennom 1mm^2 pupilleåpning). $1\text{lu} = 10 \text{ milliphot} = 10,76 \text{ foot-candle}$.

Luminans er lysintensitet per m^2 fra en overflate ($\text{cd } m^{-2}$), brukes f.eks om bakgrunnsbelysning fra Ganzfeld-kulens indre overflate under lysadapteringen.

$1 \text{ cd}/m^2 = 3,183 \text{ milli-Lambert (mL)} = 3,43 \text{ foot-Lambert (fL)}$.

I ERG benyttes kortvarige lysglimt, ofte av meget kort (ca $50 \mu\text{s}$) varighet. Effektiv lysmengde per stimulus, luminans \times s, måles med et integrerende fotometer. Ett "standard flash" (SF) tilsvarer en lysmengde som er minst $1,5\text{-}3 \text{ cd s}/m^2$.

Sammenhengen mellom skotopisk b-bølgeamplitude og lysintensitet følger Naka-Rushton ligningen (Fulton and Rushton 1978): $V/V_{\max} = I^n / (I^n + k^n)$

- V = b-bølge amplituden
- I = stimulusintensitet (vanlig plottet som $\log Td, s$ eller \log relativ intensitet)
- k = sensitivitet (intensitet ved 50% amplitude)
- n (= 1 for friske)

9.6 Motorisk fremkalt respons

9.6.1 Definisjon

Stimulusfremkalt muskelsvar etter stimulering av hjernebark eller motoriske ventralrøtter i cervikal eller lumbalregion.

Anvendt metode er varierer, og normalverdiene bør derfor utarbeides av hver enkelt avdeling.

9.6.2 Forhold til anatomi og fysiologi

Motorisk fremkalt respons (MEP) brukes mest til undersøkelse av motoriske (efferente) baner og motoriske (ventrale) røtter i sentralnervesystemet. Ved en vanlig MEP undersøkelse stimuleres hjernebarken med magnetisk aktivering av pyramidecellene. Dette fører til aktivering av pyramidebanen og de motoriske forhorncellene i ryggmargen, og til muskelkontraksjon. Muskelkontraksjonen kan komme i ansikt, arm eller bein, alt avhengig av hvilken del av hjernebark eller pyramidebane som aktiviseres.

Ved å stimulere først i hjernebarken og så motoriske røtter i nakkeregionen, kan en beregne den sentrale ledningstida i de motoriske banene. Dette kan også beregnes ved hjelp av F-responser. Undersøkelsen er viktig ved alle typer skader og sykdommer som rammer motoriske baner. Et eksempel er multippel sklerose med demyelinisering av pyramidebanen og pareser. Ved traumatiske ryggmargsskader kan MEP sammen med SEP gi et objektivt mål på graden av ryggmargsskade.

Motorisk respons er en viktig del av den intraoperative monitoreringen ved spinal kirurgi.

9.6.3 Registreringsmetodikk

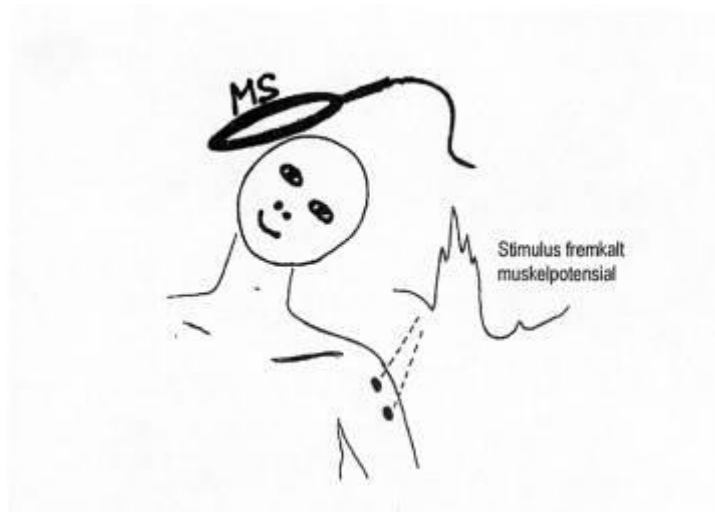
Filtere

Overflate EMG er et lavfrekvent svar og filtersetting er ikke kritisk, men det anbefales en filtersetting på ca. 2Hz – 1kHz.

Analysetid: 50–100 ms

Plassering av registrerings elektroder

MEP benyttes i praksis nesten bare for undersøkelse av det motoriske system, og stimulusfremkalt muskelsvar registreres med overflate elektroder over de muskler som aktiveres, se Figur 23.



Figur 7: Magnetstimulering av motorisk cortex (TMS) og registrering fra m. deltoideus.

Stimulering

Stimulering gis som enkelte eller repeterte sterke og plutselige magnetfeltendringer som aktiverer nerveceller eller nervefibre i cortex. Ved ny teknologi kan feltmaksimum siktes inn på foretrukket sted i korteks med millimeters nøyaktighet. Dette forutsetter tilleggsutstyr og program som kan håndtere 3-dimensjonal rekonstruksjon av pasientens hjerne MR bilde.

Ved intraoperativ monitorering benyttes transkraniell elektrisk stimulering med høyvoltage og kortvarige pulser (bipolar stimulering mellom høyre og venstre sentralregion).

Analyse av svaret

Latenstid og amplitude benyttes som svarvariable. Begge deler er sterkt varierende, og påvirkes blant annet av pasientens anspenhet og muskelaktivering. Lett muskelaktivering før stimulering gir kortere latenstider og større svaramplituder, og det anbefales derfor en voluntær muskel-aktivering på ca. 10–30 % før stimulus gis.

9.7 Endogene stimulus-fremkalte responser, P300

Slike responser kan fremkalles ved en lang rekke ulike forsøksoppsett. Metodene er hovedsakelig av interesse i forskning, men kan gi tilleggsinformasjon i enkelte kliniske sammenhenger. Metodene kan brukes i utredning av demens, men også i evaluering av hyperaktivitet, læringsvansker, autisme og schizofreni. Klinisk nytteverdi er fortsatt omdiskutert, blant annet fordi responsen lett modifiseres av uspesifikke faktorer, som for eksempel nedsatt oppmerksomhet. Forekomsten av *normale* responser hos ett individ har derfor større betydning enn manglende eller unormale responser.

Disse potensialene opptrer kun i forbindelse med mental aktivitet. Det mest anvendte potensialet er P300.

«Contingent negative variation» (CNV) er også benyttet i endel sammenhenger. CNV er en langsom negativ respons på et *varselsstimulus* (S1) som gis før et *imperativt stimulus* (S2) som krever en handling (trykk på en knapp). CNV omtales ikke nærmere her.

9.7.1 Definisjon av P300 (synonym: P3)

P300 er en langsom positiv bølge som opptrer i forbindelse med en diskriminasjonsoppgave. To ulike stimuli, ett *vanlig* og et *sjeldent* (10–20 % forekomst) gis i tilfeldig rekkefølge. Oppgaven er å respondere (telle eller trykke på en knapp) når det sjeldne stimulus opptrer. P300 er en respons på det sjeldne stimulus som kommer ca 300 ms etter stimulus. Maksimal amplitude er i midtlinjen (parietalt, sentralt). En tidlig subkomponent (P3a) kan ses frontalt.

9.7.2 Anatomi og fysiologi

P300 har trolig ingen distinkt anatomisk generator, men dannes ved aktivering av flere kortikale og subkortikale (amygdala) områder bilateralt. Nedre parietallapp og mediale temporallapp kan være av størst betydning. P300 antas å representere en kognitiv evaluering av stimulus, eller en overføring av stimulus til bevissthet.

9.7.3 Registreringsmetodikk

Lavfrekvensfilter	0.05 Hz (tidskonstant > 3s)
Høyfrekvensfilter	0.05 Hz (tidskonstant > 3s)
Summering	50–100 Hz
Analysevindu	50 (30–100), sjeldne x 2

Elektrodeplassering i 4 kanals system

- Fz – ref
- Cz – ref
- Pz – ref
- lateralt under venstre øye – lateralt over høyre øye

Referanse elektroden (ref) plasseres et relativt inaktivt sted f. eks. ved øreflipp eller neseroten (nasion).

Stimulering

- Auditiv «oddball»:
 - hyppig tone (1000 Hz): 80 %
 - sjelden tone (4000 Hz): 20 %
 - repetisjonsfrekvens: 0.5 Hz, totalt 500 stimuli x 2.

9.7.4 Analyse av svaret

Latens anses for å være den mest pålitelige, fordi den varierer mindre med oppmerksomhet enn amplituden. Latensen måles til P300 ved Cz. Amplitude måles fra basislinje til topp.

Det vil som regel ikke være indisert å utføre P300 i den klinisk nevrofysiologiske rutinen. Tolkningen krever at KNF-laboratoriet har god erfaring med metoden. Nevropsykologiske miljøer benytter også metoden. P300 kan gi tilleggsinformasjon i utredning av demens. Abnorme svar kan dog anses å ha begrenset verdi i mange andre kliniske sammenhenger, fordi uspesifikke faktorer kan svekke responsen. Disse forbehold bør fremheves i svaret.

Det er stor variasjon hos barn. Latensen faller dramatisk fra 5 til 12 års alder.

Faktorer som reduserer P300 amplituden og øker latensen er:

- nedsatt oppmerksomhet
- økt forekomst av det sjeldne stimulus
- økt alder (>30 år)
- antocholinerge medikamenter; diazepam og barbiturat

Kortikal AEP kan måles samtidig: N1 og P2 respons på det hyppige stimulus.

9.8 Arkivering og rapportering

KNF-laboratoriet bør lagre utskrift av selve signalene og svarbeskrivelse, hvis disse ikke finnes eller kan skannes inn i digital journal. Backup av prøvesvar og beskrivelse knyttet til elektronisk pasientjournal må være tilfredsstillende og følge gjeldende regelverk.

Rapportering til henvisende lege bør foregå på forståelig norsk og ikke forutsette at rekvirenten er kjent med klinisk nevrofysiologisk diagnostikk. Rapporten bør inneholde en beskrivelse av funnene og en konklusjon, samt hva denne konklusjonen kan bety rent klinisk. Det er viktig at en forsøker å svare på det legen spør om. Imidlertid bør en være forsiktig med å sette en klinisk diagnose, men en kan si noe om hvilken tilstand som er den mest sannsynlige ved det aktuelle prøvesvaret, og om svaret er forenlig med legens forslag til diagnose.

Det er noe ulik praksis med henblikk på å sende kopi av selve registreringskurven til henvisende lege. Vedlegg av registreringskurven har en viss opplærings effekt for legen og motiverer KNF-avdelingen til å lage gode og illustrerende kurver. Noen ønsker ikke å få tilsendt slike kurver. Den enkelte avdeling bør derfor selv vurdere hvor hensiktsmessig det er.

9.9 Litteratur

American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 10: Guidelines for writing clinical evoked potential reports. *J Clin Neurophysiol*. 2006 Apr;23(2):180-3.

American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 9D: Guidelines on short-latency somatosensory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol*. 2006 Apr;23(2):168-79. Erratum in: *J Clin Neurophysiol*. 2006 Aug;23(4):preceding 281.

American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 9C: Guidelines on short-latency auditory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol*. 2006 Apr;23(2):157-67. Erratum in: *J Clin Neurophysiol*. 2006 Aug;23(4):preceding 281.

American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 9B: Guidelines on visual evoked potentials. *J Clin Neurophysiol*. 2006 Apr;23(2):138-56. Erratum in: *J Clin Neurophysiol*. 2006 Aug;23(4):preceding 281.

American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 9A: Guidelines on evoked potentials. *J Clin Neurophysiol*. 2006 Apr;23(2):125-37.

American Electroencephalographic Society. Guideline eleven: guidelines for intraoperative monitoring of sensory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol*. 1994 Jan;11(1):77-87.

Aminoff M. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. Churchill Livingstone, 5th ed 2005

Bartel, P. R., & Vos, A. (1994). Induced refractive errors and pattern electroretinograms and pattern visual evoked potentials: implications for clinical assessments. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials*, 92(1), 78–81. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(94\)90009-4](https://doi.org/10.1016/0168-5597(94)90009-4)

Carr R.E., Siegel I.M. *Visual diagnostic testing. A practical guide for the clinician*. Williams & Wilkins, 1982.

Celesia GG, Bodis-Wollner I, Chatrian GE, Harding GF, Sokol S, Spekreijse H.

Recommended standards for electroretinograms and visual evoked potentials. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;87:421-36.

Celesia G Recommended standards for the electroretinogram *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;52:45-52

Celesia and Brigell Recommended standard for the ERG and VEP. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;52:53-68

Chiappa K.H. *Evoked potentials in clinical medicine*. 3. utgave
New York: Raven Press, 1999.

Ciganek L. The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1961;13:165-72.

Dustman RE, Beck EC. The effects of maturation and aging on the wave form of visually evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1969;26:2-11.

Ferriss GS, Davis GD, Dorsen MM, Hackett ER. Changes in latency and form of the photically induced average evoked response in human infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1967;22:305-12.

Goodin DS. Event-related (endogeneous) potentials. In: Aminoff MJ. *Electrodiagnosis in clinical neurology*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1986.

Gruccu G. et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. Clin Neurophysiology 2008.

Guerit et al. Consensus on the clinical use of neurophysiological tests in the intensive care unit. Clin Neurophysiology 2009.

Halliday A.M. Evoked potentials in clinical testing. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993.

Harding GFA History of visual evoked potential testing. In: Heckenlively JR, Arden GB Principles and practice of clinical electrophysiology of vision. Mosby year book 1991: 17-22.

Holmes G.L. et al, Clinical neurophysiology of Infancy, Childhood and Adolescence, 1st edition, p.182-205.

Iinuma K, Lombroso CT, Matsumiya Y. Prognostic value of visual evoked potentials (VEP) in infants with visual inattentiveness. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1997;104:165-70.

Luders H Advanced evoked potentials Kluwer Boston 1989

Magnetic stimulation of the nervous system. J Clin Neurophysiol 1991;8:66-112.

Maugiere F Evoked potentials In: Binnie C, et al Clinical neurophysiology volume 1 Elsevier 2004. p 357-614.

Marmor MF, Zrenner E. Standards for clinical electroretinography (1994 update) Doc Ophthalmol 1995;89:199-210.

Mauguire F et a Somatosensory evoked potentials. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1999;52:79-90

Mills KR Magnetic stimulation of the Human Nervous system Oxford NY 1999

Heckenlively JR, Arden GB Principles and practice of clinical electrophysiology of vision. Mosby year book 1991

Misulis KE Spehlmann's evoked potentials primer 3rd ed BH Boston 2001

Owen J , Davis H Evoked potential testing GS Orlando 1985

Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. J Clin Neurophysiol 1992;9:456-79.

Pratt H er al Short latency AEP. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1999;52: 68-78

Sand T. BAEP amplitudes. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991;78:291-6

Stanley OH, Fleming PJ, Morgan MH. Developmental wave form analysis of the neonatal flash evoked potential. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1987;68:149-52.

Støhr M. et al. Evozierte potentiale. Springer Verlag, 1992.

Taylor MJ, McCulloch DL. Visual evoked potentials in infants and children. J Clin Neurophysiol 1992;9:357-72.

Taylor MJ, Menzies R, MacMillan LJ, Whyte HE. VEPs in normal full-term and premature neonates: longitudinal versus cross-sectional data. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1987;68:20-7.

Todnem K, Sand T (redaktører) Retningslinjer for metoder i KNF del 2: Fremkalt respons Skriftserie for leger: Utdanning og kvalitetsikring, DNLF 2004

Van Boemel GB, Ogden TE. Clinical electrophysiology I: Ryan SJ Retina 3rd ed Volume 1 Mosby 2001:317-39.

Tsuneishi S, Casaer P, Fock JM, Hirano S. Establishment of normal values for flash visual evoked potentials (VEPs) in preterm infants: a longitudinal study with special reference to two components of the N1 wave. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;96:291-9.

Umezaki H, Morrell F. Developmental study of photic evoked responses in premature infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970;28:55-63

Whittaker SG, Siegfried JB. Origin of wavelets in the visual evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1983;55:91-101.