

# Kapittel 10D: Referanseverdier for visuelt fremkalt respons

Dette kapitlet inneholder referanseverdier for visuelt fremkalt respons.

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

Sist revidert 11.11.2020

## Innholdsfortegnelse

Referanseverdier rutemønster-VEP .....	2
Norske referanseverdier .....	2
Andre referanseverdier .....	7
Referanseverdier Flash-VEP .....	8
Flash-VEP utvikling med alder .....	8
Norske referanseverdier .....	8
Andre referanseverdier .....	9
Litteratur.....	10

## Referanseverdier rutemønster-VEP

### Norske referanseverdier

Tabell 1: Visuelt fremkalt respons (rutestørrelse 33'), referanseverdier fra St. Olavs Hospital, Universitetssykehuset i Nord-Norge, Sentralsjukehuset i Rogaland, Rikshospitalet og Haukeland Sykehus, 2003

Variable	Spredning	Middelverdi (SD)	Middel verdi + 3SD	Middel side-forskjell (SD)	Sideforskjell + 3SD	Høyeste målte sideforskjell
<b>N70 (ms)</b>	63,2 - 97,5	71,9 (4,7)	86	1,8 (1,5)	6,3	6,8
<b>P100 (ms)</b>	86 - 119	96,7 (6,2)	115,3	1 (1,7)	6,1	7,5
<b>N145 (ms)</b>	96 -152,7	129,2 (10,1)	159,5	3,9 (3,1)	13,2	13,5
<b>N70-P100 (µV)</b>	1,1-18,7	8,4 (4,1)		1,4 (1,3)		6 (58%*)

\* = forskjellen mellom sidene delt på høyeste amplitude.

### Referansepersoner:

- 76 (56 kvinner og 20 menn) normale personer ble undersøkt på begge øyne.
- Alder: 20 – 62 år, gjennomsnitt 39,5 ± 12,3
- Høyde; spredning 158 – 202 cm, gjennomsnitt 171,8 ± 9,9
- Gjennomsnittlig synsstyrke etter korreksjon på venstre øye var 0,9 (spredning 0,5 – 1) og på høyre øye 0,9 (spredning 0,25 – 1,0). 35 personer brukte briller eller linser ved undersøkelsen.

### VEP metode:

- Alle er registrert på Keypoint. Svart/hvit skjermen hadde en vinkel på 18° x 14° ved 1 meters avstand til pasientens øye. Kontrasten på monitoren stilt maksimalt (over 97%).
- Vinkelen mellom øyet og en rute var 33' (24x32 ruter på skjermen) .
- Registrert med sølvkloridelektroder 5 cm i midtlinjen over nakkeknuten (MO), 5 cm lateralt til høyre (RO), og 5 cm lateralt til venstre (LO) for MO, referanse i Fz og jording på høyre eller venstre arm.
- Filtre 1Hz og 1 kHz.
- Stimuleringsfrekvensen var 1,7 Hz og 260 responser ble summert to ganger.
- Hvert øye ble testet for seg og alle variable fra begge øyne er tatt med i analysen.
- VEP fra en person ble ikke tatt med i analysen på grunn av at potensialet var en vanskelig tolkbar M-komponent.

### Tilleggsresultat:

- P100 er signifikant korrelert til høyden på referansepersonene (p<0,0001).

Tabell 2: Latenser (ms) og sideforskjeller latenser. Referanseverdier for visuelt fremkalt respons; rutestørrelse 33'.

	Antall sider	Middel (SD)	Middel + 3SD (99,5% percentil)	Spredning/ største verdi
<b>Latenser (ms)</b>				
N70 (ms)	218	70,6 (4,2)	83 (85)	60 - 89
P100 (ms)	310	95,3 (5,5)	112 (110)	82 - 116
N145 (ms)	218	129,6 (12,1)	166 (170)	103 - 174
<b>Sideforskjell latenser</b>				
N70 abs. Verdi	108	-0,3 (3)	9 (9)	9
P100 abs. verdi	154	-0.6 (3)	8 (8)	10

Tabell 3: Amplituder ( $\mu V$ ) og Sideforskjeller amplituder. Referanseverdier for visuelt fremkalt respons; rutestørrelse 33'.

	Antall sider	Middel (SD)	#Middel - 3SD (99,5% percentil)	Spredning/ største verdi	Forklaring amplituder
<b>Amplituder (<math>\mu V</math>)</b>					
N70-P100	218	9.0 (4,7)	1,6 (1,6)	0,9 - 31	
P100-N145	310	11,2 (5,3)	2,2 (2,5)	2,5 - 26	
<b>Sideforskjeller amplituder</b>					
N70-P100	108	16% (12%)	55% (49%)	57%	*Sideforskjell %
P100-N145	154	15% (12%)	51% (50%)	65%	*Sideforskjell %

= logtransformerte verdier; \* = største - minste amplitude/største amplitude

Tallene i tabell 2 og 3 er fra Klinisk nevrofysiologisk laboratorium. Universitetssykehuset i Trondheim, 1987-2002. N = 155, herav 109 kvinner. Alder = 39 år (SD=10), spredning 10-65 år. Visus middelverdi 0,9 (SD 0.1). Referansematerialet består av følgende grupper: 24 migrenepasienter og 22 friske migrenekontroller registrert på Keypoint 1998 (kun P100), 17 friske kontroller registrert på Evomatic 1994, 17 pasientkontroller registrert på Keypoint i 1996 og 75 i 2002 med visus 0,9 (0,18).

Pasientkontroller: 1) Selektert etter diagnosekode "Normal EP" og 2) Ingen organdiagnoser i sykehusjournal utenom migrene og symptomdiagnoser

VEP metode: rutestørrelsen 33' (bueminutter) med > 90% kontrast, skjermstørrelse 18°× 14° (CRT monitor), repetisjonsfrekvensen er 1,5-2 hz, avledningen er MO-Fz, 1-1000 Hz filter, 250-260 responser ble summert to ganger (run1 og run2), 2-200 Hz filter

Tabell 4: Latenser (ms). Referanseverdier for visuelt fremkalt respons med små ruter; rutestørrelse 8'. Klinisk nevrofysiologisk laboratorium. Universitetssykehuset i Trondheim, 1987-2002

	Antall sider	Middel (SD)	Middel + 3SD (99,5% percentil)	Spredning
<b>P100 (ms)</b>	92	113,5 (9,2)	141 (139)	85 - 141

Tabell 5: Amplituder ( $\mu V$ ). Referanseverdier for visuelt fremkalt respons med små ruter; rutestørrelse 8'. Klinisk nevrofysiologisk laboratorium. Universitetssykehuset i Trondheim, 1987-2002

	Antall sider	Middel (SD)	#Middel - 3SD (99,5% percentil)	Spredning
<b>N70-P100</b>	92	7,5 (3,9)	1 (1,1)	0,9 - 18
<b>P100-N145</b>	92	8,2 (3,8)	1,6 (2,2)	2,1 - 18

# = logtransformerte verdier.

Tallene i tabell 4 og 5 er fra Klinisk nevrofysiologisk laboratorium. Universitetssykehuset i Trondheim, 1987-2002. N = 46 herav 37 kvinner, 24 migrenepasienter og 22 friske migrenekontroller registrert på Keypoint i 1998, gjennomsnittlig alder 39,5 (9,5) år, spredning 23 - 65 år og visus 0,9 (0,14)

VEP metode: 8' ruter (8 bueminutter), repetisjonsfrekvens 1.5-2 hz, skjermstørrelse 18 x 14" CRT monitor, >90% kontrast, avledningen MO-Fz, 1-1000Hz filter

Tabell 6: Latenser (ms) og sideforskjeller latenser. Referanseverdier basert på samlet materiale i tabell 1 og 2 (rutestørrelse 33').

	Antall sider	Middel (SD)	Middel + 3SD (99,5% percentil)	Spredning/ største verdi
<b>Latenser (ms)</b>				
N70 (ms)	374	71,1 (4,3)	84	60 - 94
P100 (ms)	466	95,7 (5,6)	113 (114)	82 -118
N145 (ms)	372	129,7 (11,1)	163 (170)	103-174
<b>Sideforskjeller latenser</b>				
N70 abs. Verdi	186	-0,1 (2,7)	8 (8)	11
P100 abs. verdi	232	-0,4 (2,9)	8 (7)	11

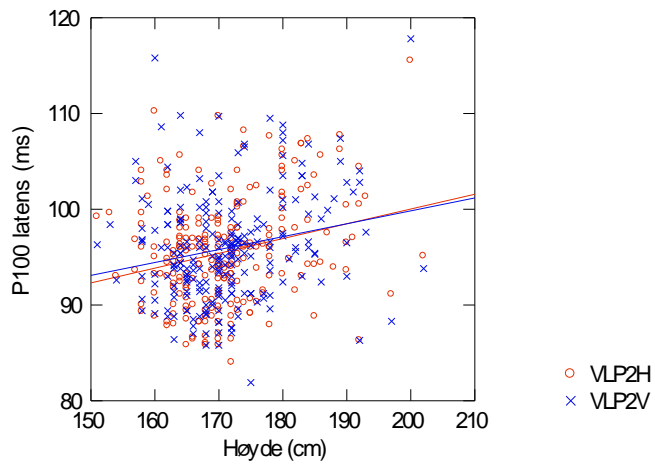
Tabell 7: Amplituder ( $\mu$ V) og sideforskjell amplituder. Referanseverdier basert på samlet materiale i tabell 1 og 4 (rutestørrelse 33').

	Antall sider	Middel (SD)	#Middel - 3SD (99,5% percentil)	Spredning/ største verdi	Forklaring amplituder
<b>Amplituder (<math>\mu</math>V)</b>					
N70-P100	8,9 (4,5)	1,6 (1,6)	0,9 - 31	N70 - P100	
P100-N145	11,0 (5,3)	2,1 (2,5)	1,7 - 26	P100 -N145	
<b>Sideforskjell amplituder</b>					
N70-P100	186	17% (13%)	56% (57%)	61%	*Side-forskjell %
P100-N145	232	16% (13%)	54% (65%)	65%	*Side-forskjell %

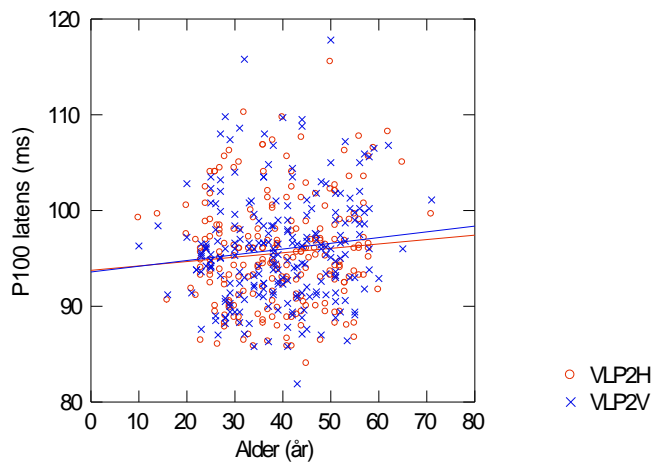
# = logtransformerte verdier; \* = største - minste amplitude/største amplitude

Tallene i tabell 6 og 7 viser referanseverdier for visuelt fremkalt respons; rutestørrelse 33' basert på det samlede materialet fra Klinisk nevrofysiologisk laboratorium. Universitetssykehuset i Trondheim; 1987-2003, og St. Olavs Hospital, Universitetssykehuset i Nord-Norge, Sentralsykehuset i Rogaland, Rikshospitalet og Haukeland Sykehus; 2003

N = 233, herav 166 kvinner. Alder= 39 år (SD=11), spredning 10-71 år. Visus middelvei=0.9 (SD 0.2) 24 migrenepasienter og 22 friske migrenekontroller registrert på Keypoint i 1998, 17 friske kontroller registrert på Evomatic i 1994, 17 pasientkontroller i 1996 og 75 pasientkontroller i 2002 registrert på Keypoint, og 76 friske kontroller, registrert på Keypoint i 2003 (StOlav, RH, SiR, RiTø og Haukeland). Pasientkontroller: 1) Selektert etter diagnosekode "Normal EP" og 2) Ingen organdiagnoser i sykehusjournal utenom migrene (DocuLive). VEP metode: rutestørrelsen er 33' (bueminutter) med > 90% kontrast, skjermstørrelse 18x 14° (CRT monitor), repetisjonsfrekvensen er 1.5-2 hz, avledningen er MO-Fz, 1-1000Hz filter (<sup>3</sup>2-200 Hz filter), 250-260 responserx2 (run1 og run2).



Figur 1 Forholdet mellom P100 latensen og høyden; samme materialet som i tabell 8.



Figur 2: Forholdet mellom P100 latensen og alder; samme materiale som i tabell 8.

## Andre referanseverdier

Tabell 8: Visuelt fremkalt respons, referanseverdier hos voksne i tre studier. Latensene (ms) er gitt som gjennomsnittsverdier (SD) og (gjennomsnitt + 3 SD). Amplitudene ( $\mu\text{V}$ ) er gitt som gjennomsnittsverdier (SD) og nedre grense i prosent for H-V forskjell.

Studier	N70	P100 (SD) (P100+3SD)	P100 (SD) H-V forskjell	N70-P100 amplitude (SD)	N70-P100 amp H-V forskjell
Chiappa		102,9 (7,4) (125,1)	2,5 (2,9) (11,3)	7,1 (3,7)	1,7 (2) (34%)
Celesia	70,8 (3,7) (81,9)	94,7 (5,0) (109,7)		8,7 (4,7)	
Tandon	74,6 (7,6) (97,4)	94,3 (7,1) (115,6)		6,5 (2,4)	

Chiappa KH. Pattern shift visual evoked potentials: Methodology. I: Chiappa KH, red. Evoked Potentials in Clinical Medicine. New York: Raven Press, 1990:72-3.

- Undersøkt 29 voksne personer (58 øyne).
- Det ble brukt høykontrast skjerm med  $15^\circ$  vinkel til øye og 35' mellom øyet og rutene.
- Registrert fra elektrode 5 cm over nakkeknoten med referanse i Fz
- Filtere 1Hz til 300Hz (anbefalt i kapitlet, ikke spesifikt nevnt for denne undersøkelsen).
- Frekvensen var 2 Hz, og summering av 100 til 500 responser.
- Amplituden målt fra basislinjen til P100 toppen.

Celesia GG, Kaufman D, Cone S. Effects of age and sex on pattern electroretinogram and visual evoked potentials. *Electroenceph clin neurophysiol* 1987;68:161-71.

- 112 normale personer ble undersøkt; 20-75 år.
- Korrigert syn hos alle 20/20.
- Skjermen hadde en vinkel på  $22^\circ$  til øyet og 31' mellom øyet og rutene.
- Registrert fra sølvklorid elektrode 5 cm i midtlinjen over nakkeknoten med referanse til midtfrontal elektrode 12 cm over nasion.
- Filtere 1 – 300 Hz
- Frekvensen var 1,7 Hz og 100 responser ble summert.
- Det ble målt gjennomsnittet for begge øyne, og hver person er representert med en måling. Det ble ikke gjort analyse av sideforskjeller.
- P100 amplituden er målt mellom N70 og P100 toppene.

Tandon OP, Sharma KN. Visual evoked potentials in young adults: a normative study. *Ind J Physiol Pharmac* 1989;33:247-49.

- 27 normale personer ble undersøkt, alder 17 – 35 år.
- Korrigert syn hos alle 20/20.
- Skjermen hadde en vinkel på  $14^\circ$  til øyet og 32' mellom øyet og rutene.
- Registrert fra kombinerte O1 og O2 (internasjonale 10-20 systemet) elektroder med referanse til A1 og A2.
- Filtere 1 – 100 Hz
- Frekvensen var 1 Hz og 256 responser ble summert.
- Ikke definert hvordan amplituden ble målt.
- Utstyr: MEB 5200 Evoked potential recorder (Nihon Kohden, Japan).

## Referanseverdier Flash-VEP

For flash-VEP sees en betydelig variasjon mellom ulike studier, og det må antas at en stor del av dette skyldes ulik metode, f.eks. ulik avledning og ulik intensitet på stimulus. Amplituden reduseres og latenstiden økes når stimulusintensiteten svekkes under fotopisk terskel (mer enn 2 log enheter svakere enn et standard flash).

### Flash-VEP utvikling med alder

Flash-VEP endres sterkt fra prematur alder til termin. Responsen domineres initialt (26 uker GA) av en negativ bølge med latenstid ca 300 ms (Taylor et al 1987). Deretter splittes N-bølgen i 2 eller 3 dominerende komponenter og en positiv komponent (P2) vokser fram ved ca 200 ms ved ca 40 ukers alder (Stanley 1987; Tsuneishi et al 1995). Flash-VEP utvikles videre fram mot 3-4 mdrs alder hvor latenstid for P2-bølgen nå forventes å ligge mellom 80 og 120 ms (Feriss 1967). En ytterligere modning finner sted fram mot 4 års alder med lett reduksjon i latenstid og spredning (Umezaki 1970, Dustman og Beck 1968). P2-latensen holder seg deretter i gjennomsnitt relativt stabilt hos eldre barn, tenåringer og voksne. Latenstiden kan igjen øke litt hos eldre voksne (Dustman og Beck 1968). Iinuma et al (1997) klassifiserer flash-VEP mellom 3 og 15 måneder i 4 morfologiske grupper: S Symmetrisk P2, U asymmetrisk P2, N negativ dominant og D lavamplitudig "distorted" bølgeform. Gruppe D predikerer blindhet.

### Norske referanseverdier

Vi har sammenlignet flash-VEP og rutemønster-VEP latenser hos pasienter ved KNF-laboratoriet ved St.Olavs hospital. Hensikten var ikke primært å etablere et kontrollmateriale, til det er antallet fortsatt lite, men vi ønsket å skaffe oss erfaring i identifikasjon av antatt normale flash-VEP bølger og variasjonen i flash-VEP mellom personer, og mellom undergrupper med og uten normalt rutemønster-VEP.

Tabell 9: Flash-VEP verdier hos 27 pasienter med normal rutemønster-VEP, St. Olavs Hospital.

	Antall øyne	Middelerdi (SD)	Spredning
<b>P1 (ms)</b>	44	63,4 (11,4)	40 – 79
<b>N2 (ms)</b>	53	82,9 (11,9)	57 – 103
<b>P2a (ms)</b>	52	116,1 (12,0)	88 – 159
<b>P2b (ms)</b>	29	152,0 (15,2)	126 – 183
<b>P3 (ms)</b>	41	205,0 (22,1)	165 – 261
<b>N2-P2 (µV)</b>	53	16,3 (10,2)	5 – 55

n =17 kvinner og 10 menn i alderen 5-66 år (middelerdi 37 år) med normal rutemønster P100 latens (< 115 ms) ble undersøkt systematisk med flash VEP i tillegg. Visus (målt hos 15 pasienter) var 0.78 (spredning 0.2-1). Pasientene var våkne (unntatt en pasient som sovnet).

Flash VEP metode: Ganzfeldt flash hvitt lys med intensitet 8 på Grass PS 22 stimulator (luminans 0.78 cd s/m<sup>2</sup>) ble brukt. Monokulær stimulering med 1.5 Hz repetisjonsfrekvens, 260 responser ble summert to ganger. MO-Fz avledningen ble analysert. Filter 1-100 Hz.

Seks personer med rutemønster-P100 latens > 115ms ble også studert til sammenligning.



#### Andre resultater:

- N70 eller P2a kan mangle, men de var tilstede i >95% av øynene.
- P2b og P3 kunne identifiseres i henholdsvis 54 % og 76 % av øynene.
- Bølgeidentifikasjon er altså mulig, men ikke entydig. Det synes ikke å være mulig å sette faste kriterier med henblikk på latensintervaller som de enkelte bølgene skal befinne seg i.

Latenstid P2a er lenger enn P100 (middelverdi for forskjellen var 20 ms, SD 12, spredning 51 til -7 ms). Hos 6 pasienter med unormal rutemønster-VEP var forskjellen mindre (3 ms, SD 18, spredning 33 til -19 ms, ikke signifikant forskjell). Allikevel var P2a i den unormale gruppen klart lenger (middel 130ms, SD 11, spredning 117-150,  $p=0.002$ ) enn i gruppen med normal rutemønster-VEP (tabell 26).

#### Vi kan konkludere:

- Flash-VEP er unormal (på gruppenivå) hos pasienter med forlenget rutemønster- P100.
- Hos pasienter med elektrofysiologiske holdepunkter for gjennomgått optikusnevritt forsvinner den normale forskjellen mellom flash og rutemønster- VEP latenstider.

En rimelig tolkning er at rutemønster-VEP (med 33' rutestørrelse) gir informasjon både om luminans og kontrastsystemene i de visuelle baner. Flash-VEP gir (mer omfattende) informasjon kun om luminanssystemet. Sammenligning av de to typer responser innebærer et potensiale for en mer detaljert fysiologisk kartlegging av sentrale synsbaner, selv om klinisk nytteverdi så langt er begrenset.

#### Andre referanseverdier

Tabell 10: Latenser og amplituder fra 215 normalpersoner mellom 1 måned og 81 år (Dustmann og Beck 1969). Middelerdi og SD i parentes

	Antall	Latens (ms)			Amplitude (uV)
		N2 (C)	P2a (D)	P2b (F)	N2-P2a
<b>0-4 år</b>	21	74 (22)	120 (22)	192 (36)	12 (6)
<b>5-8 år</b>	29	65 (9)	105 (11)	174 (10)	17 (9)
<b>9-12 år</b>	22	70 (11)	103 (10)	168 (13)	11 (5)
<b>13-16 år</b>	36	63 (15)	105 (7)	175 (19)	12 (6)
<b>17-19 år</b>	21	62 (7)	96 (10)	173 (14)	10 (4)
<b>20-29 år</b>	24	68 (14)	106 (11)	181 (19)	9 (5)
<b>30-55 år</b>	28	81 (16)	112 (16)	177 (16)	8 (5)
<b>56-81 år</b>	34	93 (14)	124 (18)	193 (18)	9 (5)

Det er brukt occipital avledning (ear ref), Grass PS 2b, 2,2 millilambert luminance, stimulus 40 cm fra øyne, 0,8-250 Hz filter, 100 responser ganger 2, 0,5-0,3 Hz repetisjonsrate.

Forfatterne bruker A, B, C, osv for å betegne konsekutive bølger (fra N1, P1, N2 og utover)

## Litteratur

Chiappa KH. Pattern shift visual evoked potentials: Methodology. I: Chiappa KH, red. Evoked Potentials in Clinical Medicine. New York: Raven Press, 1990:72-3.

Celesia GG, Kaufman D, Cone S. Effects of age and sex on pattern electroretinogram and visual evoked potentials. *Electroenceph clin neurophysiol* 1987;68:161-71.

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.

Tandon OP, Sharma KN. Visual evoked potentials in young adults: a normative study. *Ind J Physiol Pharmac* 1989;33:247-49.