

Potencjały wywołane w diagnostyce stwardnienia rozsianego

Małgorzata Zielińska

Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Potencjały wywołane (EP, *Evoked Potentials*) dzieli się na wzrokowe potencjały wywołane (VEP, *Visual Evoked Potentials*), somatosensoryczne potencjały wywołane (SSEP, *Somatosensory Evoked Potentials*), słuchowe potencjały wywołane z pnia mózgu (BAEP, *Brain Auditory Evoked Potentials*) i ruchowe potencjały wywołane po stymulacji magnetycznej (MEP, *Motor Evoked Potential*). Największe znaczenie w diagnostyce stwardnienia rozsianego (SM, *Sclerosis Multiplex*) ma badanie VEP, co wynika z faktu, że nerwy wzrokowe (n. II) należą do miejsc zajętych najwcześniej i najczęściej. W ocenie VEP, poza wydłużeniem latencji P_{100} , zwraca się uwagę na obniżenie amplitudy poniżej 5 μ V, zmieniony kształt odpowiedzi, różnicę latencji międzycyfrowej lub brak odpowiedzi. Częstość zmian VEP jest różna, sięga nawet 96%. Słuchowe potencjały wywołane z pnia mózgu pozwalają na obiektywną ocenę nerwu słuchowego i pnia mózgu. Częstość zmian w BAEP sięga 33–82%, w tym dotyczy 20% chorych bez objawów zajęcia pnia mózgu.

Somatosensoryczne potencjały wywołane rejestruje się znad kory czuciowej, po drażnieniu nerwu obwodowego bodźcem elektrycznym, przy czym pobudzenie rozchodzi się wzdłuż sznurów tylnych do zakrętu zaśrodkowego kory czuciowej. Ośrodkowy czas przewodzenia (CCT, *Central Conduction Time*) jest bardziej czułym wskaźnikiem niż określanie poszczególnych latencji.

Częstość nieprawidłowych SSEP sięga 84% u chorych z objawami czuciowymi i ponad 50% u pacjentów bez takich zaburzeń; SSEP wskazują na częste umiejscowienie plak w rdzeniu szyjnym. Ruchowe potencjały wywołane po stymulacji magnetycznej to badanie nieinwazyjne, w którym poprzez stymulację na poziomie kory i rdzenia można ocenić drogi piramidowe oraz czas ruchowego przewodzenia

ośrodkowego (CMCT, *Central Motor Conduction Time*). Zmiany MEP dotyczą 84% chorych z klinicznie pewnym SM. Ze wszystkich EP najbardziej przydatne w diagnostyce stwardnienia rozsianego są MEP, jednak rozpowszechnienie tej metody jest jeszcze zbyt małe.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, potencjały wywołane, stymulacja magnetyczna

Wstęp

Potencjały wywołane (EP, *Evoked Potentials*) to elektryczne odpowiedzi ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które powstają z opóźnieniem kilku-kilkudziesięciu sekund po zadziałaniu bodźca na swoisty receptor. W ich zapisie ocenia się latencję, amplitudę i kształt odpowiedzi. Latencja to czas opóźnienia odpowiedzi w stosunku do bodźca, mierzony w milisekundach (ms). Zależy ona od miejsca przyłożenia bodźca, położenia generatora potencjałów wywołanych oraz liczby synaps, przez które musi przemieścić się impuls. Amplitudę odpowiedzi mierzy się w miliwoltach (mV), a kształt odpowiedzi jest oceniany w porównaniu ze wzorcem. Wyróżnia się potencjały wywołane krótkiej latencji, które powstają w ośrodkach podkorowych i w pierwotnych ośrodkach receptywnych kory mózgowej i pojawiają się w czasie do 30 ms. Charakteryzuje je niska amplituda oraz stabilność latencji, interlatencji i wielkości odpowiedzi. Z kolei potencjały o średniej latencji, trwające 30–70 ms, są generowane przez pierwotne i dodatkowe pola receptywnie kory mózgowej i wykazują większą zmienność. Zmienne potencjały o długiej latencji powstające w ośrodkach kojarzeniowych kory mózgowej

Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Zielińska
Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź
tel.: +48 (0 42) 677 66 89
e-mail: tomziel0@poczta.onet.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2005, tom 1, 3, 106–113
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica

rejestruje się w czasie 70–500 ms po bodźcu. Potencjały wywołane dzieli się także na mózgowe, potencjały pnia mózgu i rdzeniowe. Nieprawidłowy obraz EP wynika z uszkodzenia na drodze od receptora do kory mózgu. Wprowadzenie kryteriów diagnostycznych przez Posera i wsp. [1] w 1983 roku, uwzględniających potencjały wywołane, utrwaliło ich znaczenie w diagnostyce stwardnienia rozsianego (SM, *Sclerosis Multiplex*).

Z klinicznego punktu widzenia nieprawidłowa odpowiedź wywołana umożliwia lokalizację uszkodzenia oraz może wykazać istnienie podklinicznych ognisk demielinizacyjnych, co stanowi podstawę do przeklasyfikowania przypadków prawdopodobnego SM do klinicznie pewnego. Niewątpliwymi zaletami EP są: nieinwazyjność, czułość, powtarzalność oraz łatwy sposób wykonania. Ograniczeniem ich wartości jest mała swoistość. Badania porównawcze użyteczności diagnostycznej EP różnią się w zależności od stosowanych kryteriów klinicznych oraz doświadczenia poszczególnych ośrodków, co powoduje dużą rozpiętość uzyskiwanych wyników [2].

W diagnostyce SM stosuje się:

- wzrokowe potencjały wywołane (VEP, *Visual Evoked Potentials*);
- somatosensoryczne potencjały wywołane (SSEP, *Somatosensory Evoked Potentials*);
- słuchowe potencjały wywołane z pnia mózgu (BAEP, *Brain Auditory Evoked Potentials*);
- ruchowe potencjały wywołane po stymulacji magnetycznej (MEP, *Motor Evoked Potentials*).

Wzrokowe potencjały wywołane

Praktyczne znaczenie w diagnostyce stwardnienia rozsianego ma badanie VEP, ponieważ nerwy wzrokowe (n. II) należą do miejsc najwcześniej i najczęściej zajętych. Odwracalny wzorzec czarno-białej szachownicy jest wyświetlany z częstotliwością 1–2 Hz. Uśrednioną odpowiedź odbiera się w punkcie O_z , z kory wzrokowej płatów potylicznych. Elektroda odniesienia jest położona w okolicy czołowej przedniej F_z , a uziemiająca — w punkcie C_z , według międzynarodowego schematu 10–20. Potencjał kształtem przypomina literę V, rzadziej — literę W. Zwykle jest trójfazowy, składa się z: załamka ujemnego N_{75} , rejestrowanego z aksonów do warstwy ziarnistej kory wzrokowej; załamka dodatniego P_{100} , odzwierciedlającego czynność neuronów kory wzrokowej, czyli komórek piramidowych i gwiazdzistych dużych, oraz z załamka N_{145} wyrażającego depolaryzację kory mózgowej. W ocenie VEP u chorych na stwardnienie

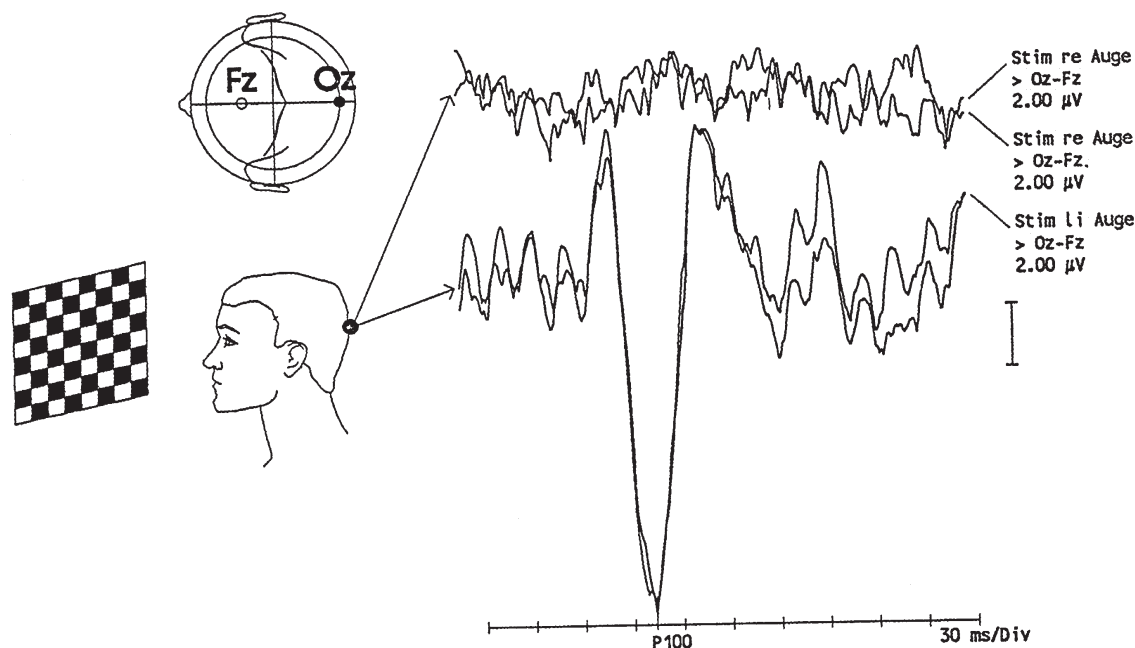
rozsiane uwzględnia się przede wszystkim wydłużenie latencji załamka P_{100} . Zwraca się także uwagę na obniżenie amplitudy poniżej $5 \mu V$, zmieniony kształt odpowiedzi, zwykle polegający na poszerzeniu kompleksu NPN, różnicę latencji i amplitud międzyocnych, ewentualnie brak odpowiedzi. Czułość VEP w wykrywaniu uszkodzeń dróg wzrokowych jest wysoka, jednak nie pozwala jednoznacznie wypowiedzieć się o etiologii zmian [3].

W fazie ostrej pozagałkowego zapalenia nerwu II dochodzi do obniżenia amplitudy odpowiedzi, a nawet zaniku potencjału (ryc. 1). Opóźnienie latencji P_{100} jako następstwo pozagałkowego zapalenia nerwu II utrzymuje się długo, mimo ustąpienia objawów klinicznych [4]. Świadczy to o stacjonarnym okresie procesu demielinizacji i dotyczy również 70–80% chorych z niemymi klinicznymi zmianami w nerwie wzrokowym. Jeśli dodatkowo amplituda odpowiedzi VEP jest obniżona, przemawia to za znaczącym ubytkiem włókien osiowych. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym frekwencja zmian VEP jest różna; w zaawansowanych stadiach choroby sięga nawet 96% i wykazuje silną korelację z innymi testami paraklinicznymi. Częstość rejestrowanych zaburzeń wzrasta zazwyczaj wraz z czasem trwania choroby. Zmiany VEP mają charakter stały, gdyż normalizacja zapisów w okresach remisji choroby dotyczy zwykle nie więcej niż 5% pacjentów. Nieprawidłowości w VEP mogą potwierdzać wielogniskowy charakter schorzenia, zwłaszcza w przypadkach spastycznego niedowładu kończyn dolnych [5].

Słuchowe potencjały wywołane pnia mózgu

Bodziec dźwiękowy „klik” jest krótkim, trwającym $100 \mu s$ impulsem, o natężeniu 60–70 dB powyżej progu słuchowego, podawanym za pomocą słuchawek, który powoduje powstawanie serii fal przemieszczających się przez pień i korę mózgową. Wywołane potencjały słuchowe dzieli się na wczesne, średnie i późne. Potencjały późne pochodzą z pól słuchowych kory mózgowej i są analizowane w czasie do 500 ms po bodźcu. Potencjały o średniej latencji, pochodzące z pierwotnej kory słuchowej, ujawniają się w czasie do 50 ms [6].

Podczas badania wczesnych potencjałów słuchowych, zwanych pniowymi, elektrody odbiorcze umieszczone są nad wyrostkami sutkowatymi — punkty A_1 , A_2 , elektroda odniesienia w punkcie C_z . Słuchowe potencjały wywołane z pnia mózgu rejestruje się jako 5–7 załamków, zgodnych z kolejnymi strukturami ipsilateralnej drogi słuchowej w pniu mózgu, przy czym ocenie jest poddawanych



Rycina 1. VEP — brak potencjału wzrokowego jako wynik pozagałkowego zapalenia prawego nerwu wzrokowego u chorego na stwardnienie rozsiane; droga wzrokowa lewa — zapis prawidłowy

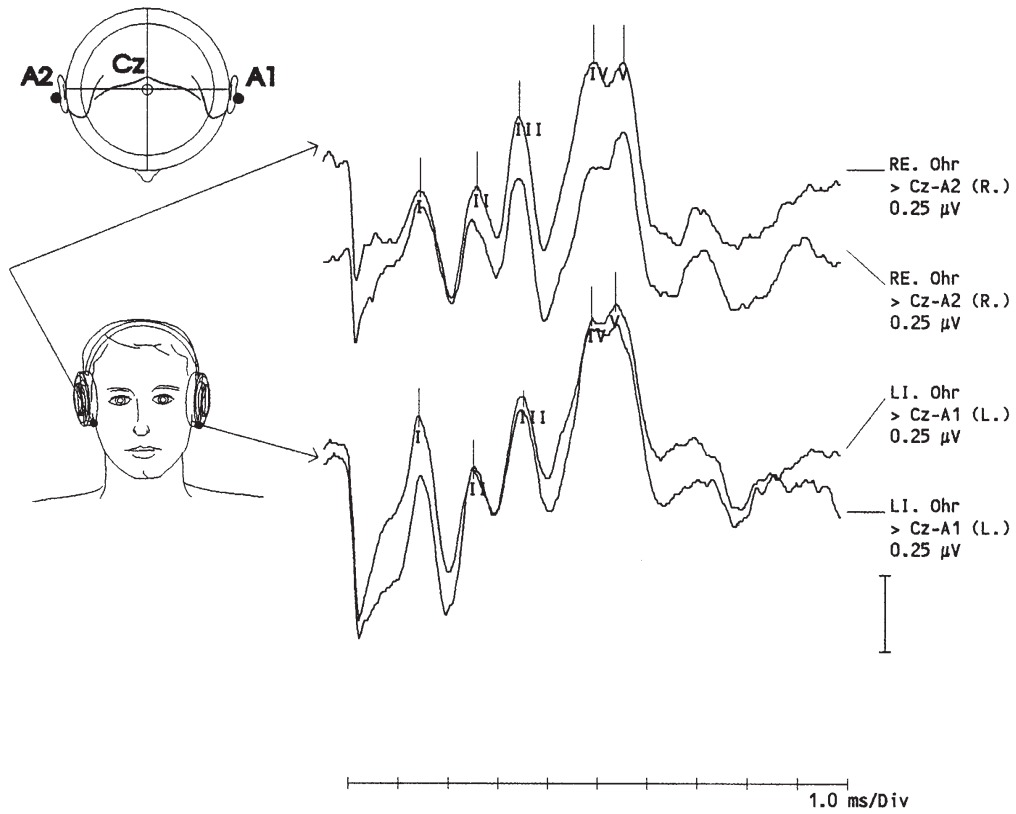
pierwszych 5 załameków. Pochodzące z obwodowej części drogi słuchowej załameki I i II ujawniają się po 2 i 3 ms; załamek III — o czasie utajenia około 4 ms — jest generowany w moście przez neurony jąder ślimakowych i jąder oliwki górnej, IV załamek o latencji 5 ms pochodzi z jąder oliwki górnej i jąder wstęgi bocznej. Załamek V o latencji 6 ms jest generowany w górnym moście lub w śródmózgowiu. Załameki IV i V często nachodzą na siebie. Załamek VI o latencji 7–8 ms prawdopodobnie wiąże się z ciałem kolankowatym bocznym, a VII, pojawiający się po 9 ms, pochodzi z pierwotnej kory słuchowej. Najbardziej stałymi załamekami są I, III, V. Badając BAEP, ocenia się: latencję fal I, III, V, interlatencję I–V odzwierciedlającą czas przewodzenia od proksymalnej części nerwu słuchowego do górnej części mostu, interlatencję III–V reprezentującą przewodnictwo w górnym pniu oraz interlatencję I–III, która odpowiada przewodzeniu w pniu dolnym, a także amplitudę fal I, III, V oraz stosunek amplitudy V do I i morfologię zapisu (ryc. 2).

Powyższa metoda pozwala na obiektywną ocenę nerwu słuchowego i pnia mózgu, a ponadto umożliwia lokalizację ognisk, którym nie towarzyszą objawy kliniczne. Wydłużenie latencji zależy od demielinizacji drogi słuchowej w pniu mózgu. Poza tym u chorych na SM stwierdza się: obniżenie stosunku amplitudy V/I, brak załameka

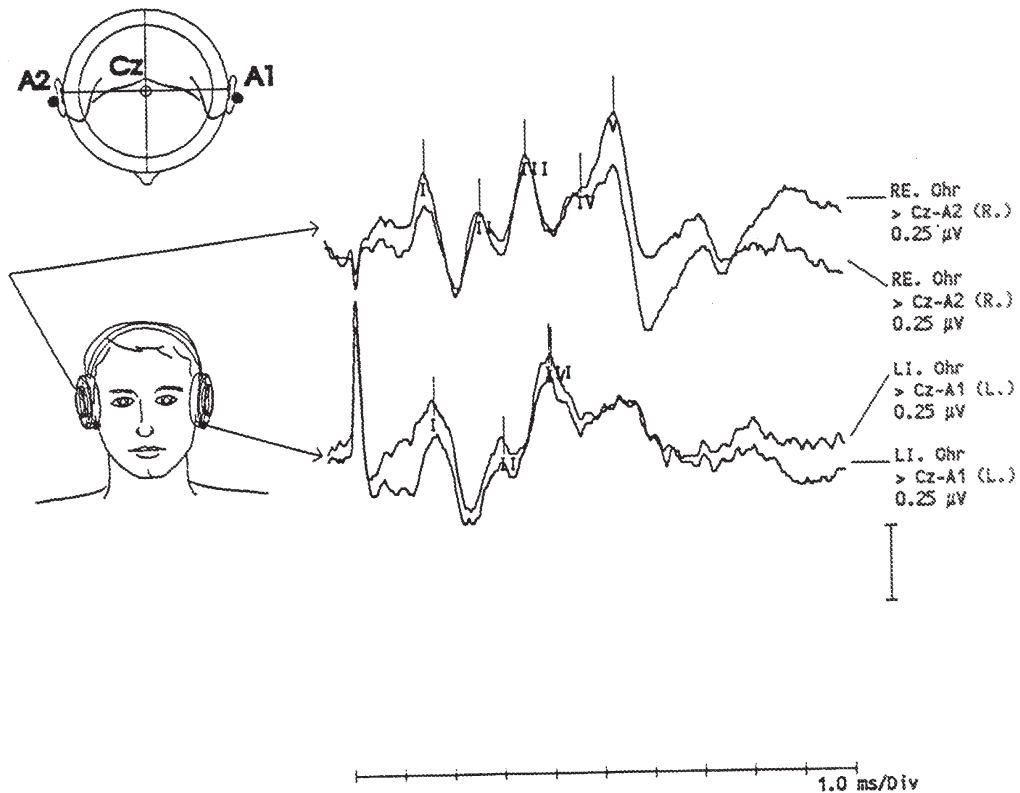
III, V, wydłużenie różnicy latencji między załamekami; ponadto możliwa jest obecność jedynie załameka I. Zmianą najczęściej stwierdzaną w stwardnieniu rozsianym jest wydłużenie interlatencji I–V (ryc. 3). Częstość zmian w BAEP sięga 33–82%, przy czym dotyczy około 20% chorych bez objawów zajęcia pnia mózgu. Na ogół wykazują one znaczną zgodność ze stopniem ciężkości stanu klinicznego. Mniejsza część nieprawidłowych zapisów BAEP w stwardnieniu rozsianym wynika prawdopodobnie z mniejszej długości dróg słuchowych w porównaniu do VEP i SSEP [7, 8]. Możliwość ujawnienia w pniu mózgu ogniska niemego klinicznie świadczy o wartości tej metody w diagnostyce SM. Dotyczy to szczególnie przypadków izolowanego pozagałkowego zapalenia nerwu II oraz niedowładu spastycznego kończyn dolnych.

Somatosensoryczne potencjały wywołane

Somatosensoryczne potencjały wywołane rejestruje się znad kory czuciowej, po drażnieniu nerwu obwodowego bodźcem elektrycznym, przy czym pobudzenie rozchodzi się wzdłuż sznurów tylnych do zakrętu zaśrodkowego kory czuciowej. Elektroda odbiorcza jest położona w punkcie C_3' i C_4' , a elektroda odniesienia — w punkcie F_z . Kształt i forma zapisu SSEP są dobrze poznane. Stymulując nerw pośrodkowy w nadgarstku, rejestruje



Rycina 2. BAER — zapis prawidłowy



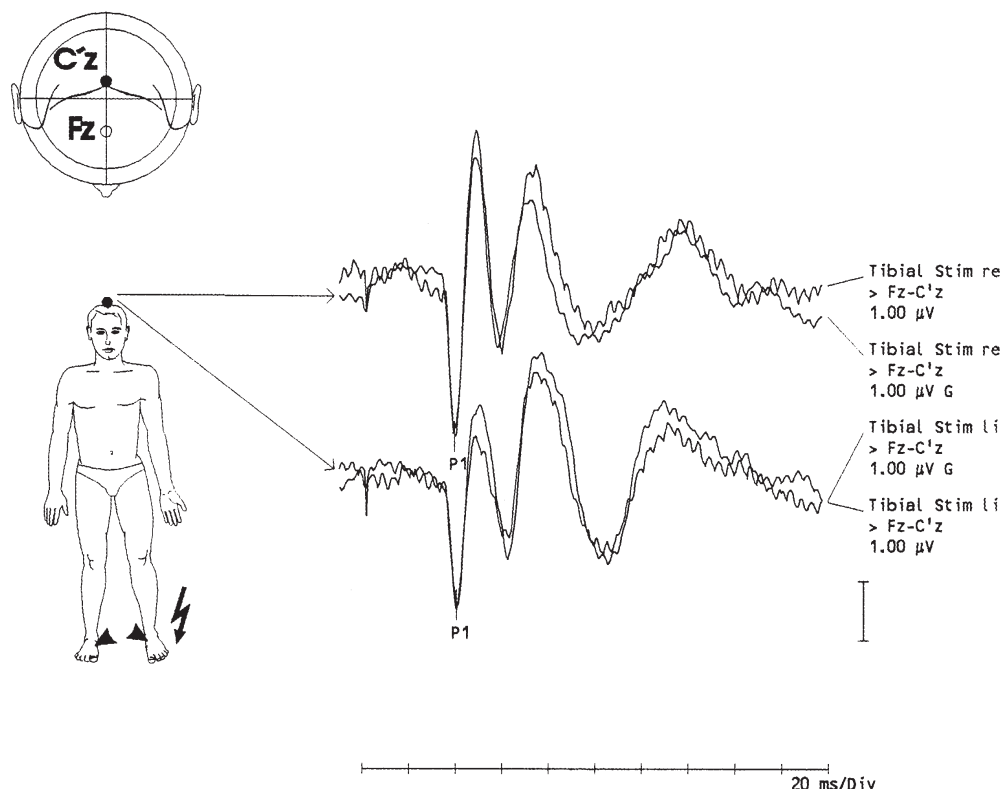
Rycina 3. BAER — obniżenie amplitudy załamków IV, V oraz wydłużenie interlatencji III-V po stronie lewej u chorego na stwardnienie rozsiane

się odpowiedź w kształcie litery W, złożoną z 5–6 załamek. Dwa pierwsze załamki, N_{20} i P_{25} , są stałe, rejestruje się je nad dolną częścią zakrętu zaśrodkowego — pochodzą z pierwotnej kory czuciowej i są wykorzystywane do pomiaru latencji, interlatencji i amplitudy SSEP. Pozostałe załamki, o długim czasie utajenia, stanowią rezultat rozchodzenia się pobudzenia do obu półkul. Somatosensoryczne potencjały wywołane, które otrzymuje się w wyniku drażnienia kończyn dolnych, są analogiczne i mają odpowiednio niższe amplitudy i dłuższe czasy utajenia. Drażniąc nerw piszczelowy w okolicy kostki przyśrodkowej, otrzymuje się kompleks 4–5 załamek, przy czym pierwszym stałym komponentem jest P_{40} , wykorzystywany do oceny latencji, oraz N_{50} służący do pomiaru amplitudy [9].

Umieszczając elektrodę aktywną nad C_6 – C_7 i elektrodę odniesienia w punkcie C_z , uzyskuje się potencjał wywołany z rdzenia kręgowego (zapis z dalekiego pola). W kończynie górnej potencjał rdzeniowy składa się z załamek: N_9 , P_{10} (splot barkowy), N_{11} (korzenie grzbietowe), N_{13} (róg tylny), N_{14} , P_{15} (sznury tylne, jądro klinowate, wstęga przyśrodkowa). Do pomiaru latencji, interlatencji oraz amplitudy istotne znaczenie ma stały załamek N_{13} . Ponadto ocenia się obwodową prędkość przewo-

dzenia między elektrodą stymulującą a punktem Erba oraz różnicę latencji między załamekami N_{10} a N_{13} , która odpowiada przejściu potencjału czuciowego między splotem barkowym a rdzeniem szyjnym i u większości chorych na SM pozostaje niezmienną. W kończynie dolnej na odpowiedź z rdzenia kręgowego składają się załamki: N_8 (dół podkolanowy), N_{18} (korzenie tylne, ogon koński) oraz załamek N_{22} na wysokości L_1/T_{12} (rogi tylne). Załamek N_{22} jest punktem odniesienia dla pierwszej odpowiedzi korowej P_{40} . Na wysokości C_5 – C_7 wytwarzany jest załamek N_{30} , jako wynik przejścia przez sznury tylne [10].

Ośrodkowy czas przewodzenia (CCT, *Central Conduction Time*) to różnica między odpowiedzią korową a rdzeniową; służy ocenie przewodzenia we wstędze przyśrodkowej i drodze wzgórzowo-korowej przeciwległej półkuli mózgu. Dla nerwu piszczelowego jest to różnica między załamekami N_{22} – P_{40} , a dla nerwu pośrodkowego — N_{13} – N_{20} . Ośrodkowy czas przewodzenia jest bardziej czułym wskaźnikiem niż określanie poszczególnych latencji. Podczas drażnienia nerwu pośrodkowego CCT wynosi około 5,5 ms, a nerwu piszczelowego — około 16 ms (ryc. 4). Kliniczna użyteczność SSEP w stwardnieniu rozsianym polega na wykrywaniu



Rycina 4. SSEP uzyskane po stymulacji nerwów piszczelowych — potencjały korowe prawidłowe

uszkodzeń drogi czuciowej, których wywiad i badanie neurologiczne nie wykazują, w szczególności u chorych z podwójnym widzeniem, ataksją czy zajęciem nerwu wzrokowego [11].

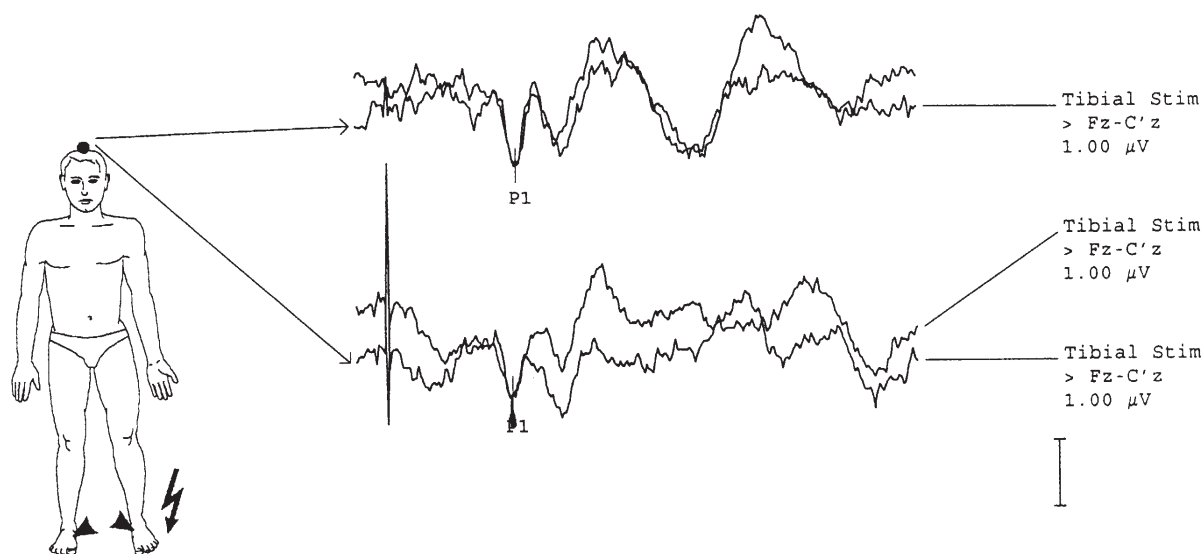
Częstość nieprawidłowych SSEP sięga nawet 84% u chorych z klinicznie pewnym SM, u których występują objawy czuciowe, i ponad 50% u pacjentów bez takich zaburzeń. Według Chiappy [12] nieprawidłowe SSEP przy stymulacji nerwu pośrodkowego wyniosły odpowiednio 69%, 51% dla wyżej wymienionych grup. Dla kończyny górnej może wystąpić jedno- lub obustronne wydłużenie latencji lub brak załamek N_{13} , N_{20} , wydłużony CCT i obniżona amplituda N_{20} albo zmieniony kształt odpowiedzi (ryc. 5). We wczesnym okresie choroby jedyną nieprawidłowością może być izolowane wydłużenie latencji odpowiedzi N_{13} . Somatosensoryczne potencjały wywołane wskazują na częste umiejscowienie plak w rdzeniu szyjnym — zarówno w przypadkach przebiegających z zaburzeniami czucia głębokiego, jak i w okresach remisji czy nawet bez towarzyszących objawów klinicznych [13].

Ruchowe potencjały wywołane przezczaszkową stymulacją magnetyczną

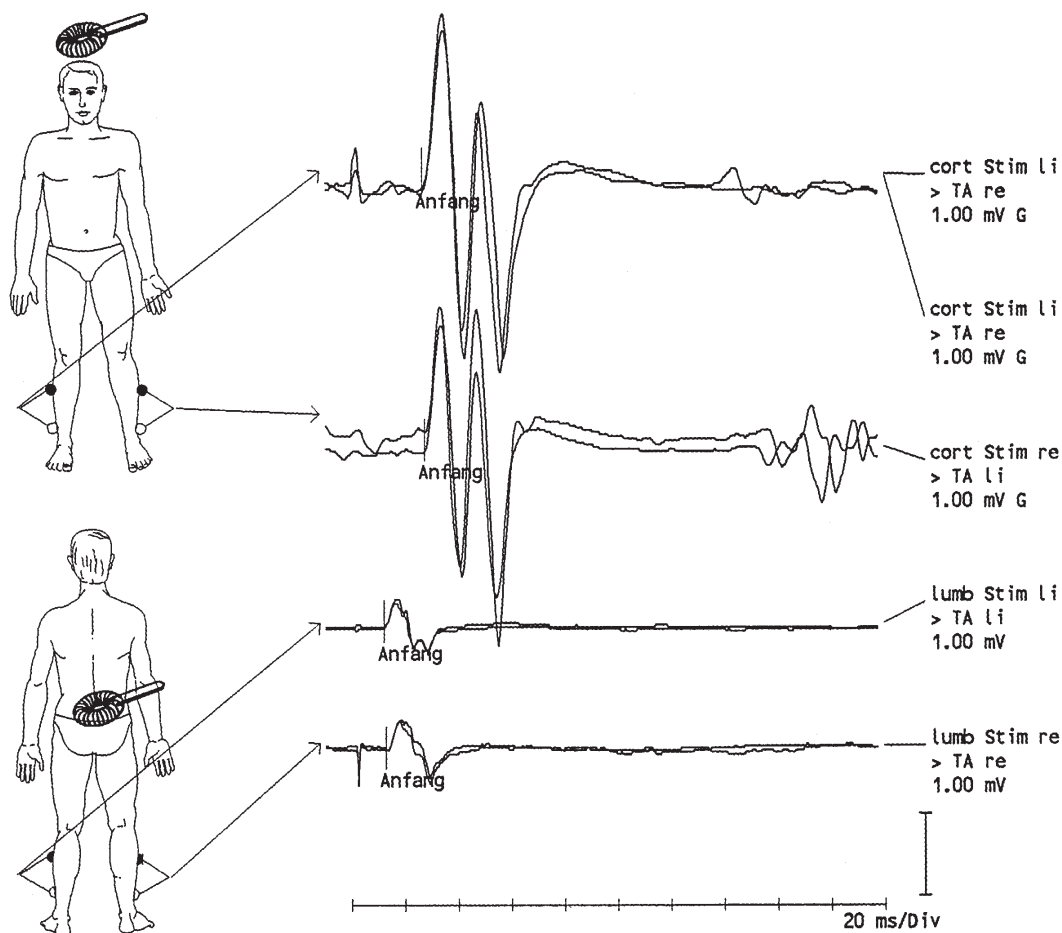
Ruchowe potencjały wywołane stymulacją magnetyczną to badanie nieinwazyjne, w którym poprzez stymulację na poziomie kory i rdzenia można ocenić czynność dróg piramidowych oraz czas ruchowego przewodzenia ośrodkowego (CMCT, *Central Motor Conduction Time*).

Przecczaszkową stymulację kory ruchowej zmiennym polem magnetycznym wprowadzono w 1980 roku. W 1982 roku po raz pierwszy dokonano zapisu odpowiedzi po drażnieniu nerwu obwodowego u człowieka polem magnetycznym, a dalsze doświadczenia potwierdziły, że jest to metoda bezpieczna. Ruchowe potencjały wywołane przezczaszkową stymulacją magnetyczną indukuje przepływ prądu elektrycznego przez tkanki mózgu, którego natężenie nie przekracza 250 mA, jest proporcjonalne do przewodnictwa ośrodka i zależy od promienia cewki drażniącej, wykonanej z miedzianego drutu. Stymulacja polem magnetycznym umożliwia drażnienie głęboko położonych pól korowych, a także: ośrodków podkorowych, jąder podkorowych, wewnątrzczaszkowego odcinka nerwu twarzowego, korzeni i splotów.

Nie należy wykonywać stymulacji magnetycznej u osób z wszczepionymi implantami, klipsami czy stymulatorami serca. Stymulacja polem magnetycznym w okolicy kory ruchowej C_z powoduje pobudzenie dróg korowo-rdzeniowych i wywołuje skurcz przeciwstronnych mięśni docelowych, rejestrowany za pomocą odbiorczych elektrod powierzchniowych jako potencjał czynnościowy jednostki ruchowej. Najczęściej rejestruje się odpowiedzi z mięśnia odwodziciela palca małego i mięśnia piszczelowego przedniego. Ruchowe korzenie rdzeniowe są pobudzane poprzez ustawienie cewki stymulacyjnej nad kręgosłupem w celu określenia obwodowego czasu przewodzenia (ryc. 6). Ośrodkowy



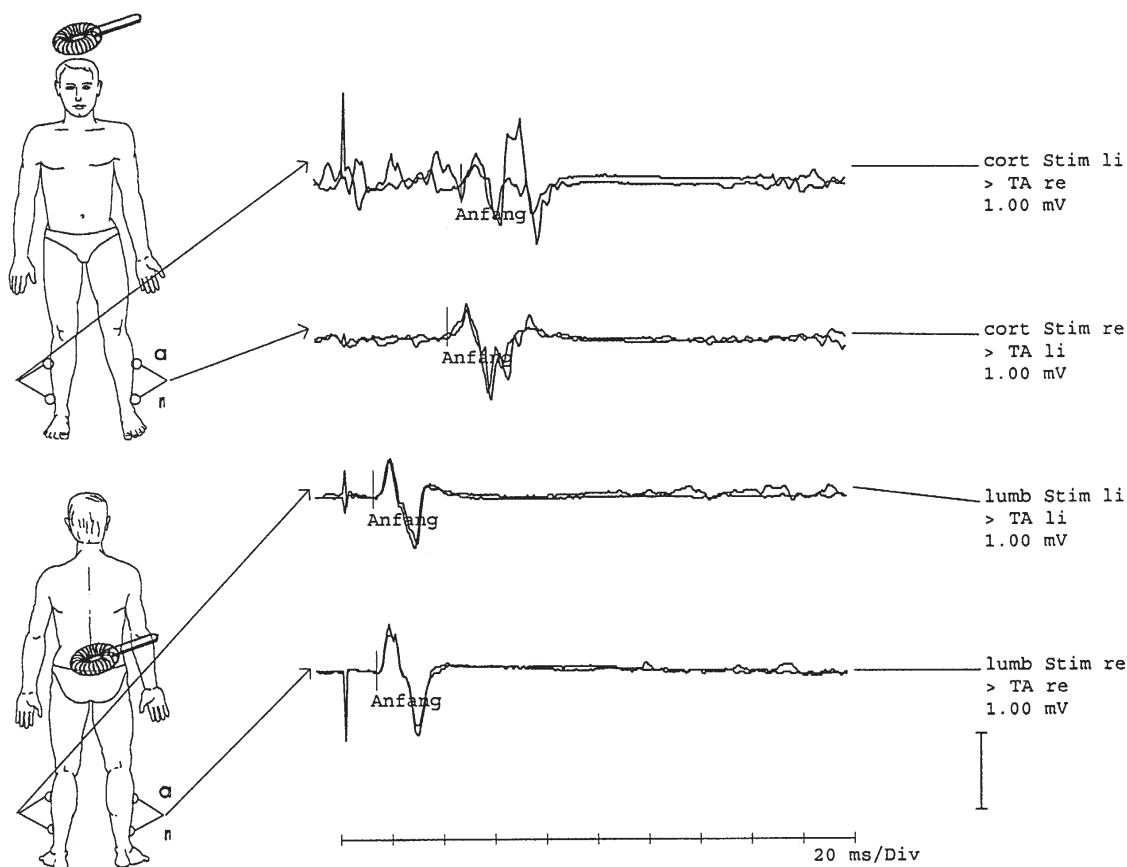
Rycina 5. SSEP uzyskane po stymulacji nerwów piszczelowych u chorego na stwardnienie rozsiane — obustronne obniżenie amplitudy potencjału korowego P_{40} , wydłużenie ośrodkowego czasu przewodzenia



Rycina 6. MEP uzyskane przy odbiorze z mięśni piszczelowych przednich: potencjały korowe i rdzeniowe prawidłowe; czas ruchowego przewodzenia ośrodkowego w normie

czas przewodzenia oblicza się dwoma metodami: jako różnicę latencji potencjału ruchowego po stymulacji przezczaszkowej i latencji odpowiedzi po stymulacji korzeni rdzeniowych lub za pomocą wzoru z wykorzystaniem latencji fali F. Przy odbiorze z mięśnia odwodźciciela palca małego CMCT wynosi średnio 7 m/s, a dla mięśnia piszczelowego przedniego — około 12,5 m/s [14]. Za pomocą MEP można ujawnić nieme klinicznie ogniska demielinizacyjne. U 10–16% chorych na SM, bez pewnych objawów piramidowych, stwierdzono podkliniczne zmiany w ruchowych potencjałach wywołanych, wskazujące na dyskretne uszkodzenie dróg korowo-rdzeniowych. Plaki powodują zwiększenie progu pobudliwości, zwolnienie lub blok przewodzenia, co koresponduje z wydłużeniem CMCT u 84% chorych z klinicznie pewnym SM (ryc. 7). U 50% pacjentów dochodzi do zmniejszenia amplitudy potencjału jako wyrazu utraty aksonów. Obserwuje się także zmienność parametrów potencjałów w kolejnych wyładowaniach. Czułość MEP

w stwardnieniu rozsianym wzrasta, gdy jednocześnie rejestruje się potencjały z kilku mięśni. Metodę tę wykorzystuje się do oceny leczenia ostrych rzutów SM. Obserwowano normalizację CMCT po leczeniu steroidami w stosunku do stanu wyjściowego [15]. Obecnie prowadzi się badania MEP z wykorzystaniem techniki przezspoidłowej, co pozwala na ocenę zajęcia ciała modelowego i wiąże się ze złym rokowaniem w stosunku do zaburzeń funkcji poznawczych. Kolejną techniką jest metoda potrójnej stymulacji, polegająca na jednoczesnym drażnieniu nerwu, splotu i kory ruchowej, co prowadzi do zderzenia impulsów ośrodkowych i obwodowych na poziomie obwodowych neuronów ruchowych. Uważa się, że metoda ta jest prawie 3-krotnie bardziej czuła od klasycznego badania MEP w wykrywaniu uszkodzeń dróg korowo-rdzeniowych. Ze wszystkich potencjałów wywołanych najbardziej przydatne w diagnostyce stwardnienia rozsianego jest badanie MEP, jednak w Polsce metoda ta jest mało rozpowszechniona.



Rycina 7. MEP z odbiorem z mięśni piszczelowych przednich u chorego na stwardnienie rozlane: niestabilny potencjał korowy z obniżoną amplitudą; wydłużony czas ruchowego przewodzenia ośrodkowego

PIŚMIENNICTWO

- Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L. i wsp. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann. Neurol.* 1983; 13: 227–231.
- Matthews W.B., Wattam-Bell J.R.B., Pountney E. Evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis: a follow-up study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1982; 45: 303–307.
- Davidson A.W., Scott R.F., Mitchell K.W. The effect of contrast reduction on pattern-reversal VEPs in suspected multiple sclerosis and optic neuritis. *Doc. Ophthalmol.* 2004; 109 (2): 157–161.
- Martinelli V., Comi G., Filippi M. i wsp. Paraclinical tests in acute-onset optic neuritis: basal data and results of a short follow-up. *Acta Neurol. Scand.* 1991; 84: 231–236.
- Diem R., Tschirne A., Bahr M. Decreased amplitudes in multiple sclerosis patients with normal visual acuity: a VEP study. *J. Clin. Neurosci.* 2003; 10 (1): 67–70.
- Kotowicz J. Badania mózgowych i rdzeniowych uśrednionych potencjałów wywołanych w stwardnieniu rozlanym. Praca habilitacyjna, Warszawa 1995.
- Khoshbin S., Hallett M. Multimodality evoked potentials and blink reflex in multiple sclerosis. *Neurology* 1981; 31: 138–144.
- Filippini G., Comi G.C., Cosi V. i wsp. Sensitivities and predictive values of paraclinical tests for diagnostic multiple sclerosis. *J. Neurol.* 1994; 241: 132–137.
- Gobbele R., Waberski T.D., Dieckhofer A. i wsp. Patterns of disturbed impulse propagation in multiple sclerosis identified by low and high frequency somatosensory evoked potential components. *J. Clin. Neurophysiol.* 2003; 20 (4): 283–290.
- Irkec C., Nazliel B., Kocer B. The correlation between cerebrospinal fluid findings and evoked potentials during an acute MS attack. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 2001; 41 (2): 117–122.
- Miscio G., Guastamacchia G., Priamo L., Bando S., Mauro A. Are the neurophysiological techniques useful for the diagnosis of diaphragmatic impairment in multiple sclerosis (MS)? *Clin. Neurophysiol.* 2003; 114 (1): 147–153.
- Chiappa K.H. Use of evoked potentials for diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.* 1988; 6: 861–879.
- O'Connor P.W., Tansey C.M., Detsky A.S., Mushlin A.I., Kucharczyk W. The effect of spectrum bias on the utility of magnetic resonance imaging and evoked potentials in the diagnosis of suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 47: 140–144.
- Perretti A., Balbi P., Orefice G. i wsp. Post-exercise facilitation and depression of motor evoked potentials to transcranial magnetic stimulation: a study in multiple sclerosis. *Clin. Neurophysiol.* 2004; 115 (9): 2128–2133.
- Fierro B., Salemi G., Brighina F. i wsp. A transcranial magnetic stimulation study evaluating methylprednisolone treatment in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2002; 105 (3): 152–157.