

T.C.  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

KESİN ve OLASI MULTİPL SKLEROZ'DA RENKLİ-PATTERN  
GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLERİN DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

70748

Dr. NİDA FATMA TAŞCILAR

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ANKARA, 1998

## TEŐEKKÖR

Tezimin hazırlanması için destek ve katkılarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nermin Mutluer'e; fikir ve önerilerinden dolayı Prof. Dr. Deniz Selçuki'ye ve tez yöneticim Prof. Dr. Nezih Yücemen'e; yetişmemdeki emek ve çabalarından dolayı tüm hocalarıma; tezimin her aşamasındaki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Özden Şener'e; yoğun çalışmanın yarattığı yorgunluğu uyum ve yardımlaşmayla azalttığımız sevgili çalışma arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.



## KISALTMALAR

- amp. : amplitüd
- ort. : ortalama
- FOC : Renk uçuşma testi("Flight of colors"ın baş harfleri)
- F-test : Farnsworth panel D-15 testi
- GUP : Görsel uyarılmış potansiyel
- I-test : Ishihara testi
- K-S : Kırmızı-siyah
- L : Sol
- LGC : Lateral genikulat cisim
- L-test : Lanthony'nin seyrek 15-ton testi
- MS : Multipl Skleroz
- M-S : Mavi-siyah
- MRG : Magnetik rezonans görüntüleme
- nm : nanometre
- PGUP : Patern değişken görsel uyarılmış potansiyel
- R : Sağ
- S-B : Siyah-beyaz
- SS : Standart sapma
- SSS : Santral sinir sistemi

## İÇİNDEKİLER

Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	3
Gereç ve Yöntem	20
Bulgular	24
Tartışma	42
Sonuçlar	48
Özet	49
Kaynaklar	50



## GİRİŞ ve AMAÇ

Görsel uyarılmış potansiyel (GUP) uygun bir uyarana karşı vizüel korteksin cevabıdır ve patern değişken GUP'lerde (PGUP) uygun kare büyüklüğü kullanıldığı takdirde GUP'ler foveal ve parafoveal elemanlar tarafından oluşturulur (22). Monooküler tam alan uyarım yapılarak elde edilen PGUP'ler, kiazma önündeki optik lezyonlara retrokiazmal lezyonlardan daha hassastır (22). Optik nörit hikayesi veya görmeyle ilgili semptomları olmayan kesin multipl sklerozluların (MS) %70-80'inde anormal siyah-beyaz (S-B) PGUP saptanmıştır (22). Bunun yanısıra MS'te renkli görmeyle ilgili bozukluklar olmakta, ancak bunları S-B PGUP'le saptama imkanı olmamaktadır (11).

Sağlıklı insanlarda renkli görmeden üç kromatik mekanizma sorumludur (30). Bu üç koni fotopigmentleri mavi-duyarlı, yeşil-duyarlı ve kırmızı-duyarlıdır (30). Estevez ve arkadaşlarının kromatik sistemlerin spektral duyarlılıkla ilgili yaptıkları bir GUP çalışmasında mavi uyarılmış potansiyellerin uzaysal özelliklerinin kırmızı ve yeşilden farklı olduğunu bildirmişlerdir (30). Nitekim mavi-duyarlı koniler fovea merkezinde hiç bulunmazken, maymunlarda merkezden bir iki derece uzaklıkta yoğun olarak saptanırlar, insanlarda ise 8'-10' aralıklı kaba ışınlar şeklinde bulunurlar (19). Bu reseptörlerden çıkan nöral sinyaller hemen tamamen sürekli ("sustained") nöral sistemlerle taşınır. Akromatik parlaklık ise geçici ("transient") nöral sistemlerle taşınır. Mavi sistemin geçici komponenti ise hemen hiç yoktur. O nedenle parlaklıktan pek etkilenmezler (19). Renkli PGUP'in S-B GUP'den farklılıkları visüel kortekste renklere spesifik farklı nöron topluluklarından kaynaklanmalarıdır ve bu metodun renkli görme hasarını saptamada çok duyarlı olduğundan bahsedilmektedir (19).

Vasküler hastalıkların yanısıra MS gibi demyelinizan hastalıklarda da renkli görme defisitleri olduğuna göre, ki bunlar beyaz noktayla saptanmayan skotomlar veya kör nokta genişlemeleri şeklindedir, S-B PGUP'le saptanamayan lezyonların renkli PGUP'le saptanması mümkün olabilir (30).

Bu çalışmada; Multipl Sklerozlu olgularda, renkli görsel uyarılmış potansiyelin tanıya katkısı, bu hastalarda mavi-siyah ve kırmızı-siyah PGUP özelliklerinin saptanması, mavi-siyah

veya kırmızı-siyah PGUP'in siyah-beyaz PGUP'e üstün ya da optik nöropatiyi göstermede tamamlayıcı olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.



## GENEL BİLGİLER

### MS'le ilgili bilgiler

Orta çağlarda ve diğer eski çağlara ait yayınlarda Multipl sklerozdan (MS) hiç bahsedilmediğinden, modern zamanın hastalığı olarak bilinmektedir (10). MS olabilecek ilk hastadan 14.yüzyılda bahsedilmektedir (10). 19.yy.'ın başlarında hastalığın klinik bulguları ve patolojik sonuçları bilinmeye başlamış ve 1835'te Jean Cruveilhier "sclérose en taches" adını verdiği iki MS'lu olgu bildirmiştir (10). 1850'de Rokitansky ve 1863'te Rindfleisch hastalığın anatomisinin kusursuz tanımlamalarını yapmışlardır (10). Ayrıca Rindfleisch olayın damarların etrafından başladığını da açıklamıştır (10). 1868'de ise hastalığın klasik formu Charcot tarafından tanımlanmıştır (10). 19. yy'ın sonlarında literatürde hastalığın klinik bulguları, anatomisi ve prevalansı çok iyi bilinmeye başlamıştır (10).

Multipl skleroz genellikle genç erişkin yaşta başlayan, relaps ve remisyonlarla seyreden, santral sinir sisteminde (SSS) beyaz cevheri tutan demyelinizan bir hastalıktır (10). Klinik olarak heterojendir, şöyleki başlangıç yaşı, ilk başvuru semptomları, sıklığı, episodların ağırlığı veya sekel bırakması, progresyonun yaygınlığı ve hastalık boyunca olan birikici hasar açısından değişkendir (10 ). Klinik özelliklerin değişik olması SSS'nin farklı yerlerinde olan MS plaklarına (demyelinizasyona) bağlanabilir (10). MS tanısı klinik olmakla birlikte bazı laboratuvar testleri tanıda yardımcıdır (10). En sık başvuru testler; BOS analizi, magnetik rezonans görüntüleme (MRG), ve uyarılmış potansiyellerdir (görsel, somatosensoryel, beyinsapı odituar) (10). MS'un semptom ve bulguları, demyelinizasyon sahasındaki santral sinir liflerinin anormal iletiminden kaynaklanmaktadır (17). Örneğin pozisyon veya vibrasyon duyu kaybı olan hastalardaki gecikmiş somatosensoryel uyarılmış potansiyeller arka kordondaki anormal iletimi işaret eder (17). Görsel uyarılmış potansiyeller ve somatosensoryel uyarılmış potansiyeller MS'un ayırıcı tanısında, beyinsapı odituar uyarılmış potansiyellerden daha yardımcıdır (17). Klinik hastalık süresiyle, uyarılmış potansiyellerin anormal bulunma insidansı artar (17). Pek çok yazar MS'da uyarılmış potansiyel testlerinin subklinik sensoryel yol tutulumlarını erken dönemde gösterdiğini

bildirir (25). Yanlış negatif sonuçlar gözönüne alındığında birden fazla duysal yolun uyarılmış potansiyel kaydı yapılmalıdır(25).

### **GUP'le ilgili bilgiler**

MS'lularda nörooftalmolojik bulgular önemli yer tutar (31). Optik nöriti olan veya olmayan tüm MS'lilerde optik sinir lezyon prevalansı %100'dür (31). Tanı konulmasında ve görme fonksiyonlarının izleminde bu lezyonların gösterilmesi önemlidir (25,31). Bu nedenle optik sinir fonksiyonlarını araştırmak için MS'lulara pekçok test uygulanır (31). Rutin olarak kullanılan görme keskinliği yanında uyarılmış potansiyeller, kontrast sensitivite testi, renk uçuşma testi (FOC), renkli görme testleri, pupiller ışık refleksi ölçümü testleri de kullanılan testler arasındadır (31). Görme fonksiyonlarını değerlendirmede görsel uyarılmış potansiyellerin kaydedilmesi çok yararlıdır (5, 31). Uyarılmış potansiyeller hem invasiv değildir, hem de temporal rezolusyonu muhteşemdir, böylece sinir sisteminde oluşan dinamik değişikliklerin çalışılmasına olanak sağlar (5). Optik sinir demyelinizasyonunun tanısında patern değişken GUP'lerin sensitivitesini ilk defa Halliday ve arkadaşları göstermiştir (3, 14). GUP'ler; MS tanısında klinik olarak sessiz optik sinir lezyonlarını saptayan en yararlı yöntemlerden biridir (25). Multipl skleroz tanısında patern GUP'lerde kontroller arasındaki değişkenlik, paterni olmayan (diffüz ışıkla) GUP'lerden daha az olduğu için tercih edilir (5). Semptomatik hastalarda magnetik rezonans görüntüleme ile % 84-88 tanı konulurken GUP ile %100 tanı konulabilmektedir (5, 15). Bu nedenle optik siniri tutan olası demyelinizan hastalıkların tanısında GUP'lar MRG'den daha hassastır (5).

Görme sistemi; bilgileri pekçok paralel kanaldan toplar (5). Görsel bilgiler retinadaki nöronal devreden başlar (5). Burada renk, luminans (parlaklık), kontrast, ve uyarının diğer özellikleri gibi bazı bilgiler ayrıştırılır ve işlenir (5). Primat retinadaki ganglion hücrelerinin en az 7 paralel kanalının görsel bilgileri işlediği söylenmektedir (5). Son zamanlarda yapılan çalışmalar bazı nöron sınıflarının görsel özelliklerinin ve rollerinin farklı olduğunu göstermiştir (5). Bu retinal nöronların santral uzanımları lateral genikulat cisme (LGC) giderler (5). Makak maymunlarında 2 ayrı ganglion hücre sınıfları tariflenmiştir (5). Bunlar P hücreleri (ki bunlara minik hücreler de denilir) ve M hücreleridir (ki bunlara parasol (şemsiye) hücreler de denilir) (5).

Bu iki nöron topluluğunun ayrı fizyolojik özellikleri vardır ve beynin farklı alanlarına projekte olurlar (5). P hücreleri LGC'in parvosellüler laminasına uzanımlarını gönderirken, M hücreleri LGC'in magnosellüler laminasına projekte olurlar. M (magnosellüler) yollar, P (parvosellüler) yollardan bağımsız olarak aktive olurlar. LGC'deki görsel bilgilerse 17. striat alana transfer olur (5). 17 alanı; 18., 19. alanlarla ve orta temporal alanla bağlayan bazı projeksiyonlarda vardır (5).

Magno sistem primer olarak hareket analizinde görevliken, parvosellüler sistem renk seçiminde görevlidir ve yüksek uzaysal frekanslı uyarımları tercih ederler, ancak oryantasyonun seçiciliğinde magno sistemle çakışır (5). Parvosellüler sistem inferior temporal loba projekte olur (5). Tüm primatlarda doğrudan posterior parietal ve inferior temporal loba yönelen 2 ana işleme sistemi vardır ve bu tür bir organizasyonun insanlarda da olduğu tahmin edilmektedir (5). Primatlarda görsel topografiden yararlanılarak organize olmuş en az 9 görsel alandan bahsedilmektedir, serebral korteksin yarısından fazlası primer olarak görsel fonksiyonlarla ilişkilidir (5). Marr, görsel kortikal alanların çeşitliliğinden bahseder. Kortikal gösterimin bu çeşitliliği, evrim sırasında edinilen yeni bilgilerin yerleştiği yapısal parçaları sağlar. Böylece görsel alanların sayısının artırılması görsel becerilerin sayısını artırabilir. Bu bilgilerden çıkartabileceğimiz 2 pratik bilgi vardır:

1. Görsel uyarı sadece oksipital lobu değil, temporal ve parietal lobun büyük parçalarını da aktive eder.
2. Görsel uyarının özellikleri değiştirilerek, retinanın ve görsel yolların farklı parçaları uyarılabilir.

O halde özellikle verteksten iniona kadar kafatasının büyük bir bölümünden GUP kaydedilebilir (5). Referans elektrot ise bu alanların dışına veya verteksin önüne yerleştirilmelidir (5). Ayrıca ikinci prensip göz önüne alınırsa, selektif bir görsel uyarı ve tekniğin kullanılması ile görsel yollardaki spesifik fonksiyonların analizi sağlanır (5). Uygun test seçimi, altta yatan olası patolojinin yerine göre yapılır (5). Örneğin şüpheli retrobulber nöriti olan

hastaya optik sinir fonksiyon bozukluğunu saptamada en hassas elektrofizyolojik test olan patern GUP yapılmalıdır.

GUP'leri kaydetmek için uygulanan teknoloji 1992'de IFCN (International Federation of Clinical Neurophysiology)'nin önerdiği standartlara göre yapılmaktadır (5). Bir GUP kaydının prensipleri basittir. Bir uyaran olguya seçilen sayıda gösterilir, serebral cevaplar büyütülür ve bilgisayarla averajlanır (5). Uyarılmış potansiyel sinyalini zemin gürültüsünden ayırmanın bir yolu sinyal averajlamadır. Sinyal averajlama; uyarıyı pek çok defalar tekrarlanıp her bir uyaran için ayrı cevapları toplamaktır(25). Gürültü uyarının zamanıyla rastgele ilişkili olduğundan uyarılmış potansiyelden daha yavaş toplanır (25). Artan düzeylerde cevap averajlanınca sinyal gürültüden ayrılmış olur (25). Ortalaması alınmış uyarılmış potansiyel, sinyalle rezidü gürültünün toplamıdır (5). Güvenilirliği artırmanın bir yolu ise iki veya daha fazla ayrı kaydın üstüste bindirilmesidir (25). Averajlandıktan sonra bir osiloskop alanında gösterilir veya bir kağıda yazdırılır. Nörolojik açıdan kaydedilen GUP'ler test edilmeyen göz kapatılarak monooküler uyarımla saptanır. Görsel uyarı patern olabilir veya olmayabilir (5). Patern uyarıların olgunun fiksasyonunu gerektiren dama, çubuk gibi spesifik paternlerden oluşurlar. Bir patern uyarı kullanıldığında paternin tipi, patern elemanlarının boyutları, total alanın büyüklüğü, paternin prezentasyon modu, uyarının şiddeti veya lüminansı, zemin lüminansı ve kontrastın tariflenmesi gerekir. Bu parametrelerdeki herhangi bir değişiklik cevabı değiştirir. En sık kullanılan iki patern dama ve ızgaradır (gratings). Patern akromatik yani siyah beyaz olmalıdır. Herbir dama taşının boyutları görme açısı ile ifade edilmelidir. Görme açısı  $\beta$  dir. Yani:

$$\beta = \tan^{-1}(W/2D) \times 120$$

$\beta$ = yayın dakika cinsinden olan görme açısı

W= milimetre cinsinden dama genişliği

D= milimetre cinsinden patern ile korneal yüzey arasındaki uzaklık

Eğer grating şeklinde olursa herbir derecedeki devir olarak bildirilir, ki bu tür bir ölçü uyarının uzaysal frekansı olarak tanımlanır (5). En sık kullanılan uyarının prezentasyon metodu dama paterninin tersine çevirmesi ile olur (5). Yani siyah kare beyaz ve beyaz kare siyah olur.

Böylece paternin total lüminansında değişiklik olmaz. İzolüminans söz konusudur. İzolüminans retinadaki ışık dağılımasının önlenmesinde önemlidir. Bir uyarının şiddeti lüminans ile ifade edilir. Lüminans (L) fotometre ile ölçülür. Mum/m<sup>2</sup> olarak tanımlanır. Uyarım alanının "ortalama lüminansı = L maksimum + L minimum/2 " dir. İstenen 100 mum/ m<sup>2</sup> ve üzerinde olmasıdır. Diğer önemli bir parametre ise kontrasttır ( C ). Kontrast paternin parlak ve koyu parçaları arasındaki farktır. Şu şekilde formüle edilir.

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

IFCN test için enaz üç uyarım kullanılması ve şu parametrelerin izlenmesini önerir:

1. Dama veya ızgaradan oluşan patern uyarım
1. Patern elemanlarının boyutları: 14'-16' 28'-32'; 56'-64'
1. En az 8 derecelik tam-alan boyutu [(1° = 60') (1 derece=60 dakika)]
1. Kontrast=% 50 – 80
1. 1 Hz prezantasyon hızı (her 500 milisaniyede bir tersine dönme yaratan)
1. Santral alan ortalama lüminansının en az 100 mum/ m<sup>2</sup> olması
1. Fotopik durumlarda zemin lüminansının en az 30-50 mum/ m<sup>2</sup>'nin altında olması

IFCN; toprak elektrot Cz'de olmak kaydıyla, Oz-Fpz ve Oz-A1/A2'de olan 2-kanallı montajı önermektedir (5). Tekrarlanabilen GUP'lar vertekste aşırı potansiyel olan durumlarda bile bu montajla elde edilebilir (5). Şerit geçişi 1'den 250'ye veya 300'e kadar olmalıdır (5). Olgu, uyarım boyunca paternin merkezine fikse olmalıdır, çünkü hastanın bakış yönü amplitüdü etkiler, hatta polariteyi tersine döndürebilir (5, 25). Bu nedenle test süresince hastanın bakış yönü sürekli kontrol edilmelidir (25). Cevapların tekrarlanabilirliğini göstermek için en az ikişer kere kaydedilmelidirler (5). Düşük hızlı patern değişkenlerde yüksek uzaysal frekanslara (küçük kareler) karşı sensitivite artar, yüksek hızlı patern değişkenlerdeyse düşük uzaysal frekanslara (büyük kareler) hassasiyeti artar. Özellikle MS gibi genç hastalarla çalışılacaksa kontrol grupları yaş açısından birbirleriyle uyumlu olmalıdır (25). Her laboratuvar aynı koşulları kullanarak kendi normallerini oluşturmalıdır (25). Ayrıca uyarılmış potansiyellerin hassasiyeti hastanın kendisini de kontrol olarak kullanılarak artırılabilir. Yani sağ göz ile sol göz birbiriyle karşılaştırılabilir (25).

GUP'ler görsel uyarıyla uyarılmış elektriksel potansiyellerdir ve saçlı deriden kayıtlanırlar (5). Bu nedenle aynı uyarı ve kayıtlama parametreleri kullanıldığında aynı cevap kayıtlanmalıdır (5). Ancak geçerliliği kanıtlamak için normal değerlerin en az on normal kişide test edilerek saptanması doğru olur (5). Patern değişken dama ile oluşan GUP'ler genellikle birbirini takip eden dalga kümelerinden oluşur (5). Dalgalar alterne olarak pozitif ve negatiftir ve pozitif dalgalar P dalgaları, negatif dalgalar ise N ile ifade edilir, numaralar milisaniyeler içindeki tepe latanslarını gösterir (P60, P100, N70, N145 gibi) (5). Normal GUP'lerin morfolojileri değişiklik gösterir fakat dominant dalga P100 komponentidir (5). Normal olguların %0.5'inden azında hörgüçlü şekildedir (5). Normal olgularda her iki tepe de normal sınırlar içerisinde kalır (5). Hangi tepenin P100'e geldiğini saptamak için 3 değişik boyutta patern kullanılır. Genellikle en büyük kareyle tek bir P100 tepesi elde edilir. Lüminansın, kontrastın, patern-değişkenin hızının, ve patern elemanlarının boyutlarının korunmasının gerekliliği takdir edilmelidir. Çünkü bu değişkenlerdeki herhangi bir değişiklik GUP'leri etkiler. Retinaya ulaşan ışık miktarındaki azalma amplitüdde ufalmaya, latansta da uzamaya neden olur. Retinal aydınlanma (I) şu şekilde formüle edilir:

$$I=LxA \quad (L= \text{ortalama lüminans, } A= \text{Pupil alanı})$$

Pupil konstrüksiyonu amplitüdde ve latansda aynı azalmış lüminansın yaptığı değişiklikleri yapar. Pupil boyutlarındaki değişikliğin retinal aydınlanma üzerinde şiddetli etkileri vardır. P100 latansı pupil boyutlarına bağlı olarak 96-107,5 milisaniye arasında değişir. Kare boyutları latansı ve amplitüd boyutlarını etkiler (5). Kare boyutlarındaki azalma N70 ve P100 latansında uzama yapar (5). Ancak P100 latansı ile ilişki lineer değildir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar kare boyutu 30' üzerindeyse P100 latansında uzama olduğunu göstermiştir (5).

Yaş da GUP'u etkileyen önemli değişkenlerden biridir (5). Yaşlılarda P100 latansı artar (5). Yaşlanma retinal seviyedeki cevapları etkiler. Yaşlanmanın etkisi küçük kareler kullanıldığında daha belirgindir. Ayrıca N70 ve P100 komponentlerinin latanslarında da artma olur. Bu basitçe retinal cevapların gecikmesi şeklinde açıklanamaz. Çünkü GUP'da N70 ve

P100 tepelerine denk gelen retinokortikal zaman retina dışında oluşan olayları ve bir miktarda optik sinirde, optik yollarda veya görsel kortekslerdeki olayları yansıtır. 15' olan karelerde retinokortikal zaman uzarken 31' ile olanlarda zaman uzamaz. O halde GUP'deki yaş-bağımlı latans artışı görsel yollarda ve korteksteki değişikliklerle ilişkilidir. Bunun yaşlılarda gelişen optik sinirdeki ganglion hücre kaybı, dismyelinizasyon, aksonal şişme ve sinir lifi kaybından veya nörotransmitter fonksiyonlarındaki değişikliklerden ve artmış sinaptik gecikmeden dolayı olduğu belirtilmektedir (5).

Kadınlarda erkeklere kıyasla daha kısa latanslı ve büyük amplitüdü GUP'lar tariflenmiştir. Bu farklılıkta kadın başının anatomik boyutu yada hormonal faktörlerin etkisi belli değildir (5).

Düzeltilmemiş kırma kusurları özellikle küçük boyutlu paternlerde GUP'lerin amplitüdünü ve latansını etkiler. Dama veya grating GUP'lar retinal bulanıklığa hassastır. Bu nedenle kırma kusurunu düzeltmek önemlidir (25). Ayrıca dama paternler, grating paternden daha büyük GUP oluşturması nedeniyle klinik çalışmalarda tercih edilir. Retinal bulanıklığın latans üzerindeki etkileri fazla iyi bilinmemektedir. Latansı artırdığı ve bu etkinin küçük karelerde daha fazla olduğu söylenmektedir (25, 29). Multipl sklerozda kırma kusurlarında daha az hassas olduğundan büyük kareli GUP'lar tercih edilir (25). Patern uyarının bulanıklaşması sadece P100 latansını uzatmaz, aynı zamanda N70'i elimine edip P100 dalgasını genişleterek GUP morfolojisini değiştirir. Bulanıklıktaki 2 dioptri Snellen görme keskinliğini 20/20'den 20/120'ye azaltır (5). Bu nedenle test edilecek hastaların düzeltilmemiş miyopileri en fazla 1 veya 2 dioptri olmalıdır (5). Kırma kusurlarından ve lens opasitesinden kaynaklanabilecek GUP anormalliklerini yanlış yorumlamamak için şunlara dikkat etmek gerekir (5, 7, 25): 1. Pupil çapı ve görme keskinliği her bir gözde ölçülmeli, 2. Kırma kusurunu kompanse etmek için düzeltici lensler takılmalı, Görme keskinliği 20/100'ün üzerindeyse bunun iğne deliğiyle düzeltilebilir olup olmadığına bakılmalı ve 4. Pupiller midriyatikle dilate edilmemelidir (5).

Pekçok yazar MS tanısında GUP latansının amplitüdden daha güvenilir olduğunu belirtmektedir (25). GUP'lerde P100 dalgasının latansı normalin %95-%99 dışındaysa veya P100 yoksa anormal kabul edilirler. En sık anormallik normal amplitüdü olup N70 P100 latansında uzamadır. Bazen uzun latanslı olup düşük amplitüdüde olabilir. En ciddi anormallik GUP'in olmamasıdır. Eğer N70 ve P100'deki gecikme küçükse iki göz arasındaki latans farkına bakılır. Bu 10 milisaniyeden fazlaysa uzun olan tarafta patolojiyi gösterir (5). GUP'deki 45 milisaniye kadar olan gecikmeler retinopatiye atfedilirken 45 ms'n'i aşan uzamalar optik sinir disfonksiyonunu (Ör. Multipl sklerozda olduğu gibi) gösterir (5). Optik nörit sonrasında P100 latansı %90-95 hastada anormal olmaya devam eder, bu Halliday ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir (6).

Özellikle maküler bölgeyi tutan retina hastalıkları anormal GUP'lerle birlikte (5). Büyük alan, periferel retinayıda uyaracağından kaydedilen GUP'ler orta hattın lateralinde kaydeder (25). Patern değişken uyarımla olan GUP'ler görsel alanın santral 10 derecesinden uyartılır (5). Böylece maküler alan ve ilişkili yolların fonksiyonlarını yansıtır (5). Makülopatiler, senil maküler dejenerasyon, diffüz retinopatiler, maküler alanı tutan retinal infarktlar ve skarlar, kon distrofisi, maküler ödemle birlikte olan diabetik retinopati, parasantral skotomla birlikte olan retinitis pigmentosa GUP'leri etkiler (5). Fundus muayenesi normal olduğu takdirde GUP anormallikleri sıklıkla optik sinir yada görme yollarının bozukluğuna bağlanır (5). Ancak MS tanısında tartışılan 2 önemli nokta vardır. Bunlardan biri yanlış tanı, ikincisi ise GUP'in spesifik olup olmadığıdır (5).

Rudick ve arkadaşları olası MS tanılı hastalarda bazı özellikler olduğu takdirde MS'a alternatif tanının düşünülmesi gerektiğini bildirmişlerdir (5). Üzerinde durdukları özelliklerden biride GUP dahil göz bulgularının olmamasıdır (28). Ancak bazen uzamış P100 latansı MS dışında başka bir tanı düşünmemizi de önleyebilir. Halbuki uzamış P100 latansı; sistemik lupus eritematozus, sarkoidosis, vitamin B<sub>12</sub> eksikliği, nörosifilis, tropikal spastik paraparezi, spinoserebellar ataksi gibi optik siniri tutan pekçok hastalıkta da gözlenir (5). Ayrıca optik sinirin hem demyelinizasyonu hem de kompresyonunda temporal dispersiyon olur. Anormal GUP'ler iskemik ve toksik optik nöropatide de gözlenmektedir (5). Bunun yanında kortikal körlüğü veya

bilateral oksipital lob lezyonu olanlarda GUP korunmaktadır (5). Bunun iki açıklaması vardır. 1. Striat korteks dışı alanlardan meydana gelmektedir (5). 2. Kortikal 17. alanın kalıntılarından köken almaktadır (5,25). Yapılan pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları kortikal körlüğü olanlarda 17. alanın kalıntılarından köken aldığını göstermektedir. Bu bulgular görme fonksiyonları ile GUP arasında ayrışım olduğunu gösterir (5).

Bütün bu nedenlerle farklı uyarılarla elde edilen GUP'ler görsel hasarın saptanmasında daha etkili oldukları gibi, tanıyıda güçlendirir (5). Örneğin bazı MS'liler görme keskinlikleri normal olmasına rağmen orta boyutlu objeleri seçememektedirler (5,25). Çünkü bu hastalarda orta uzaysal frekansındaki uyarılara karşı kontrast duyarlılıklarında azalma vardır. Bazen de spesifik bir patern oryantasyonuna karşı (horizontal-vertikal) anormal GUP oluşmaktadır (5). Örneğin optik nöritli hastalarla yapılan bir çalışmada, hastaların %89-95'inde GUP, %100'ünde renkli görme, %95'inde kontrast sensitivitesi, %90'ında da görme keskinliği anormal olarak bulunmuştur (5). Farklı hastalarda görmenin değişik boyutlarında sonradan farklı düzeylerde düzelme olmakla birlikte GUP latansında yıllarca değişiklik olmamıştır (5). Buda GUP'in optik nöritin prognozunda kullanılamayacağını göstermektedir (5). Uyarılmış potansiyelin multipl skleroz'da kullanılmasının nedeni tedaviyle bunların değişmediğinin düşünülmesidir (25). Ancak Mathews ve arkadaşları uyarılmış potansiyellerin %50 olguda MS'u önceden belirlemede yetersiz kaldığını göstermiştir (25).

#### **Renkli görme ile ilgili bilgiler:**

3 tip kon tarafından oluşturulan insan renkli görmesi bir kişinin dalga boyuna ve şiddet farklılıklarına bağımsız cevap oluşturma yeteneğidir (8, 30). Ayrıca klinik çalışmalar rengin işlenmesinde asimetri olmadığını da göstermektedir (1).

Aynı uzaklıklarda olmalarına rağmen kişi maviyi yeşil ya da kırmızıdan daha uzakta algılar. Bu tür farklılıklar görsel kortekste ki renge spesifik farklı nöron topluluklarından kaynaklanmaktadır (30). Fotopik görsel fonksiyon santral retina ile ilişkilidir (8). Mesopik ve skotopik görme ise retinanın periferik ve parasantral alanlarında olur. Uzaysal rezolüsyon ve buna karşılık gelen görme keskinliği foveanın merkezinde en fazla iken, perifere doğru

azalmaktadır (8). Konlar pik sensitivitelere göre kırmızı, yeşil ve mavi sensitif konlar olarak ayrılır (8). Retinada dağılımları farklıdır. Foveanın merkezi dikromatiktir (yeşil ve kırmızı sensitif konlar vardır), retinal alanın parasantralinde yoğunlaşan mavi konlar burada bulunmaz. Retinanın parasantralinde ve periferinde fotopik sistemle, rodların temsil ettiği skotopik sistem çakışır. Foveanın santralinde (1 derecelik yaya karşılık gelen bölümde) rodler bulunmazlar (8). Rodların tümünde spektral sensitivite aynı iken, konilerde bu sensitivite mavi spektrumunda maksimumdur (8). Mavi mekanizma sürekli ("sustained") nöral yolla taşınır (19).

Birkaç yüzyıldır oksipital korteksin inferior bölümündeki lezyonların akromotopsi yaptığı bilinmektedir (2). Bu hastalar etrafı gri görürken daha hafif formlarında tonlar ayırdedilemez (2). Unilateral lezyonlarda renkli görme bozuklukları olmaktadır (2). Şöyleki kontrilateral yarı-alanda akromotopsi olurken ipsilateral yarı-alanda renkli görme korunmaktadır (2). Son zamanlarda yapılan PET çalışmalarında linguinal ve fusiform girusları içeren inferior korteksin bir bölümünün renkleri işlemede özelleştiği gösterilmiştir (2, 24). Ayrıca maymunların görsel sisteminde yapılan çalışmalar insan renkli görmesini ve bunların serebral bozukluklarının anlaşılmasını sağlamıştır. Maymunlarda dalgaboyu bilgisi sitokrom oksidazdan zengin kabarcıkların olduğu V1 alanına uzanan parvocellüler afferent sistemle taşınır. V1 alanı, V4 alanına dalgaboyuna seçici input taşıyan V2'nin ince şeritleriyle bağlanmaktadır. V4 alanı renkli görmede, oryantasyon ve şeklin ayırdedilmesinde rol alır. Clarke ve Miklossy tarafından maymun ve insan görsel alanlarının olası benzerlikleri araştırılmıştır. İnsan görsel korteksinin inferior bölgesiyle yaptıkları çalışmalardan şu sonuçlar belirtilmiştir: kalkarin korteksin aşağı kenarı lingual girusun medial parçasına yerleşir, bu bölge maymun V1 bölgesine denktir; lingual girusun lateral parçası maymun V2 alanına denktir; ve fusiform girusun da bir bölümü maymun V4 alanına denktir (2). Lingual girus iki girustan oluşur, kalkarin sulkusun alt duvarını yapan medial girus ve lateral girus. Bunlar anatomik ve fizyolojik olarak birbirlerinden farklıdır (2). Fusiform girus transvers sulkusla ikiye ayrılır, dar anterior ve geniş posterior parçadan oluşur (2). Bu iki parça arasındaki sınır korpus kallosumun spleniumunun posterior kenarı seviyesindedir. Fusiform girusun posterior parçası bir sulkusla medial ve lateral giruslara ayrılır.

Inferior korteksin en arka bölümünde transvers bir sulkus fusiform girusu oksipital korteksin kutbundan ayırır. Bu bölgeler elektrofizyolojik cevaplara göre üç kategoriye ayrılır: 1. Güvenilir GUP'lerin kaydedildiği ve belirgin renk etkisinin gözlemlendiği lokalizasyonlar; 2. Güvenilir GUP'lerin kaydedildiği ve belirgin renk etkisinin gözlenmediği lokalizasyonlar, 3. Güvenilir GUP'lerin kaydedilmediği lokalizasyonlar.

Belirgin renk etkisinin gözlemlendiği lokalizasyonlar lateral lingual girus bölgesinde ve kalkarin sulkusun ön yarısının lateralindeki fusiform girusda ve kalkarin sulkusun anteriorunun arka yarısında bulunmaktadır. Lokalizasyonlara göre korteksdeki renk etkilerinin yüzdeleri: posterior fusiform girusta %50, lateral lingual girusta %38, oksipital polde %30, medial lingual girusta %20, inferior temporal girusta ise %5'tir (2). İkinci bölgedekilerse daha çok oksipital, kunead giruslarda ve kuneusdadır. Üçüncü bölgedekiler daha çok inferior temporal girustadır. Vizüel korteks dışındaki bölgelerin sadece %5'inde belirgin renk etkisi saptanmıştır. Medial lingual girusdaki renk etkileri nispeten kısa latanslı olarak saptanırken (ortalama latans=187 msn) lateral lingual girusda (222 msn) fusiform girusda (276 msn) ve inferior temporal girusda (370 msn) daha uzun latans saptanmıştır (2).

Kalkarin sulkusun laterali belirgin renk etkisi gösterir, fusiform girus ise renk bilgisinin analizinde görev alır. Lateral lingual ve fusiform giruslardan kaydedilen büyük ve uzun latanslı GUP'ler muhtemelen lokal olarak oluşmaktadır (2).

İnsanlardaki 18. ve 19. alanlar, sırasıyla maymunlardaki V2 ve V3 alanlarının arka parçalarına karşılık gelir (2). Maymunların V3 alanındaki birkaç nöron dalgaboyuna seçicidir. Bu nedenle oksipital kutuptan kaydedilen GUP'ler dorsal V2'den oluşur. Lateral lingual girus (tam olarak ventral V2) ve oksipital kutup (dorsal V2'nin bir bölümü) aynı düzeyde renk etkisi gösterirler (2). Corbetta ve arkadaşları V4 kompleksinin bir parçası olan dorsolateral bölgenin, dikkatin renge yöneltmesiyle aktive olduğunu söylemektedirler (2). Eğer durum buysa dorsal V4 lezyonları akromotopsi yapmazlar (2). V4 alanı rengin işlenmesiyle değil, şeklin algılanmasıyla ilişkilidir (24). Renk etkilerinin analiz süreleri incelendiğinde görsel korteksdeki dalga boyu seçici nöronal aktivitenin ilk basamağı medial lingual girusda başladığı, ilerleyici bir

şekilde lateral lingual girusa, fusiform girusa ve inferior temporal girusa yayıldığı görülür (2). Bu sonuçlar maymunlardaki anatomik çalışmalarla da uyumludur (2). Lateral lingual ve fusiform girusdaki renk etkilerinin medial lingual girusla karşılaştırıldığında daha geç ve geniş temporal yayılım olması, renk etkisinin daha fazla olduğu korteksdeki temporal rezolüsyonun fakir olduğunu gösterir. Stimulus arası interval arttıkça renk etkisinin büyüklüğünde progresif azalma olur. Renk etkisinin nörofizyolojik temeli bilinmemektedir (2). Ancak bölüm-içi ve bölümler-arası ilişkiden olabilir. Maymun V1'inde kırmızı nöronlar farklı bölümlere ayrılmışlardır. Bölüm-içi ilişkiler, bölümler-arası ilişkiden daha kuvvetli veya daha farklı olabilir. Bu benzer ilişki V2 ve V4'de de meydana gelebilir. Medial lingual veya kunead girusun uyarılmasıyla oluşan duygular titreşim ışık veya parlaklık şeklinde olmakta fakat renk değişikliği yaratmamaktadır. Bunun tersine kontralateral yarı alan için renk değişiklikleri spesifiktir. Bu da maymunlardaki V4'ün kompleks retinotopik organizasyonundan ve daha büyük reseptif alandan kaynaklanmaktadır. Klinik, anatomik ve PET görüntüleme çalışmaları insanın inferior oksipital korteksinde renk algılamadan sorumlu bir bölge olduğunu ve bunun maymunlardaki V4 alanıyla homolog olabileceğini göstermiştir. Görsel uyarıyla veya kortikal uyarımla oluşturulan renk etkileri en sık renk algısından sorumlu kortikal alanlarda olmalıdır, ancak bunun tam yeri bilinmemektedir. PET görüntülemesinde renk uyarısıyla lingual ve fusiform girusun aktive olduğu gösterilmiştir. İnsan V4 alanı laterale doğru inferior temporal girusa yayılım göstermemektedir, çünkü klinik, anatomik, PET, GUP ve kortikal stimülasyon çalışmaları bu bölgenin renk algılamasında ilişkisi olmadığını göstermiştir. Clarke ve Miklossy'nin tariflediği gibi renk değişiklikleri oluşturan bölgeler maymunlarda V4'ün anteriorunda yerleşir. Anterior lateral lingual girus Brodmann'ın 19. alanının en öndeki parçasına karşılık gelir. Buradan yapılan bazı kayıtlarda belirgin renk etkisi gösterilmiştir. Bu da V4'ün lateral lingual girusun en ön parçasına doğru uzandığını telkin eder. Gur ve Akri tarafından renk ve lüminans işlemi arasında bir etkileşim olduğu söylenmektedir. Eğer böyle bir etkileşim varsa, bu etkileşimin gözlemlendiği tek yapı posterior fusiform girus olabilir (2).

**MS ve renkli görme ile ilgili bilgiler**

Vasküler patolojilerde renk agnozisi veya renkleri isimlendirme bozukluğu olur ancak multipl skleroz gibi optik sinirin demyelinizan hastalıklarında renkli görme bozuklukları gözlenir (30). Multipl sklerozda bu durum perimetredeki renkli noktaların görülememesiyle saptanır (30). Optik sinir lezyonlarının erken dönemlerinde mavi-sarı görme bozukluğu olur (11). Bunu saptamak için kullanılan testler Ishihara pseudoisokromatik test (I-test), Farnsworth panel D-15 testi (F-test), Lanthony'nin seyrek 15-ton (L-test) testleridir (11). Yapılan çalışmalarda MS'lularda (optik nöriti olan ve olmayan gözlerde) ve kontrollerde I-test ile L-test arasında renkli görme bozukluğunu saptama açısından fark bulunmamıştır (11). Konjenital renk körlüğünü saptamak amacıyla kullanılan I-testinin, L-testine üstünlüğü tekrarlanabilir olmasından kaynaklanmaktadır (11). F-testi mavi-sarı görme bozukluğunu saptayabilmesine rağmen zaman alıcı, yorucu ve normal kognitif fonksiyon gerektirmesi nedeniyle tercih edilmez (11). Akkiz renkli görme defekti, konjenitallerden farklı olarak kırmızı-yeşile karşı değil, mavi-sarıya karşı olup unilateral veya farklı düzeylerde her iki gözde birden olabilir, sıklıkla da görme keskinliğinde azalma ile birlikte. (11). Fakat mavi-sarı tonlarında konfüzyon olması optik sinirdeki hafif demyelinizasyon için patognomonik değildir, çünkü 60 yaş üzerinde lensde meydana gelen renk değişiklikleride mavi-sarı bozukluğuna yol açmaktadır (11). Yapılan tüm çalışmalar GUP'i renkli görme testlerinden daha hassas bulmuşlardır (11). Bunun nedeni yüksek frekanslı akromatik yanıtları (ör: GUP) taşıyan hızlı iletimli lifler, düşük frekanslı zıt-renk yanıtını taşıyan yavaş iletimli liflerden daha fazla etkilenmektedir (11). Bu nedenle GUP'le renkli görme testlerinin birleştirilmesi daha avantajlı olabilir (11). Demyelinizasyona bağlı olarak gelişen optik nöritte renkli görme bozukluğu en sık kırmızı-yeşil görmeye karşıdır ve kalıcıdır (9). Yani renkli görme bozukluğu daha önce olan optik sinir hasarının duyarlı bir indeksidir(9). Fakat retinadaki konların dağılımı düşünülerek yapılacak renkli GUP, MS tanısında başvurulacak yöntem olabilir (11).

### **Renkli GUP'le ilgili bilgiler**

Renklerin GUP üzerine birtakım etkileri olduğundan sözedilir (30). 1975 ve 1983 yılları arasında Estevez ve arkadaşları GUP amplitüdüleri açısından insan kon sisteminin farklı spektral

sensitivitelerini araştırmışlardır (30). 1973 ve 1974'de Regan renkli paternli GUP'lerin renkli görme bozuklukları saptamada yapılandırılmamış uyararla oluşturulan GUP'lerden daha hassas olduğunu bulmuştur (30). Tek bir renk renksiz siyahla kullanıldığında; 1) patern içindeki rengin selektif testi yapılabilir, 2) renkli ile siyah kareler arasındaki luminans kontrastı Bezold etkisiyle uzaysal kontrast artırılarak oluşturulabilir, 3) iki renk birarada kullanılırsa kırma ve akomodasyonun dalga boyuna bağlı farklılıklardan kaynaklanan renkli görme bulanıklığı oluşur ki bu nlenmiş olur (30). Demyelinizan lezyonlara dirençli olan perifoveal alanların stimülasyonu maküler alandaki lezyonu gizleyebilir (15). Ayrıca korteksten kaydedilen kortikal GUP'ler kortikal aktiviteyi yansıtır (3). Bu nedenle farklı kortikal alanların birbirinden ayırımında kolaylıkla kullanılamazlar (3). Aynı şekilde saf kromatik modülasyon, parvo akımının başlangıcı olan tonik P $\beta$  ganglion hücrelerini, fazik P $\alpha$  hücrelerinden daha fazla modüle etmelerine rağmen, GUP'de bir cevap oluşurmamaktadır (3).

Görsel nöral işlem, uyarının rengine, büyüklüğüne, retinal berraklığa bağlı olarak değişir. Örneğin: Monokromatik GUP çalışmalarında yeşil hedefler en büyük amplitüdü yaratır. Bunu kırmızı ve mavi izler. Bu sıralama test edilen renklerin lüminans sıralamasını da yansıtır. Bu retina fokusundaki dalga boyu işik kaynağı ile retinal yüzey arasındaki uzaklığa da bağlıdır. Bu nedenle yeşil hedefler iyi fokuslandıkları için en büyük amplitüde sahiptir. Kırmızı imajlar aynı retinanın arkasına düşerek hiperopik olurlar. Mavi imajlarsa retinanın önünde kalarak miyopik olurlar. Bu nedenle bazı olgular mavi hedeflerde bulanıklaşma göstermişlerdir (16).

Daha önce bahsedildiği gibi kısa, orta ve uzun dalga sensitif konların insan retinasındaki dağılımı farklıdır. Marc ve Sperling'e göre uzun ve orta dalga boyuna spesifik konlar en fazla foveolada yoğundur. Ortalama olarak mm<sup>2</sup>'ye 70.000 kon düşerken, 40 derecelik periferde yaklaşık olarak 5000/mm<sup>2</sup> kon bulunmaktadır. Kısa dalga boyuna spesifik konların dağılımı çok farklıdır. 3 derecelik uzaklıkta 5000/mm<sup>2</sup> iken foveolada hiç bulunmaz (13). Regan durağan GUP kullanarak yaptığı çalışmada kromatik kontrast kanallarının luminans kontrast kanallarından farklı olduğunu söylemiştir (8). Mavi kromatik kontrast kanalları foveanın merkezinde ya hiç yoktur yada çok seyrek, düşük uzaysal frekansların analizinin gerçekleştiği

parafoveaya doğru artar (8). O halde kısa dalga boyuna spesifik konların fonksiyonunu saptamak için uyaran kısa dalga spesifik kon yoğunluğunun en fazla olduğu (en az 8 derecelik) alanı etkilemelidir (13, 19, 31). 13.3 derece etkili uyaran kullanıldığında kısa dalga sensitiflerin çoğunluğuyla beraber orta ve uzun dalga spesifik konlarda uyarılmış olur (13). Üç kon fotopigmentlerinin tepe sensitiviteyi mavi için 440 nanometre(nm), yeşil için 535 nm, ve kırmızı için 570 nm'dir (19). İzole kromatik sistemin uzaysal ve temporal özellikleri monokromatik zemin üzerine bindirilmiş uygun kombinasyondaki monokromatik test uyarısıyla sağlanır (19).

Stiles bunları anlatmak için  $\pi$  işaretini kullanmıştır. Maviyi,  $\pi_1$  ve  $\pi_3$ , yeşili  $\pi_4$ , ve kırmızıyı  $\pi_5$ 'le ifade etmiştir. Bu mekanizma kon fotopigmentlerinin spektral sensitivitesiyle yakından bağlantılıdır. Kırmızı ve yeşil mekanizmalarının genellikle uzaysal ve temporal özellikleri hemen hemen aynıdır. Buna rağmen izole mavi mekanizma pek çok anormallikler gösterir (19).

Renkli-siyah patern GUP'lerde göz dominansı rol almaz (30). 18-30 yaşları arasında kadınlarda erkeklere nazaran P100 latansı kısa, N80P100 amplitüdü büyük olmasına rağmen 30-60 yaş arasında latans farkı kalmamasına rağmen amplitüd korunmaktadır. N80P100 amplitüdülerinde yaşlanmayla beraber azalma görülmektedir. Renkli-siyah patern GUP'de her iki cinsten P100 latans uzunluğu uzundan kısaya doğru sırayla; mavi, kırmızı ve yeşil, N80P100 amplitüdü ise gene büyükten küçüğe doğru yeşil, kırmızı ve mavi şeklindedir. Cins farkının sebebi bilinmemektedir, seks hormonları ve kafatası büyüklüğü bu açıdan araştırılmaktadır. Bu yöntemle renk isimlendirme bozuklukları, renk agnozisi, görsel sistemin genikulat cisim ve korteks seviyesindeki renk algılama bozuklukları saptanabilir. Maymunların V4 alanıyla yapılan çalışmada hücre cevaplarının sadece renkle ilişkili olduğu bulunmuştur. Hücrelerin cevapları insanın ton algılamasıyla uyumludur (30).

Santral oksipital elektrod P100'ün kortikal kaynağına en yakın olduğundan dolayı Oz 'den kaydedilen GUP'lerde P100 amplitüdüyle uyaran tipinin ilişkisi en fazladır (8).

Nörofizyolojik çalışmalar dopaminerjik interfleksiform nöronların ve amakrin hücrelerin kon sistemini etkilediğini göstermiştir. Dopamindeki azalma dominant olarak görme alanının

santral bölgelerini etkiler, ki bu da renkli görmenin dopaminerjik modülasyonunu göstermektedir (4).

#### **MS ve renkli GUP**

MS plaklarının optik sinirde yüksek frekansta bulunmasının etiyolojisi anlaşılmış değildir (31). Bunun nedenini patojenlerin lamina kribrosaya, santral sinir sisteminden daha kolay penetre olmasına bağlanmaktadır (31). Bu sebeple görme yollarındaki subklinik lezyonları göstermek çok önemlidir. Yapılan testler içerisinde GUP en hassas yöntem olarak saptanmıştır. Son zamanlarda kontrast sensitivite testinin de etkili olduğu düşünülmektedir. Renkli görme testi ise GUP ve kontrast sensitivite testinin saptamadığı lezyonları gösterememiştir (31). Multipl sklerozda görsel sistem özellikle demiyelinizan lezyonlara duyarlı olmasından dolayı erken tanıda görme testleri çok yararlıdır (21). Parafoveal görme alanı boyunca olan renk ayrımı; görme alanının farklı bölgelerinde oluşarak görmeyi bozan demiyelinizasyon adacıklarını saptamada çok yararlıdır (21). Patern "onset-offset" uyarılmış potansiyeller 17. ve 18. kortikal alanlardan köken alan uzaysal kontrasta karşı oluşan cevaptır (26). Patern değişken cevapsa hareketin başlama ve bitmesiyle ilgili cevaptır, ve 17. alandan köken alır (26). Erişkin vakalarda C2 piki akomodasyona ve imajın keskinliğine hassastır, kontrollerde büyük kareler arasında değişkenlik olmaması nedeniyle patern GUP tercih edilir. PGUP'lerde 30 milisaniyenin üzerindeki yavaşlamalar aksonal demiyelinizasyona; dalga distorsiyonları ise skotom yada kontrast sensitivitesinde azalmaya bağlı olur (26). Bir anlamda optik sinirdeki dejeneratif değişiklikler sadece izole renkli görme mekanizmasını değil daha kompleks mekanizmalarda etkiler (20).

GUP cevaplarındaki pik amplitüdlerindeki fluktuasyon özellikle uzun süreli MS hastalarında gözlenir. MS'un gidişini monitörize etmek için her seferinde aynı tepenin latansının ölçülmesi gerekir. Testler arası fark, tutulmuş gözlerde tutulmamış gözlerden daha fazladır (20). Demiyelinize aksonların fonksiyonları uzun süreli uyarımla hızla bozulurlar yani görmede yorgunluk oluşur. Yapılan çalışmalarda optik sinir liflerinin tipleri arasında fark bulunamamıştır. GUP'i MS için spesifik yapan özellik shifting renkli GUP'in optik sinir liflerini alt gruplarına

ayırmayı sağlayabilmesidir. Bunun altında yatan mantıksa MS'lilerde renkli görme bozukluğunun olmasıdır (13). Buna ilaveten mavi-sarı bozukluğunda GUP'in daha az bozulmasının nedeni mavi mekanizmasının uzaysal ve temporal ayrışmasının düşük olmasından kaynaklanmaktadır (11). Mavi-sarı bozukluğunun olup GUP'in normal olması MS'daki anormallikleri saptamada GUP'in en hassas yöntem olmasıyla paradoks oluşturmaktadır (11). Elektoretinografide kırmızı uyararla elde edilen voltajın yüksek olması papillomaküler inhibitör liflerin demyelinizan lezyonlardan etkilendiğini düşündürür (23). Bu da shifting GUP ile elde edilen cevabın kırmızı uyaranda neden daha yüksek olduğunu açıklayabilir.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Renkli patem GUP çalışmasına Poser kriterlerine göre (Şema) 37 kesin MS (36 A1, 1 A2); 4 laboratuvar destekli kesin MS (3 B2, 1 B3) ve 1 klinik olası MS (1 C2) olmak üzere 42 hasta ve 20 sağlıklı kişi kontrol olarak alındı (10). Kontroller yaş ve cinsiyete göre MS olgularına benzeyen, görme keskinliği tam, Ishihara renkli görme testinde renkli görme bozukluğu saptanmayan, santral sinir sistemine ait hastalığı olmayan bireylerden oluşturuldu. Hastaların 25'i kadın, 17'si erkekti, yaşları 19-53 arasındaydı (ort.=33.4±8.0). Kontrol grubunun 6'sı erkek, 14'ü kadın olup, yaşları 19-63 arasındaydı (ort.=35.2±11.5). Kontrol grubu ile hasta grubu arasında istatistiksel anlamlı yaş ve cinsiyet farkı yoktu. Hastalığın başlangıcından sonra, 18'inde çift görme, 20'sinde görme bulanıklığı, 10'nunda görme keskinliğinde azalma ve 2'sinde de renkli görmede bozulma geliştiği saptandı. Test anında 16 hasta (%40) uzun süredir steroid veya immünmodülatör ilaç kullanmıyordu, 6 hasta (%15) oral metilprednisolon alıyordu, 12 hasta (%30) megadoz metilprednisolon kullanıyordu, 5 hastaya (%12.5) kısa süre önce megadoz steroid verilip kesilmişti ve 3 hasta (%7.5) kısa süre önce oral metilprednisolon almıştı ancak test anında ilaç alımları yoktu. Çalışmaya alınan hastaların BOS incelemesinde 18'inde oligoklonal bant (+)'ti, 10'unda IgG indeksi 1.57'nin üzerindeydi, ve 6'sında myelin bazik protein mevcuttu. Hiçbir hastada konfrontasyonla görme alanı defekti saptanmadı. İndirek oftalmoskopi ile yapılan fundus incelemesinde; 39 hastanın 76 gözü normal, 4 hastanın 6 gözünde temporal solukluk ve 1 hastanın 2 gözünde optik atrofi saptandı. Hastaların klinik nörolojik durumlarını kantite edebilmek için Kurtzke Özürlülük Durumu Ölçeği (KÖDÖ) ve Kurtzke Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (KGÖDÖ) kullanıldı. KÖDÖ skoru ortalaması 3.5±0.9, KGÖDÖ skoru ortalaması 3.8±0.9 idi.

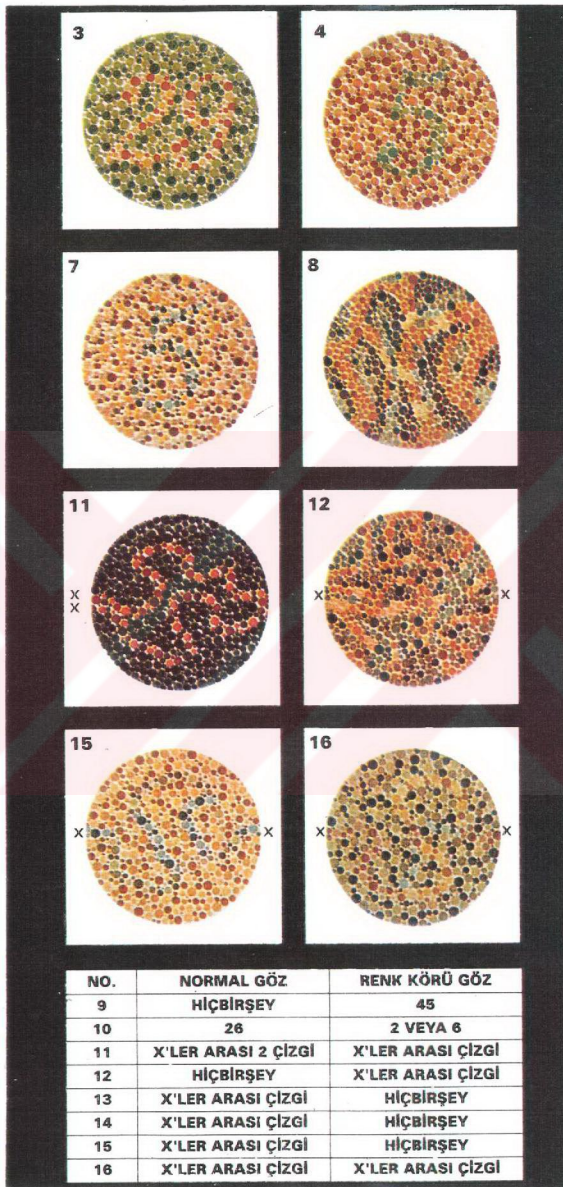
Anamnezde renkli görme, görme bulanıklığı, görme keskinliğinde azalma özellikle sorgulandı. Renkli görmeyi saptamak için 16 düzlemden oluşan Ishihara testi kullanıldı. Ishihara testi hem hasta grubuna hem de rastgele seçilen 99 sağlıklı kişiye uygulandı. (Ishihara testi düzlemleri Resim 1 ve 2'de görülmektedir).

Çalışmaya alınan her hastanın önce anamnezi alındı ve nörolojik muayenesi yapıldı. Görme keskinliği muayenesi gözlük kullanan hastaların gözlüğü kullanılarak Jaeger kartları ile her iki göze yapıldı. Ishihara testi, gözlüğü olanlarda kırma kusuru düzeltildikten sonra, sağ ve sol göze yapıldı. Hastaların göz dominansına bakıldı. Deney sırasında hastalar karanlık ortamda oturtuldu. Renkli dama patern GUP'ler DISA Neuromatik 2000 Elektronöromyografi cihazı kullanılarak değerlendirildi. Uyarı hastanın nasionunun 1 metre uzağından 19x16 derecelik açıyla 2 Hz frekansında uygulandı. Siyah-beyaz için kontrast %90'dı. Görme açısı 9°x 16° olarak saptandı. Dama paterni 5cm x 5cm boyutlarındaydı. Her renk için aydınlanma Minolta dynax 5000 I fotoğraf makinesi ile standardize edildi. Monoküler olan uyarı 128 x 2 şeklinde oldu. Gürültünün fazla olduğu durumlarda ortalama 300'e kadar çıkartıldı. Analiz zamanı 300 ms olarak tutuldu. Hastalar tüm test boyunca ekranın merkezindeki küçük pembe noktaya fikse oldular. Her bir göz 60 sn arayla iki kere uyarıldı. Bir göz uyarılırken diğer göz siyah bir bantla kapatıldı. Bir gözden diğer göze geçerken her iki göz adaptasyonun olası etkilerini azaltmak için kapalı tutuldu. Platin elektrotlar iniondan 2 cm yukarıya orta hatta subkutan olarak yerleştirildi (Oz'), referans Fz'ye yerleştirildi. Bandpass filtresi 1 Hz-1 Khz arasındaydı. Olguların konsantrasyonun azalmasına bağlı (yorgunluk ve dikkat azalması sonucu) olumsuz etkiyi nötralize edebilmek amacıyla beyaz-siyah, mavi-siyah, kırmızı-siyah GUP'ler her vakada değişik sırayla uygulandı. Bu şekilde kaydedilen renkli patern GUP'lar Oz' ve Fpz'den kayıtlarla elde edildi. Toprak sol bileğe bağlandı. Her iki gözden alınan sonuçlar bağımsız değişkenler olarak kabul edildi. Kayıtlamalarda her iki göz için P100 latansına, N80P100 (tepetepe) amplitüdüne, sağ ve sol latans farkına bakıldı. Tüm hastaların sözlü onayı alındı.

İstatistikler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İstatistik Anabilim Dalında student's t testi, ki kare testi, Mann-Whitney U ve Wilcoxon testi kullanılarak yapıldı.

NO.	NORMAL GÖZ	RENK KÖRÜ GÖZ
1	12	12
2	8	3
3	29	70
4	5	2
5	74	21
6	45	HIÇBİRŞEY
7	5	HIÇBİRŞEY
8	HIÇBİRŞEY	5

Resim 1: İshihara testi ( ilk 8 parça )



Resim 2: isihara testi ( ikinci 8 parça )

## BULGULAR

Görme keskinliği 20/50'nin üzerinde olan ve görme bulanıklığı tarifleyen hastalarda yapılan Ishihara testi değerlendirmeye alınmadı. Bu şekilde Ishihara testi; 17 MS'lunun 17 sağ ve 17 sol gözü değerlendirilerek yapıldı.

Ishihara testi uygulanan 99 sağlıklı bireylerden sadece 1'inin sol gözünde görme keskinliği 20/50'nin üzerinde saptandı. Buna göre 99 kişinin 99 sağ gözünün 43'ünde (% 43.4) ve 99 kişinin 98 sol gözünün 42'sinde (% 42.9) Ishihara testi bozuk olarak bulundu. Görme keskinliği 20/50 ve altında olan ve görme bulanıklığı tariflemeyen 17 MS hastasının 17 sağ gözünün 13'ünde (% 76) ve 17 sol gözünün 11'inde (% 65) Ishihara testi bozuk olarak saptandı. Sağlıklı bireylerde bozuk olan Ishihara düzlemlerin ortalaması sağ gözde  $0.69 \pm 0.96$ , sol gözde  $0.78 \pm 0.96$  iken, 17 MS hastasında ise sağ gözde ve sol gözde  $3.53 \pm 2.79$  olarak saptandı.

Kontrol ve hasta grubunun P100 latans ve N80P100 amplitüd ortalamaları sağ ve sol gözde tablo 1'de gösterildiği şekilde değişmektedir. Kontrol gruplarına ait 2 sağlıklı olgunun kayıtları Resim 3 ve 4'de gösterilmiştir.

Sağ ve sol P100 latansları farklı değişkenler olarak kabul edilip değerlendirildiğinde; S-B, M-S ve K-S P100 latanslarının ortalamaları açısından kontrol grubu ile MS grubu karşılaştırıldığında; tüm gruplar için MS'lularda P100 latansı ortalamaları kontrol grubundaki P100 latansına göre daha uzundur ve bu istatistiki olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ) (Tablo 2). Amplitüdlere kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak (S-B için  $p < 0.05$ , M-S için  $p < 0.01$ , K-S için  $p < 0.001$ ) küçük bulunmuştur (Tablo 3).

Kontrol grubundaki renkli ve renksiz PGUP'lerin P100 latansları karşılaştırıldığında, M-S'in P100 latans ort.'sı K-S'in P100 latans ort.'dan, K-S'in P100 latans ortalamasında S-B'in latans ortalamasından uzun olmasına rağmen (M-S > K-S > S-B); S-B latansları ile M-S latansları arasında, S-B latansları ile K-S latansları arasında ve M-S latansları ile K-S latansları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Kontrol grubunda amplitüdlere karşılaştırıldığında K-S'in amplitüdü S-B'in amplitüdünden, S-B'in amplitüdünde M-S'in amplitüdünden büyük olmasına

rağmen (K-S>S-B>M-S); S-B'in amplitüdü M-S'in amplitüdünden anlamlı farklı bulunmamış ( $p>0.05$ ), fakat S-B'in amplitüdü K-S'in amplitüdünden ( $p<0.05$ ) ve M-S'in amplitüdü K-S'in amplitüdünden anlamlı farklıdır ( $p<0.001$ ).

Hasta grubunda renkli ve renksiz PGUP'lerin P100 latansları karşılaştırıldığında K-S'in P100 latansı, M-S'in P100 latansından; M-S'in latansıda S-B'in P100 latansından uzun olmasına rağmen (K-S>M-S>S-B); M-S'in P100 latansı, K-S'in P100 latansından anlamlı farklı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ), fakat S-B'in P100 latansı M-S'in P100 latansından ( $p<0.001$ ) ve K-S'in P100 latansından ( $p<0.001$ ) anlamlı farklı bulunmuştur. N80P100 amplitüdülerine gelince S-B'in amplitüdü K-S'in amplitüdünden, K-S'in amplitüdünde M-S'in amplitüdünden uzun olmasına rağmen (S-B>K-S>M-S); sadece S-B'in N80P100 amplitüdü, M-S'in amplitüdünden farklıdır ( $p<0.05$ ). S-B'inki K-S'tan ve K-S'inkide M-S'tan farklı değildir ( $p>0.05$ ).

Tüm renkli ve renksiz PGUP'lerde, sağ göz ile sol göz arasındaki latans farkı; kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı farklı saptandı ( $p<0.01$ ) (tablo 4), ancak amplitüdüden açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ), (Tablo 5).

Hasta ve kontrol grubunda; test edilen renkte sağ veya sol göz kontrol P100 latansı ortalaması  $\pm 2SS$ 'in üzerinde ise veya sağ göz-sol göz latans farkı test edilen renk için kontrol latans farkı  $\pm 2SS$ 'a eşit veya üzerinde ise S-B, M-S, K-S dama PGUP patolojik kabul edildi. Buna göre hasta grubunda S-B dama PGUP %56, M-S dama PGUP %77.5, K-S dama PGUP ise %70; kontrol grubunda ise tüm renklerde %10 anormal bulundu (Tablo 6).

Hasta grubunda 2 hastanın her 2 gözünden, 1 hastanın sadece sağ gözünden ve 2 hastanında sol gözlerinden güvenilir dalga elde edilmediği için bunlar çalışma dışı tutuldu. Geriye kalan 77 gözde çalışmaya devam edildi. Buna göre test edilen renkte her iki göz kontrol P100 latans ortalaması  $\pm 2SS$ 'in üzerini patolojik kabul edince hasta grubundaki gözlerde S-B dama PGUP 37 gözde (%48), M-S dama PGUP 50 gözde (%65), K-S dama PGUP ise 52 gözde (%68) anormal bulundu. (Grafik)

Buna göre S-B, M-S, K-S dama PGUP'li normal olan 22 göz, S-B, M-S, K-S dama PGUP'li anormal olan 37 göz, S-B dama PGUP'li normal olup renkli dama PGUP'i bozuk olan 18 göz; ki

bunlardan S-B dama PGUP'li ve K-S dama PGUP'li normal olup M-S dama PGUP'li bozuk olan 3 göz (Resim 5 ve 6), S-B dama PGUP'li ve M-S dama PGUP'li normal olup K-S dama PGUP'li bozuk olan 5 göz (Resim 7 ve 8), S-B dama PGUP'li normal olup, K-S dama PGUP ve M-S dama PGUP'li bozuk olan 10 göz saptandı (Resim 9). S-B dama PGUP'li anormal olan ancak renkli dama PGUP'li normal olan göze hiç rastlanmadı (Tablo 7).

Hasta grubunda test edilen renkte her iki göz kontrol P100 latans ortalaması  $\pm 2SS$ 'in üzerini ve kontrol latans farkı  $\pm 2SS$ 'a eşit veya üzerinde ise S-B, M-S, K-S dama PGUP'li patolojik kabul edilince ise S-B, M-S, K-S dama PGUP'lerinin hastalar arasındaki dağılımı şu şekilde oldu. S-B, M-S, K-S dama PGUP'li normal olan 9 hasta, S-B, M-S, K-S dama PGUP'li anormal olan 21 hasta (Resim 10), S-B dama PGUP'li ve K-S dama PGUP'li anormal olup M-S dama PGUP'li normal olan 1 hasta, S-B dama PGUP'li normal olup renkli dama PGUP'i bozuk olan 9 hasta, ki bunlardan; S-B dama PGUP'li ve K-S dama PGUP'li normal olup M-S dama PGUP'li bozuk olan 1 hasta, S-B dama PGUP'li ve M-S dama PGUP'li normal olup K-S dama PGUP'li bozuk olan 1 hasta; S-B dama PGUP'li normal olup K-S dama PGUP ve M-S dama PGUP'li bozuk olan 7 hasta saptandı. Renkli PGUP'li normal olup S-B PGUP'i anormal olan hastaya hiç rastlanmadı (Tablo 8).

## Şema: Poser kriterleri

		<u>1'den fazla lezyon kanıtı</u>				
		Atak sayısı	Klinik	Paraklinik*	BOS(OKB/IgG)	
Klinik kesin	A1	2	2			
	A2	2	1	ve	1	
Lab. destekli kesin	B1	2	1	veya	1	+
	B2	1	2			+
	B3	1	1	ve	1	+
Klinik Olası	C1	2	1			
	C2	1	2			
	C3	1	1	ve	1	
Lab. destekli olası	D1	2				+

Tablo 1: Kontrol ve MS grubunun P100 latans ve N80P100 amplitüd ortalamaları

Gruplar	R göz latans msn	L göz latans msn	R göz amplitüd $\mu V$	L göz amplitüd $\mu V$
<b>Kontrol</b>				
Siyah-Beyaz	102.1 $\pm$ 7.9	101.2 $\pm$ 8.0	9.5 $\pm$ 4.5	9.8 $\pm$ 3.9
Mavi-Siyah	102.4 $\pm$ 6.5	103.4 $\pm$ 7.4	9.3 $\pm$ 4.2	9.6 $\pm$ 4.0
Kırmızı-Siyah	102.2 $\pm$ 7.1	102.4 $\pm$ 7.1	10.2 $\pm$ 4.2	9.9 $\pm$ 4.3
<b>Hasta grubu</b>				
Siyah-Beyaz	120.1 $\pm$ 18.5	121.9 $\pm$ 16.1	7.7 $\pm$ 3.8	7.4 $\pm$ 4.0
Mavi-Siyah	122.3 $\pm$ 18.2	124.4 $\pm$ 17.4	7.1 $\pm$ 2.9	7.3 $\pm$ 3.4
Kırmızı-Siyah	123.6 $\pm$ 18.6	124.9 $\pm$ 20.0	7.5 $\pm$ 3.8	7.2 $\pm$ 3.6

Tablo 2: P100 latanslarının ortalamalarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

Renkler	Kontrol msn	Hasta grubu msn	p değeri
Siyah-Beyaz	101.7 $\pm$ 7.9	121.0 $\pm$ 17.3	p<0.001
Mavi-Siyah	102.9 $\pm$ 6.9	123.3 $\pm$ 17.7	p<0.001
Kırmızı-Siyah	102.3 $\pm$ 7.0	124.3 $\pm$ 19.2	p<0.001

Tablo 3: N80P100 amplitüdlerinin ortalamalarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

Renkler	Kontrol $\mu V$	Hasta grubu $\mu V$	p değeri
Siyah-Beyaz	9.7 $\pm$ 4.2	7.6 $\pm$ 3.9	p<0.05
Mavi-Siyah	9.4 $\pm$ 4.0	7.2 $\pm$ 3.2	p<0.01
Kırmızı-Siyah	10.1 $\pm$ 4.2	7.4 $\pm$ 3.4	p<0.001

Tablo 4: Kontrol grubu ile hasta grubunun sağ göz-sol göz arası latans farklarının karşılaştırılması

Gruplar	Siyah-Beyaz msn	Mavi-Siyah msn	Kırmızı-Siyah msn
Kontrol	2.4 $\pm$ 3.3	2.3 $\pm$ 1.6	2.5 $\pm$ 3.4
Hasta grubu	6.5 $\pm$ 5.6	7.3 $\pm$ 6.8	5.4 $\pm$ 4.9
p değeri	p<0.01	p<0.01	p<0.01

Tablo 5: Kontrol grubu ile hasta grubunun sağ göz-sol göz arası amplitüd farklarının karşılaştırılması

Gruplar	Siyah-Beyaz $\mu V$	Mavi-Siyah $\mu V$	Kırmızı-Siyah $\mu V$
Kontrol	0.8 $\pm$ 0.8	1.1 $\pm$ 0.7	0.6 $\pm$ 0.4
Hasta grubu	1.1 $\pm$ 0.9	0.9 $\pm$ 1.2	1.1 $\pm$ 1.3
p değeri	p>0.05	p>0.05	p>0.05

Tablo 6: Renkli ve Siyah-beyaz PGUP için patolojik üst sınırlar

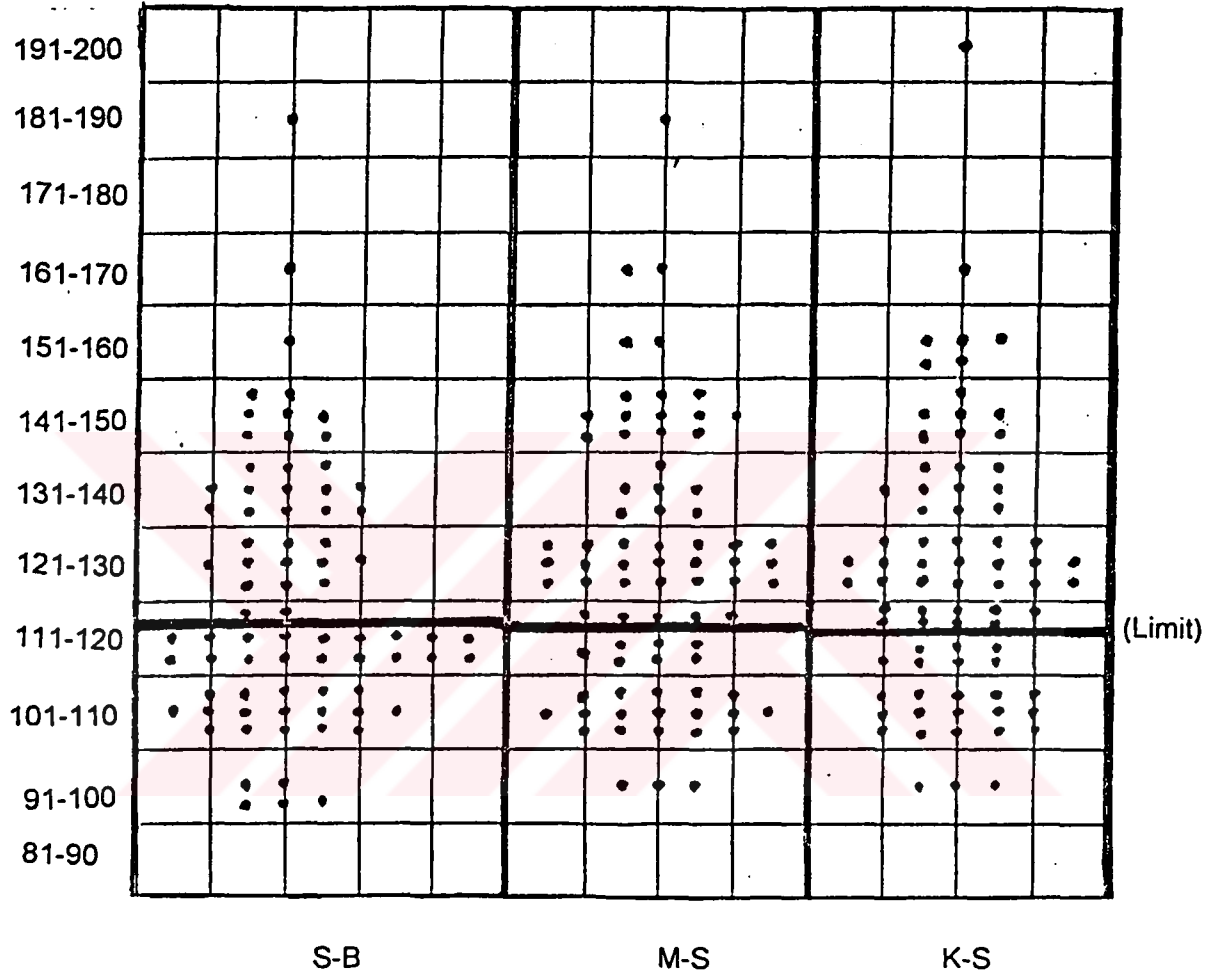
Uyg. PGUP	R P100 lat. ort. $\geq$ R kontrol P100 lat.ort. $\pm$ 2SS	L P100 lat.ort. $\geq$ L kontrol P100 lat.ort. $\pm$ 2SS	R-L P100 lat.farkı ort $\geq$ L kontrol P100 lat.farkı ort. $\pm$ 2SS	Pat. %
B-S	117.9 msn	117.2 msn	9.0 msn	56
M-S	115.4 msn	118.2 msn	5.5 msn	77.5
K-S	116.4 msn	116.6 msn	9.3 msn	70

Tablo 7: Kontrollerin sağ-sol gözlerinin latans ortalaması  $\pm 2SS$  ile karşılaştırıldığında uzun olarak saptanan dama PGUP'lerin hasta grubunun gözleri arasında dağılımı ( Göz sayısı=77)

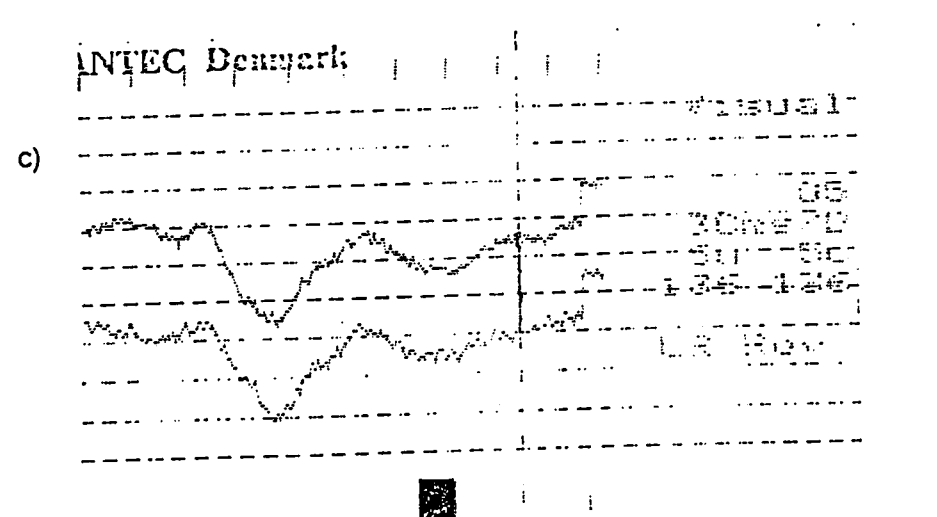
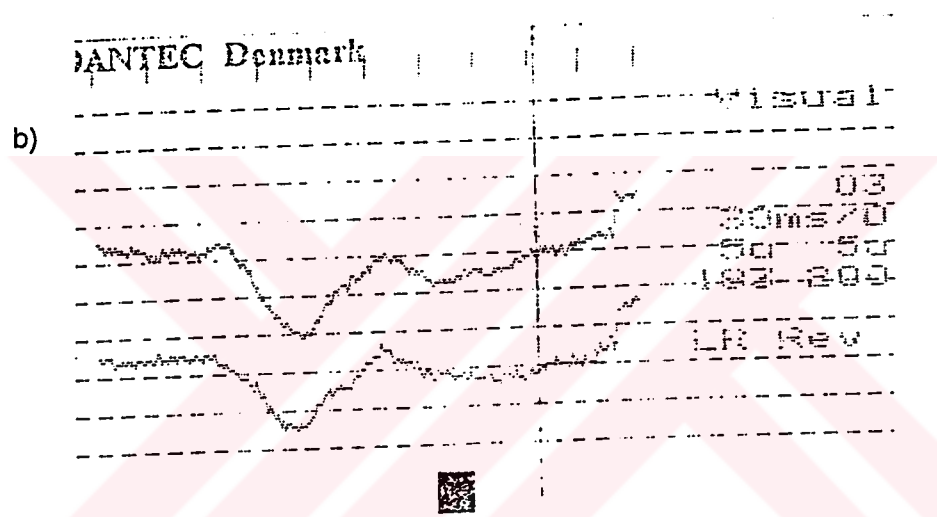
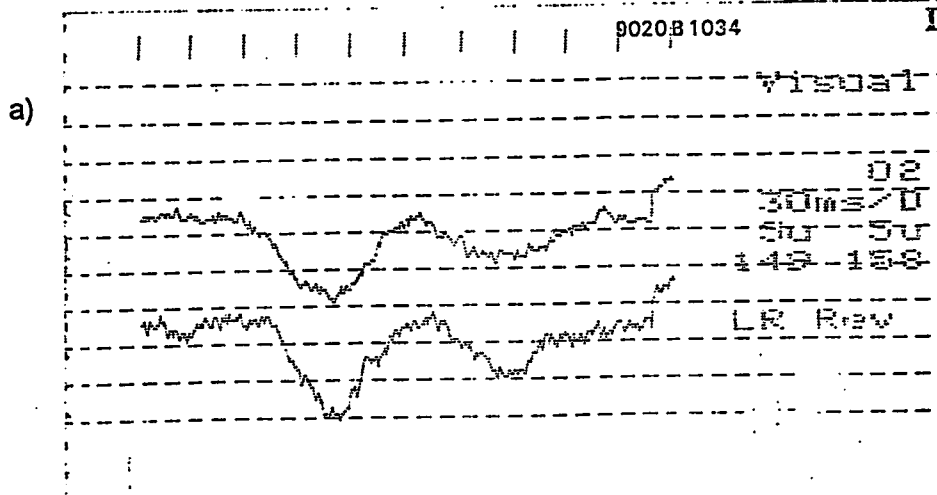
Beyaz-Siyah		Mavi-Siyah		Kırmızı-Siyah		Göz sayısı
Normal	Bozuk	Normal	Bozuk	Normal	Bozuk	
+		+		+		22
+		+			+	5
+			+	+		3
+			+		+	10
	+	+		+		0
	+	+			+	0
	+		+	+		0
	+		+		+	37

Tablo 8: Kontrollerle karşılaştırıldığında bozuk olarak saptanan dama PGUP'lerin hastalar arasında dağılımı (Hasta sayısı=40)

Beyaz-Siyah		Mavi-Siyah		Kırmızı-Siyah		Hasta sayısı
Normal	Bozuk	Normal	Bozuk	Normal	Bozuk	
+		+		+		9
+		+			+	1
+			+	+		1
+			+		+	7
	+	+		+		0
	+	+			+	1
	+		+	+		0
	+		+		+	21

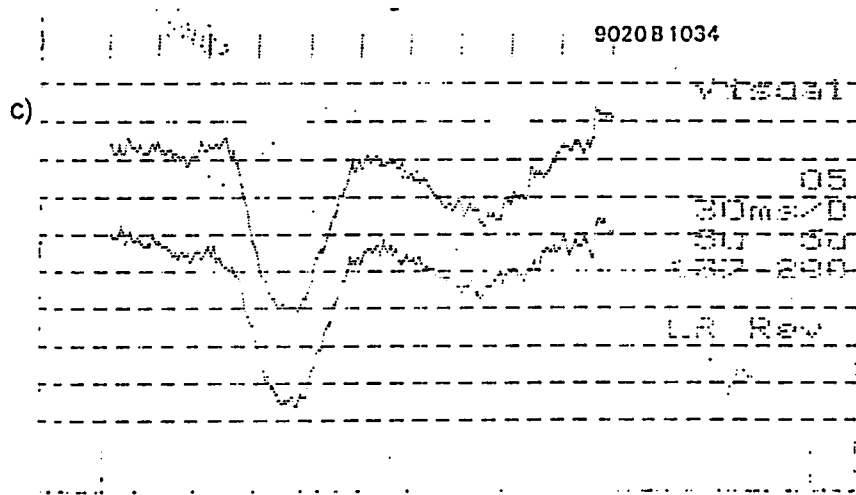
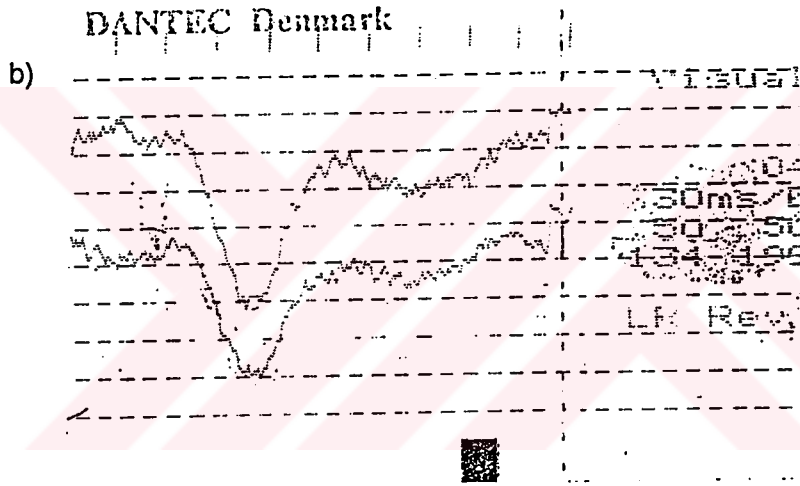
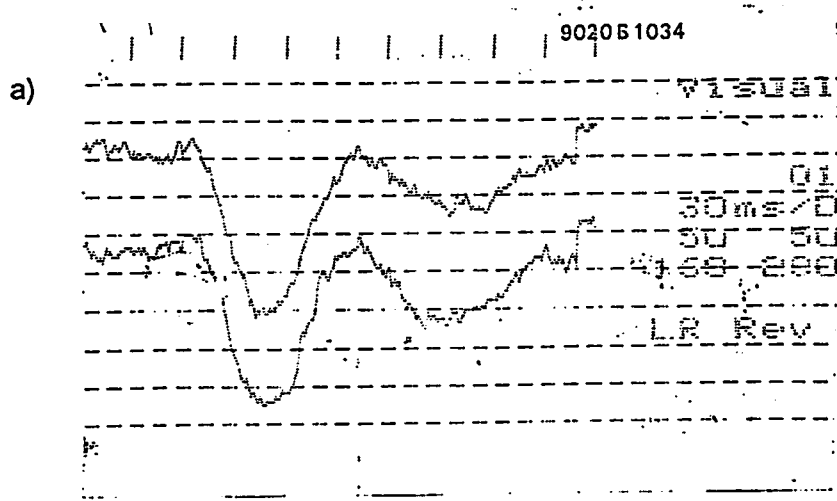


Grafik: S-B PGUP, M-S PGUP ve K-S PGUP P100 latanslarının kontrol P100 latans ortalaması  $\pm 2SS$ 'yi (limit) geçen değerler. ( Limit: B-S PGUP için 117.1 ms, M-S PGUP için 116.1 ms ve K-S PGUP için 115.8 ms)



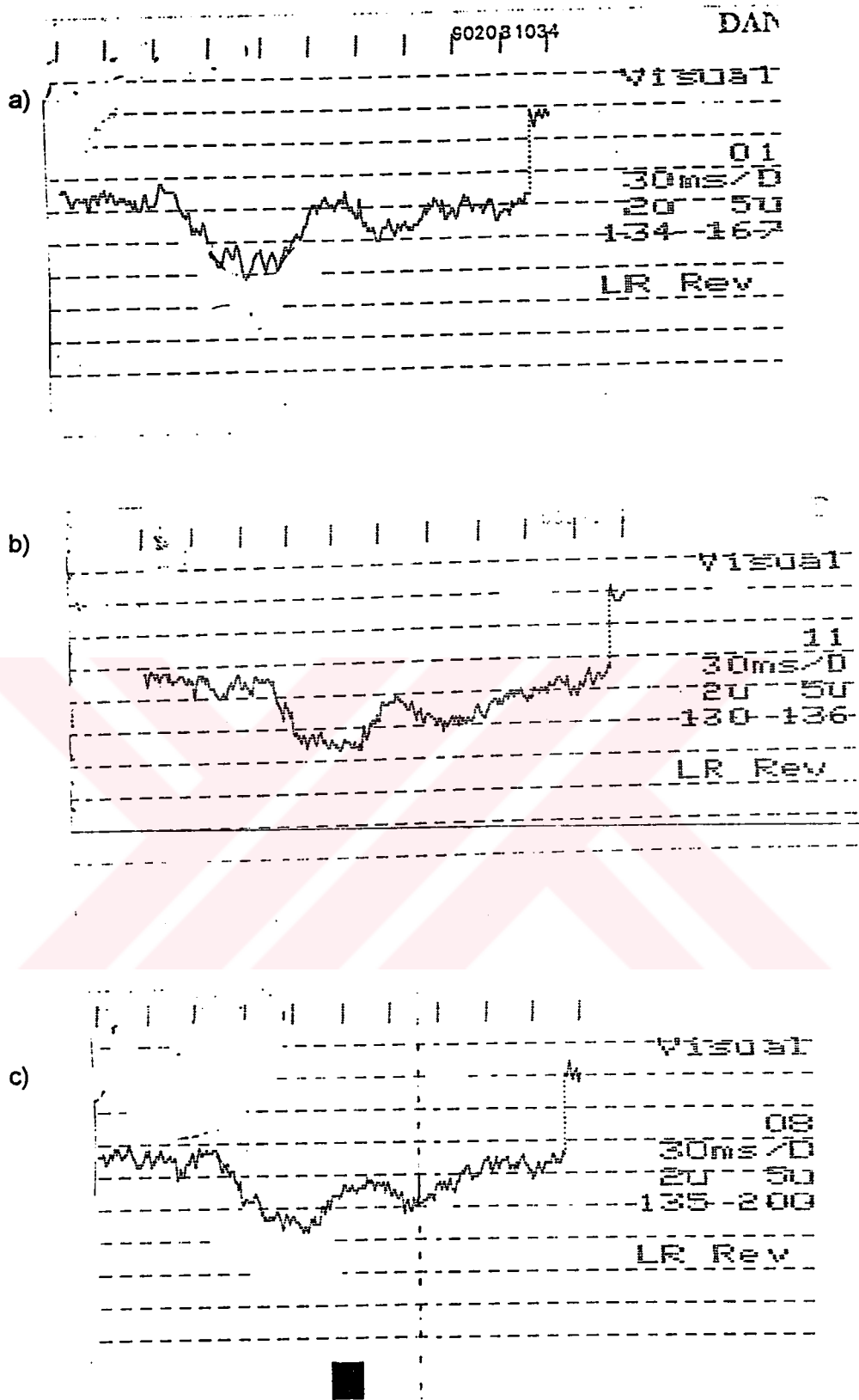
Resim 3: Kontrol grubundan bir olguda;

a) S-B PGUP kaydı, b) M-S PGUP kaydı, c) K-S PGUP kaydı



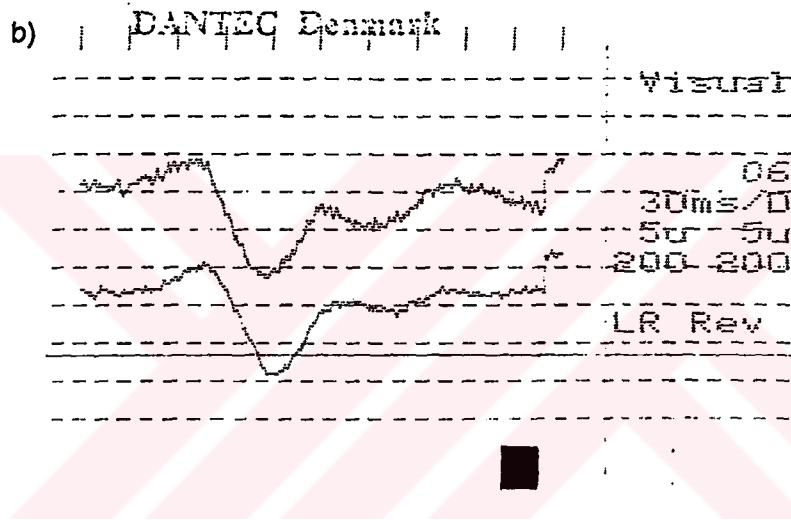
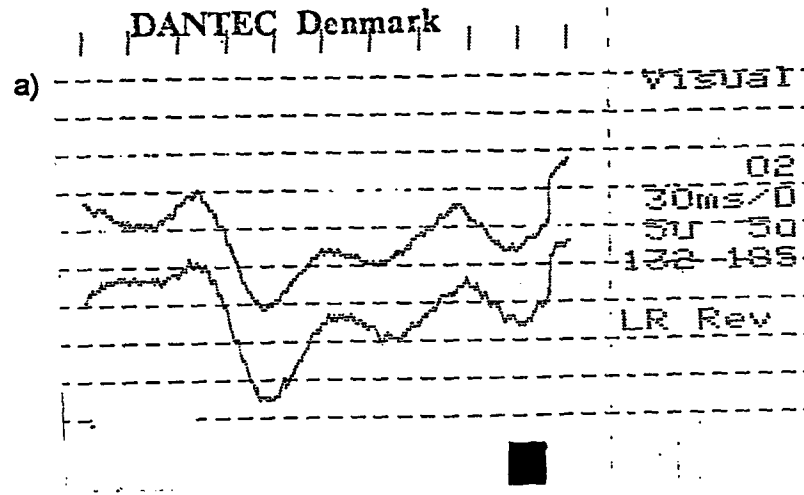
Resim 4: Kontrol grubundan bir olguda;

a) S-B PGUP kaydı, b) M-S PGUP kaydı, c) K-S PGUP kaydı



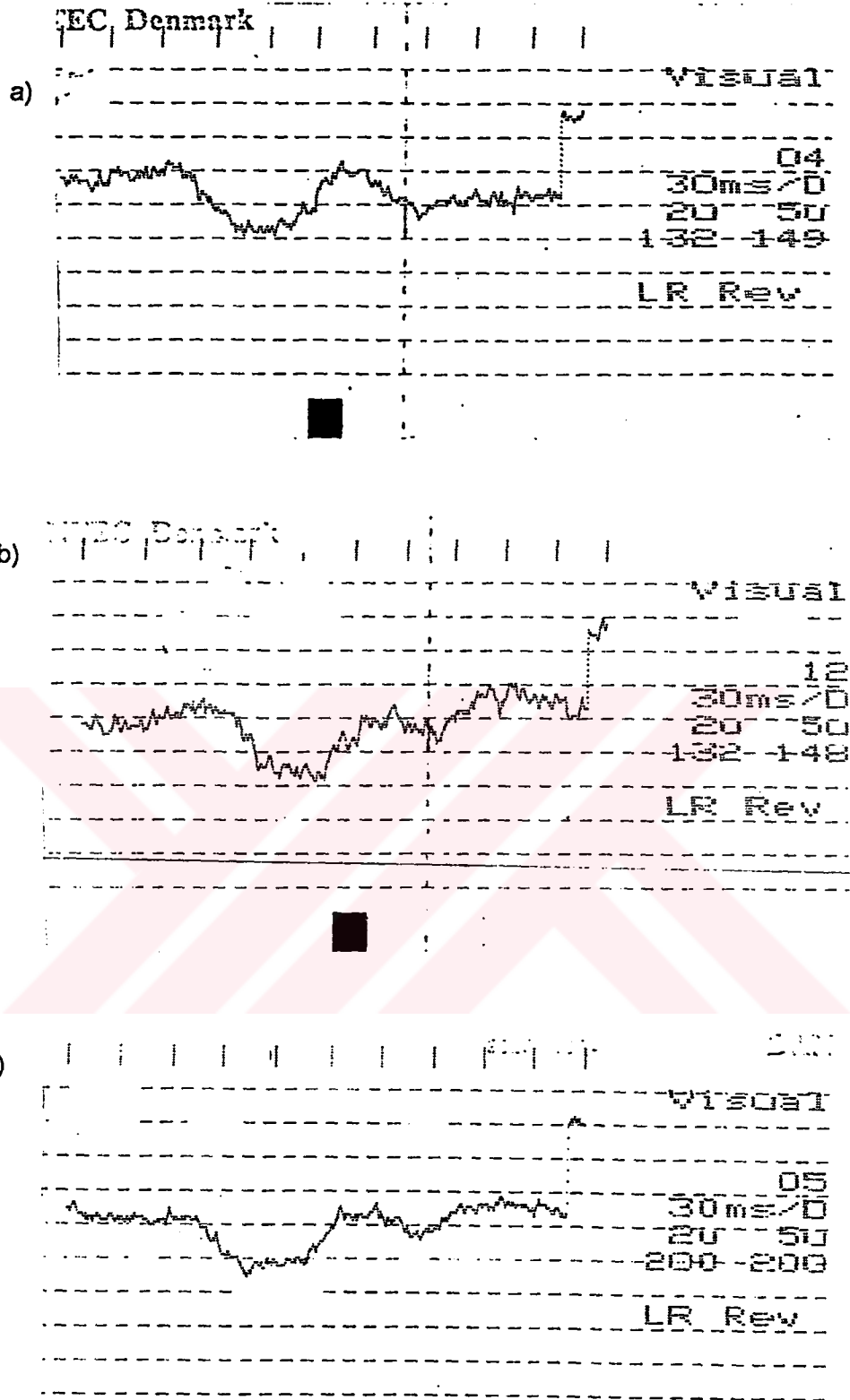
Resim 5. Hasta grubundan bir olguda;

- a) S-B PGUP kaydı: Normal
- b) M-S PGUP kaydı: Anormal
- c) K-S PGUP kaydı: Normal



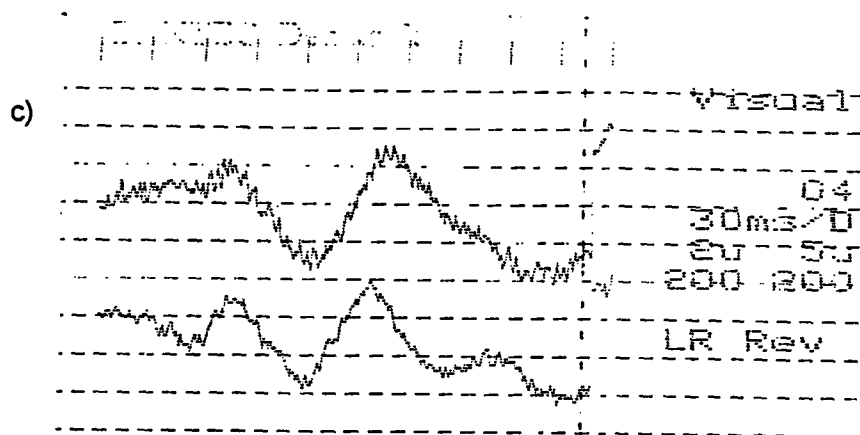
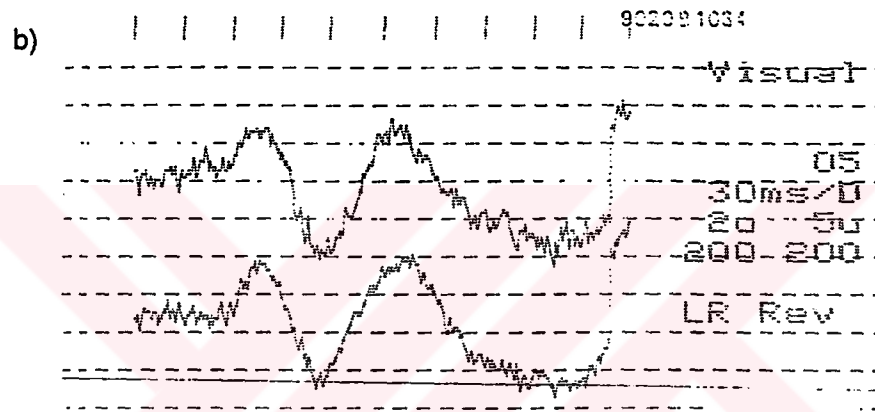
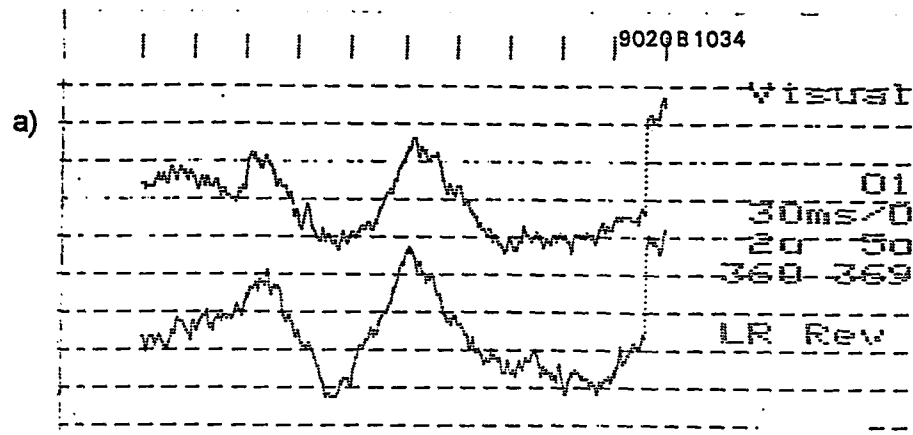
Resim 6: Hasta grubundan bir olguda;

- a) S-B PGUP kaydı: Normal
- b) M-S PGUP kaydı: Anormal
- c) K-S PGUP kaydı: Normal



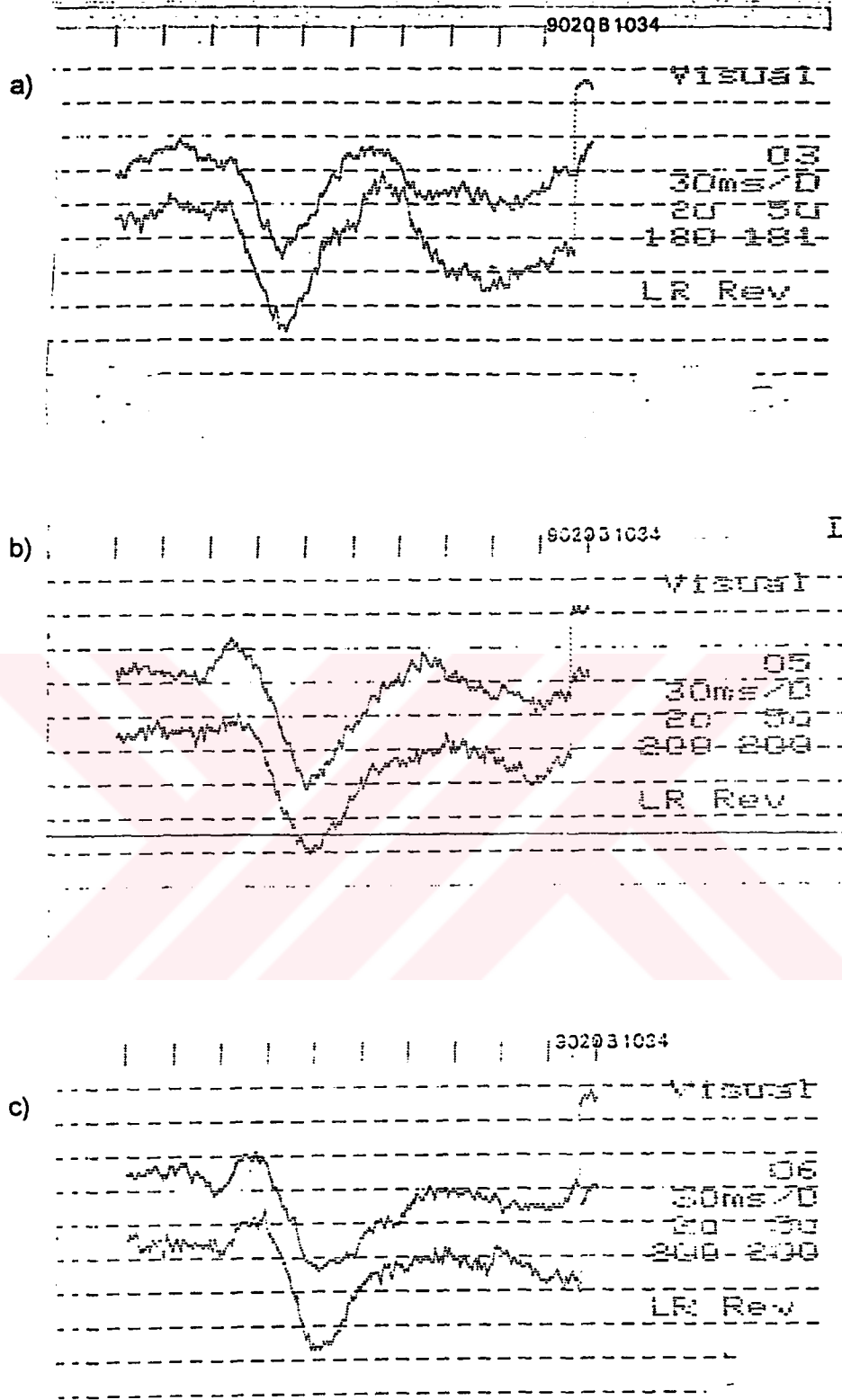
Resim 7: Hasta grubundan bir olguda;

- a) S-B PGUP kaydı: Normal
- b) M-S PGUP kaydı: Normal
- c) K-S PGUP kaydı: Anormal



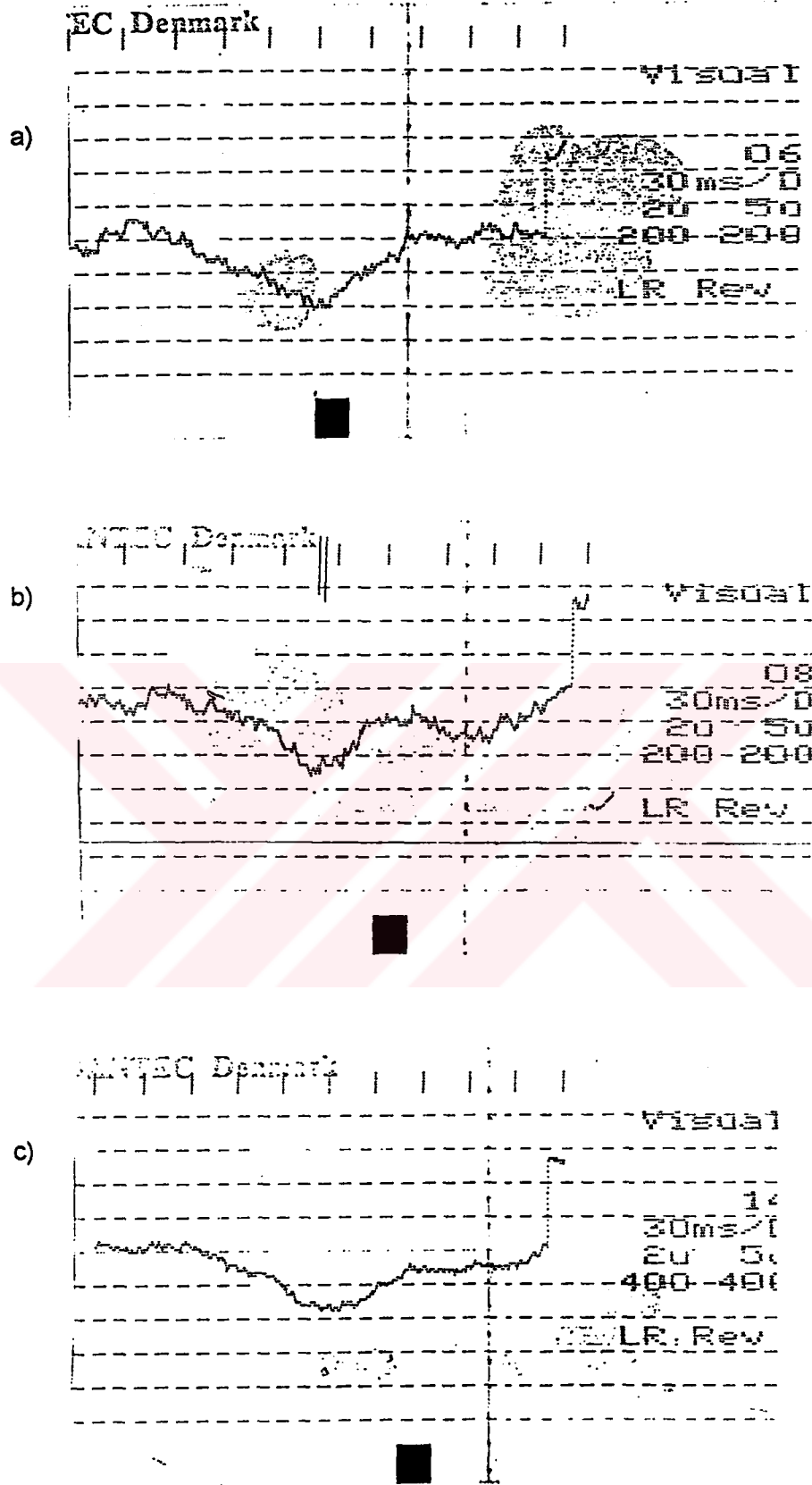
Resim 8: Hasta grubundan bir olguda;

- a) S-B PGUP kaydı: Normal
- b) M-S PGUP kaydı: Normal
- c) K-S PGUP kaydı: Anormal



Resim 9: Hasta grubundan bir olguda;

- a) S-B PGUP kaydı: Normal
- b) M-S PGUP kaydı: Anormal
- c) K-S PGUP kaydı: Anormal



Resim 10: Hasta grubundan bir olguda;

- a) S-B PGUP kaydı: Anormal
- b) M-S PGUP kaydı: Anormal
- c) K-S PGUP kaydı: Anormal

## TARTIŞMA

Multipl skleroz santral sinir sisteminin ve medulla spinalisin otoimmün patoloji sonucu geliştiği düşünülen demyelinizan hastalığıdır (10). Eskiden klinik ve anatomopatolojik olarak tanı konulurken, günümüzde tanı kriterleri içinde klinik bulgular, MRG, uyarılmış potansiyeller ve BOS'ta saptanan oligoklonal bant, yüksek IgG indeksi ve myelin bazik protein yer almaktadır (30). Relaps ve remisyonlarla seyreden hastalığın herhangi bir döneminde optik nörit gelişebilir (30). Optik nörit eşlik etsin veya etmesin, MS'lularda optik sinir tutulumu çok fazladır (31). Optik sinir lezyonunun gösterilmesi tanı açısından önemlidir (25,31). MS ayırıcı tanısında; akla gelen diğer alternatif tanılarda MS'da çok sık gözlenen optik sinir tutulumu ve patolojik GUP olmaz. Ancak tek başına beyaz-siyah PGUP MS'a spesifik değildir (5). Bir çalışmada optik nöritli hastaların %89-95 oranında anormal GUP olmasına rağmen %100 renkli görmenin bozulduğu bildirilmiştir (5). Buna göre MS'da siyah-beyaz PGUP o kadar hassas değildir (31). MS tanısını kuvvetlendirmek için PGUP'le renkli görme testlerinin birleştirilmesi daha avantajlıdır (11). Bu nedenle bazı yazarlar renkli GUP'in MS tanısında başvurulacak yöntem olabileceğini belirtmişlerdir (11). Ancak literatürde tek bir MS hastası dışında renkli dama PGUP'in MS hastalarının tanısında kullanıldığına dair bir bilgi bulunmamaktadır (30).

Biraz öncede bahsettiğimiz gibi görme yollarındaki subklinik lezyonları göstermek için en hassas yöntem GUP'dir, çünkü olasılıkla patojenler lamina kribrozaya santral sinir sisteminden daha kolay penetre olurlar (31). Ancak görsel uyarının özelliklerini değiştirerek (örneğin rengini değiştirerek) retinanın ve görsel yolların farklı parçaları uyarılabilir (5). Renklerin GUP üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir (30). 1973'te renkli patern GUP'lerin renkli görme bozukluklarını saptamada, yapılandırılmamış ("unstructured") uyarılarla oluşturulan GUP'lerden daha hassas olduğu bulunmuştur (30).

Hiçbir optik sinir tutulumu bulunmayan MS'lularda bile renkli görme testlerinde bozukluk olmaktadır, ancak yapılan çalışmalarda GUP daha sensitif saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada da anamnezinde optik sinir tutulumunu ifade edebilecek bir bulgusu olmayan (yani görme keskinliği 20/50'nin üzerinde olan ve görme bulanıklığı olmayan) MS'lularda sağlıklı

bireylere göre konjenital renkli görme bozukluğunu saptayan I-testi yüksek düzeyde bozuk saptandı. MS'lularda renkli görme bozukluğunu belirlemede; kırmızı-yeşil bozukluğunu saptamada hassas olan I-testinin kullanılmasının nedeni kesin MS hastalarındaki anormallikleri göstermede F ve L testlerine göre daha üstün olmasındandır (11).

Ayrıca kırmızı-yeşil bozukluğu genellikle hastalığın ileri dönemlerinde olur, olası ve şüpheli MS'lularda çok nadiren I-testinde bozukluk saptanır. Bizim hastalarımızın %97'si kesin MS olduğundan dolayı da bu kadar yüksek oranda I-testi bozuk saptanmış olabilir. Başka çalışmalarda I-testi, MS veya idiopatik optik nöritli hastalardaki renkli görme bozukluğunu %40-56 oranında saptarken bu çalışmada %65-76 oranında bozukluk saptanmıştır. Optik sinir lezyonuna bağlı renkli görme bozukluğu olan kişilerde mavi-sarı bozukluğu foveolar fiksasyon korunduğu sürece gözlenir, fakat fiksasyon egzantrik (parafoveolar) olursa kırmızı-yeşil bozukluğu eşlik eder, mavi-sarı bozukluğunu gizler. Sonuçta diffüz, bir özelliği olmayan renkli görme bozukluğu oluşur. Hastalığın erken dönemlerinde F-testi ile saptanabilecek mavi-sarı görme bozukluğu, ileri dönemlerde kırmızı-yeşil bozukluğu ile örtüşerek gizli kalabilir. Hastalarımıza F-testinin uygulanmamasının nedeni normal kognitif fonksiyon gerektirmesi ve çok uzun sürmesidir (11).

Hasta grubumuzda P100 latansları kontrol grubuna göre istatistikî anlamlı uzun bulunmuştur ki buda literatür bilgilerini desteklemektedir. Kesin MS'da gecikmiş GUP yüzdesi en fazla, olası MS'da ise en azdır. MS'da GUP gecikmesinin kesin nedeni bilinmemekle birlikte parsiyel demyelinizasyonun etken olduğu kabul edilmektedir. Yüksek temporal frekanslara cevabın selektif kaybı görüşü daha az kabul görmektedir. Eğer iletim bazı aksonlarda olmazsa temporal sumasyonun çoğu santral nöronun eksitasyon eşliğini aşmasından önce dahada uzadığı belirtilmektedir. Retinal gecikmesinde olayda etken olduğu düşünülmektedir. Demyelinizasyonun hem iletimde yavaşlama hem de iletim yapan aksonlarda anormal yorgunluğa neden olarak iletim durmasına yol açtığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (25).

Çalışmamızda MS'lularda, renkli ve S-B PGUP'lerde N80P100 amplitüdüleri kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak kısa bulunmuştur. Retinaya ulaşan ışık miktarındaki azalma,

pupil konstrüksiyonu, uygulanan dama PGUP çalışmasında kare boyutlarının küçülmesi, düzeltilmemiş kırma kusurları amplitüdde azalmaya neden olur (5). Ancak yaptığımız çalışmada bütün bunlara dikkat edilmesine rağmen hasta grupta amplitüdlere azalma saptanmıştır. Bunun sebebi demyelinize aksonların fonksiyonlarının uzun süreli uyarımla hızla bozularak görmede yorgunluk oluşturması olabilir (13). Ayrıca yapılan çalışmalarda optik sinir liflerinin tipleri arasında fark bulunmamasıda bu görüşü destekler niteliktedir (13).

Kontrol grubundaki renkli ve siyah-beyaz P100 latans ortalamaları M-S>K-S>S-B şeklinde olmasına rağmen istatistiki anlamlı bulunmamıştır, fakat N80P100 amplitüdlere K-S>S-B>M-S şeklindedir ve S-B'in amplitüdü K-S'in amplitüdünden ( $p<0.05$ ) ve M-S'in amplitüdünde K-S'in amplitüdünden anlamlı farklıdır ( $p<0.001$ ). İstatistiki anlamlılığa ulaşmamakla birlikte literatür bilgilerini destekler niteliktedir. Monokromatik çalışmalarda yeşil hedefler en büyük amplitüdü yaratır. Bunu kırmızı ve mavi izler. Bu sıralama test edilen renklerin lüminans sıralamasını da yansıtır. Retina fokusundaki dalga boyu ışık kaynağı ile retinal yüzey arasındaki uzaklığa da bağlıdır. Bu nedenle yeşil hedefler iyi odaklandıkları için en büyük amplitüde sahiptir. Kırmızı imajlar aynı retinanın arkasına düşerek hiperopik olurlar. Mavi imajlarsa retinanın önünde kalarak miyopik olurlar. Bu nedenle bazı olgular mavi hedeflerde bulanıklaşma göstermişlerdir (16). Kromatik GUP'lerin yorumu pek çok problem taşır (8). Çünkü kromatik patern GUP'lerin renkle mi yoksa lüminans kontrastıyla mı ilişkili olduğu bilinmemektedir (8). Uyarılan kompleks nöronlar lüminans bağımlı olmadığından amplitüd ve latansta olan değişikliklerin lüminans farkına bağlı olmadığı söylenmektedir (30). Hücrelerin cevapları insanın ton algılamasıyla uyumludur (30). Renk algısı retinada farklı yoğunluklarda toplanan 3 farklı konun simültane eksitasyonu ile meydana gelir. Retinanın santral foveal alanı sadece kırmızı-yeşil tip konuları içerirken, mavi konular santral fovea dışında bulunur. Ayrıca kırmızı ve yeşil tipteki konulardan da azdır. Mavi duyarlı mekanizma psikofiziksel olarak kırmızı duyarlı mekanizmadan bazı yönlerden farklıdır (8). Mavi konuların mutlak duyarlılığı kırmızı konulardan daha düşüktür (8, 13). Mavi sensitif mekanizma daha yaygın uzaysal bütünleşme gösterirken, daha zayıf uzaysal ayrıştırma gösterir. Retinadaki mavi konuların rölatif azlığı mavi

mekanizmanın duyarsızlığının nedenidir. Retina organizasyonundaki bu detaylar kırmızı kromatik kontrast kanallarının yüksek uzaysal frekansların analizi gerçekleştiği foveada daha fazla olduğunu düşündürmektedir (8).

Hasta grubunda renkli ve siyah-beyaz PGUP'lerin P100 latansları K-S>M-S>S-B şeklinde değişmektedir. S-B PGUP'lerin P100 latansı M-S'inkinden ve K-S'inkinden anlamlı farklı bulunmuştur. Buna ilaveten hasta grubunda N80P100 amplitüdüleri S-B>K-S>M-S şeklinde değişmekle birlikte sadece S-B PGUP'in N80P100 amplitüdü, M-S'inkinden anlamlı farklıdır ( $p < 0.05$ ). Siyahı diğer renklerle değiştirerek paternin total lüminansı korunarak sadece kromatik kontrast incelenmiş olur (8). Hafif etkilenmiş MS hastalarında zıt renk mekanizmaları çok fazla etkilenmez (11, 12). Subklinik kortikal lezyonların sensitiviteye olan etkileride göz ardı edilmemelidir (12). Her üç kon mekanizmasında olan hafif değişiklikler renkli görmeyi büyük oranda etkilemeyebilir, yani F-testinde bozukluk yaratmayabilir (12) Kromatik uyaran IV. tabakada lokalize olan dört sınıf kortikal nöronlar tarafından işlenir (18). Test edilen renge bağlı olarak şiddet, kontrast ve kare boyutları eşit tutulduğunda GUP amplitüdü olgular arasında belirgin şekilde değişir (18). K-S PGUP'deki amplitüd artışı şu mekanizmayada bağlı olabilir: Bazı hayvan çalışmaları ganglion hücrelerinin veya lateral genikulat cisimdeki hücrelerin antagonist reseptif alanlarını çevreleyen, geniş disinhibisyon zonlarının varlığını göstermiştir (27). İnsanlardaki ve hayvanlardaki histolojik ve elektrofizyolojik çalışmalar retinal hücreler üzerine santrifugal optik sinir liflerinin inhibitör fonksiyonları olduğunu düşündürür. Bu lifleri tutan demyelinizan lezyonlar MS hastalarında, elektroretinografideki b dalgasının genişlemesinden sorumludur. Demyelinizan lezyonlar maküler görmeyi ilgilendiren papillomaküler lifleri tutar. Bu nedenle bu bölgeden geçen inhibitör lifler periferden geçen liflerden daha fazla tutulur. Kırmızı titrek ışıkla oluşturulan elektroretinografide b dalgası voltajı artar. Bu artış, inhibitör santrifugal etkilerden yoksun olan maküler bölgedeki kırmızı sensitif konların, artmış konsantrasyonuna bağlıdır (23).

Hasta grubunda sağ ve sol göz latansları ayrı ayrı değerlendirildiğinde S-B dama PGUP %56, M-S dama PGUP %77.5, K-S dama PGUP ise %70 anormal bulunurken, sağ ve sol göz

test edilen renkte limit değere göre değerlendirildiğinde 77 gözde S-B dama PGUP %48, M-S dama PGUP % 65, K-S dama PGUP % 68 gözde anormal bulundu. B-S PGUP'i normal olmasına rağmen 1 hastada sadece M-S PGUP'de, 1 hastada sadece K-S dama PGUP'de, 7 hastada da M-S ve K-S PGUP'lerde bozukluk saptandı. MS'da psikofizyolojik testlerde (L-testi, F-testi, I-testi, gibi) saptanan mavi-sarı bozukluğu normal GUP ve normal görme keskinliği ile birlikte dir. Bu da optik sinir hastalıklarında mavi mekanizmanın daha kolay hasarlanabilir olmasından kaynaklanmaktadır (11). Mavi-sarı bozukluğunda GUP'in daha az bozulmasının nedeni mavi mekanizmasının uzaysal ve temporal ayrışmasının düşük olmasından kaynaklanmaktadır (11). Mavi-sarı bozukluğunun olup GUP'in normal olması MS'daki anormallikleri saptamada GUP'un en hassas yöntem olmasıyla paradoks oluşturmaktadır (11). MS'un görme keskinliği ve patern GUP'deki gecikme üzerine etkilerinin ayrılması, MS'in yüksek ve düşük uzaysal frekanslara karşı olan kontrast sensitivite lerini bağımsız olarak etkilemesine atfedilebilir (26). Psikofiziksel metodlarla yapılan çalışmalarda kısa dalga sensitif (mavi) kon mekanizmasının; orta dalga sensitif (yeşil), uzun dalga sensitif (kırmızı) konlardan farklı olarak özellikle hastalığın erken döneminde hasarlandığı bulunmuştur (12). Son zamanlarda tüm renk mekanizmalarının tutulduğuna dair görüş birliği vardır (12). Shifting-GUP'le her üç kon mekanizmasında kayıp saptanmıştır, fakat kayıp oranı değişiktir. Şöyle ki en az uzun dalga sensitif kon duyarlılığında, yani kırmızı kon duyarlılığında kayıp olmuştur (12). O halde şöyle bir olasılık akla gelebilir, defekt her üç kon sistemini eşit oranda etkiler ancak ilk bulgu kısa dalga sensitif kon sisteminde, hastalık ilerledikçe uzun dalga sensitif kon sisteminde ortaya çıkmaktadır (12).

Multiple skleroz tanısında görsel uyarılmış potansiyellerin duyarlılığını arttırmak için pek çok yöntem e başvurulmuştur. Kısa dalga sensitif (mavi), orta dalga sensitif (yeşil), uzun dalga sensitif (kırmızı) kon mekanizmaları shifting-GUP'la araştırılmıştır. Her üç mekanizmanın MS'da farklı olarak etkilenmesi çok şaşırtıcıdır. Kısa-dalga sensitifler; uzun dalga ve orta dalga sensitif konlardan köken alan liflerden daha fazla etkilenmektedirler. Ancak bu çalışmada hastaların büyük bölümü klinik kesin ve geç dönem MS oldukları için K-S PGUP ve M-S PGUP anormalliği

hemen hemen eşit oranda saptanmıştır. (M-S PGUP'de %65, K-S PGUP'de %68). Kon yayılımına göre düşünüldüğünde mavi-sensitif ganglion hücrelerinden köken alan lifler papillomaküler huzmenin daha periferal tabakalarına doğru ilerler. Orta dalga sensitif kon sensitivitesinde etkilenmesi konların genel yoğunluk sırasına uygun bir tutulumu destekler: Yoğunluk: uzun dalga sensitif>orta dalga sensitif>kısa dalga sensitif (12). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda daha çok kullanılan shifting renkli GUP çalışmalarında kısa dalga spesifik kon sisteminin kaydında en önemli sorun amplitüdün gürültü seviyesine yakın olması ve alan boyutu küçültülürse kısa dalga spesifik kon sensitivitesinin kaybedilmesidir (13). Ancak bu çalışmada böyle bir sorunla karşılaşmadan, güvenilir bir yöntem olan renkli dama PGUP'le, S-B PGUP'in saptamadığı optik sinir tutulumu saptanabilmiştir (15 )

S-B dama PGUP'le karşılaştırıldığında, renkli dama patern GUP, MS hastalarında optik sinir tutulumunu göstermede daha hassas bulunmuştur.

Görsel uyarıyla veya kortikal uyarımla oluşturulan renk etkileri en sık renk algısından sorumlu kortikal alanlarda olmalıdır, ancak bunun tam yeri bilinmemektedir. Ancak PET görüntülemesinde renk uyarısıyla lingual ve fusiform girusun aktive olduğu gösterilmiştir, Clarke ve Miklossy'de renk değişiklikleri oluşturan bölgelerin V4'ün anteriorunda yerleştiğini tariflemişlerdir. Burası yani anterior lateral lingual girus; Brodmann'ın 19.alanının en öndeki parçasına karşılık gelir. Buradan yapılan intrakortikal bazı kayıtlarda belirgin renk etkisi gösterilebilmiştir (2).

Biz buradaki çalışmamızda kortikal renkli görme alanlarını çalışmadık, ileri dönemde farklı alanlardan aynı test mekanizması kullanılarak yapılacak olan çalışmalarla belki de testin duyarlılığı artırılabilir.

Ancak MS'da renkli PGUP'in S-B PGUP'den daha hassas olduğu bu çalışma ile gösterilebilmiştir.

## SONUÇLAR

\* Sağlıklı bireylerde sağ gözde %43.4, sol gözde %42.9 olan Ishihara testi görme keskinliği 20/50'nin üzerinde olan ve görme bulanıklığı tariflemeyen MS'lularda; sağ gözde %76, sol gözde %65 olarak saptandı.

\*MS'lularda, renkli ve S-B PGUP'lerde; P100 latansı ortalamaları kontrol grubundaki P100 latanslarına göre istatistiki olarak anlamlı daha uzun saptandı.

\*MS'lularda, renkli ve S-B PGUP'lerde N80P100 amplitüdüleri kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak (S-B için  $p<0.05$ , M-S için  $p<0.01$ , K-S için  $p<0.001$ ) ufak bulunmuştur.

\*Kontrol grubundaki P100 latans ortalamasında M-S>K-S>S-B şeklindedir; ancak istatistiki anlamlı değildir. ( $p>0.05$ )

\*Kontrol grubunda N80P100 amplitüdüleri K-S>S-B>M-S şeklindedir; S-B'in amplitüdü K-S'in amplitüdünden ( $p<0.05$ ) ve M-S'in amplitüdünde K-S'in amplitüdünden anlamlı farklıdır ( $p<0.001$ )

\*Hasta grubunda renkli ve siyah-beyaz PGUP'lerin P100 latansları K-S>M-S>S-B şeklinde değişmektedir. S-B PGUP'lerin P100 latansı M-S'inkinden ve K-S'inkinden anlamlı farklı bulunmuştur.

\*Hasta grubunda N80P100 amplitüdüleri S-B>K-S>M-S şeklinde değişmekle birlikte sadece S-B PGUP'in N80P100 amplitüdü, M-S'inkinden anlamlı farklıdır ( $p<0.05$ ).

\*Hasta grubunda renkli PGUP'ta en fazla anormallik M-S dama PGUP'de (%77.5), sonra K-S dama PGUP'de ise (%70), en azda S-B dama PGUP'de (%56) vardı.

\*Hasta grubundaki gözlerde B-S PGUP'de anormallik %48, m-S PGUP'de %65, K-s PGUP'de ise %68 olarak saptandı.

B-S PGUP'i normal olmasına rağmen 1 hastada sadece M-S PGUP'de, 1 hastada sadece K-S PGUP'de ve 7 hastada da M-S ve K-S PGUP'lerde bozukluk saptandı.

B-S PGUP'i normal olmasına rağmen 3 gözde sadece M-S PGUP'de, 5 gözde sadece K-S PGUP'de ve 10 gözde de M-S ve K-S PGUP'lerde bozukluk saptandı.

## ÖZET

Multipl skleroz tanısı klinik, elektofizyolojik, magnetik rezonans görüntüleme ve BOS incelemesi ile konulur. Ancak tanının şüpheli olduğu durumlarda ek tetkik yöntemlerine ihtiyaç duyulur. Multipl sklerozda renkli görmenin bozulduğu bilinmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda psikofizyolojik renkli görme testlerinin GUP'e üstün olmadığı bulunmuştur. Bununla birlikte renkli yapılan elektoretinografi çalışmaları demyelinizan lezyonların renkli görmeden sorumlu 3 kon sistemini tutabileceğini gösterir niteliktedir. Ayrıca S-B GUP'le renkli görme testlerinden F-testi birarada uygulanırsa da hassasiyetin arttığı bilinmektedir.

Biz bu bilgilerin ışığında kesin ve olası multipl sklerozlu hastalarda psikofizyolojik test olarak İshihara testini, mavi-siyah, kırmızı-siyah ve beyaz-siyah dama PGUP'lerini aynı hastada aynı seansta çalıştık.

Multipl sklerozlularda İshihara testi kontrollere göre yüksek oranda bozuk saptandı. Kontrollerle karşılaştırıldığında P100 latansları uzun ve N80P100 amplitüdleride ufak bulundu. Siyah-Beyaz PGUP normal olmasına rağmen, kırmızı-siyah ile mavi-siyah PGUP ya tek başlarına ya da birlikte bozuk olarak saptandı.

Bu bulguları demyelinizan lezyonların kısa dalga-sensitif (mavi), orta dalga sensitif (yeşil), uzun dalga sensitif (kırmızı) kon mekanizmalarının yoğunluklarına bağlı farklı olarak etkilenmesini, kısa-dalga sensitiflerin erken dönemde, uzun-dalga sensitiflerinde geç dönemde etkilenmesi ile ve papullomaküler inhibitör liflerin demyelinizan lezyonlardan etkilenmesi ile açıkladık.

Başka bir taraftan bu çalışma ile MS'da siyah-beyaz PGUP'den daha hassas bir teknik olan renkli PGUP geniş bir MS serisinde gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Aine CJ, Harter MR: Visual event-related potentials to colored patterns and color names: Attention to features and dimension. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 64:228-245, 1986.
2. Allison T, Begleiter A, McCarthy G, Roessle E, Nobre AC, Spencer DD: Electrophysiological studies of color processing in human visual cortex. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 88:343-355, 1993.
3. Bach M; Gerling J: Retinal and cortical activity in human subjects during color flicker fusion. *Vision Res* 32(7):1219-1223, 1992.
4. Barbato L, Rinalduzzi S, Laurenti M, Ruggieri S, Accornero N. Color VEPs in Parkinson disease. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 92: 169-172, 1994.
5. Celesia GG, Visual evoked potentials in clinical neurology. In: *Electrodiagnosis in clinical neurology*. 17.chapter, 3.ed. Ed. Aminoff M.J., Churchill Livingstone. 467-489, 1992.
6. Celesia GG, Kaufman DI, Brigell M, Toleikis S, Kokinakis D, Lorraine R, Lizano B: Optic neuritis: A prospective study. *Neurology* 40:919-923, 1990.
7. Collins DWK, Carroll WM, Black JL. The effect of refractive error on the visual evoked potential. *Br Med Journal* 1: 231-232, 1979.
8. Ermolaev RY, Kleinman D: The effect of eccentricity and colour on negativity in pattern onset visual evoked potentials. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 59: 347-360, 1984
9. Francis DA: Demyelinating optic neuritis: clinical features and differential diagnosis. *Br J Hos Med* 45:376-379, 1991.
10. Francis GS, Antel JP, Duquette P. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. In: *Neurology In Clinical Practice*, vol.2. Ed. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Butterworth-Heinemann. Boston, London, Singapore, Sydney, Toronto, Wellington. 1133-1157, 1991.
11. Frederiksen J, Larsson H, Olesen J, Stigsby B: Evaluation of the visual system in multiple sclerosis.II. Colour vision. *Acta Neurol Scand* 74: 203-209, 1986.

12. Frederiksen JL, Larsson HBW, Paulus W, Zrenner E: Spectral sensitivity of visual evoked potentials elicited by shifting monochromatic checkerboard patterns-II. patients with multiple sclerosis. Clin Vision Sci 8(4): 375-383, 1993.
13. Frederiksen JL, Larsson HBW, Zrenner E: Spectral sensitivity of visual evoked potentials elicited by shifting monochromatic checkerboard patterns-I. Normal observers. Clin Vision Sci 8(4): 365-374, 1993
14. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J: Delayed visual evoked response in optic neuritis Lancet 1:982, 1972.
15. Hod Y, Pratt H, Schacham SE: Comparison of fiber optical and video monitor stimulations in normals and multiple sclerosis patients. Electroenceph clin Neurophysiol 64:411-416,1986.
16. Kergoat H, Lovasik JV: Visual neural performance for chromatic displays. Optometry and Vision Science 67(9):695-704, 1990.
17. Kimura J. Somatosensory and motor evoked potentials Ed 2. In: Electrodiagnosis in disease of nerve and muscle. Principles and practice. 2.ed.Ed.Kimura J F.A.Davis Comp. Philadelphia .406-407,1989.
18. Klemm WR, Goodson RA, Allen RG:Contrast effects of the three primary colors on human visual evoked potentials. Electroenceph clin Neurophysiol 55:557-566, 1983.
19. Klingaman RL, Moskowitz-Cook A. Assessment of the visual acuity of human color mechanisms with the visually evoked cortical potential. Invest Ophtalmol Visual Sci 18: 1273-1277, 1979.
20. Larsson H, Frederiksen J, Stigsby B, Olesen J: Evaluation of the visual system in multiple sclerosis.I. After-images compared to visual evoked potentials. Acta Neurol Scand 74: 195-202, 1986.
21. Menabue R, Nichelli P, Bellei S. Exposure times for colour discrimination in the parafoveal field: a new procedure to detect subtle visual dysfunction in multiple sclerosis patients. J Neurol Neurosurg Psych 49: 400-404, 1986.

22. Pedley TA, Emerson RG. Electroencephalography and evoked potentials. In: *Neurology In Clinical Practice*, vol.1. Ed. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Butterworth-Heinemann. Boston, London, Singapore, Sydney, Toronto, Wellington. 429-451,1991.
23. Pierelli F, Pozzessere G, Stefano E, Martelli M, Rizzo PA, Morocutti C: Pattern visual evoked potentials and flash electroretinogram in clinically definite multiple sclerosis . *Eur Neurol* 24:324-329, 1985.
24. Plendl H, Paulus W, Roberts IG, Bötzel K, Towell A, Pitman JR, Scherg M, Halliday AM: The time course and location of cerebral evoked activity associated with the processing of colour stimuli in man. *Neuroscience letters* 150:9-12,1993.
25. Regan D: Evoked potentials and their applications to neuro-ophtalmology. *Neuro-ophtalmology* 5(2): 73-108, 1985
26. Regan D, Spekreijse H: Evoked potentials in vision research 1961-1986. *Vision Res* 9: 1461-1480, 1986.
27. Rigaudiere F, Le Gargasson JF, Guez JE, Grall Y: Colored focal visual evoked potentials by cathode ray tube versus scanning laser ophthalmoscope. *Documenta Ophthalmologica* 84(1): 1-17, 1993.
28. Rudick RA, Schiffer RB, Schwetz KM, Herndon RM: Multiple sclerosis: The problem of incorrect diagnosis. *Arch Neurol* 43:578, 1986.
29. Sokol S, Moskowitz-Cook A: Effect of retinal blur on the peak latency of the pattern evoked potential. *Vision Res* 21: 1279-1286, 1981
30. Taghavy A, Kügler CFA: Colour-black pattern reversal visual evoked potentials (colour-black-pveps): neurobiological aspects and clinical applicability of a new method. *Intern J Neuroscience* 43: 225-256, 1988.
31. Van Diemen HAM, Lanting P, Koetsier JC, Strijers RLM, van Walbeek HK, Polman CH: Evaluation of the visual system in multiple sclerosis: a comparative study of diagnostic tests. *Clin Neurol Neurosurg* 94: 191-195, 1992.