

Elektrofyzilogické nálezy u migrény

Szanyi J., Kuba M., Kremláček J., Chlubnová J., Waberžinek G.¹

Ústav patologické fyziologie, UK, Praha, Lékařská fakulta Hradec Králové,¹ Neurologická klinika FN, Hradec Králové

Souhrn

Naším cílem bylo přispět k objasňování změn funkce mozku pacientů trpících migrénou. Bylo vyšetřeno 26 pacientů, u nichž byla diagnostikována migréna (5 s aurou a 21 bez aury) a jako kontrolní soubor 27 zdravých dobrovolníků. Migrenici byli vyšetřováni v období mezi záchvaty, nejméně 72 hodin po záchvatu. Kromě standardních zrakových evokovaných potenciálů („pattern-reversal VEPs“) byly použity také dvě varianty stimulace pohybem („motion-onset VEPs“) a kognitivní stimulace. Zrakové vyvolané kognitivní evokované potenciály byly testovány buď s využitím „oddball“ paradigmatu – rozlišování koherentního a nekoherentního pohybu signalizované mačkáním tlačítka, nebo šlo o tzv. emotional passive event related potentials (pasivní sledování střídavé projekce obrázků normálního a elektronicky destruovaného obličeje v pseudonáhodném pořadí). Studie ukázala normální reakce migreniků při stimulaci primární (striátové) i asociační extrastriátové oblasti zrakové kůry mozku („pattern-reversal“ resp. „motion-onset VEPs“). Při vyšetření kognitivních potenciálů byly nalezeny významné změny pouze při použití tzv. pasivních kognitivních potenciálů v tom smyslu, že reakce migreniků nevykazovaly menší amplitudu reakce na častý („non-target“) podnět ve srovnání se vzácným („target“) podnětem, tak jak je u kognitivních evokovaných potenciálů obvyklé. Bylo hodnoceno také frekvenční spektrum klidového EEG, jehož parametry byly u migrenózních pacientů normální. Stejnou reakci na vzácný a častý podnět u migreniků lze interpretovat jako defekt inhibice pozornosti (habituaace) při stimulaci nevýznamným podnětem u migrenózního mozku, což podporuje některé již existující literární údaje tohoto druhu.

Klíčová slova: migréna, zrakové evokované potenciály, kognitivní evokované potenciály

Summary

Szanyi J., Kuba M., Kremláček J., Chlubnová J., Waberžinek G.: Electrophysiological Findings in Migraine

Our objective was to contribute to the elucidation of changes in cerebral function of patients suffering from migraine. Twenty-six patients were examined where migraine was diagnosed (5 with aura and 21 without aura), and as a control group 27 healthy volunteers. The patients were examined during the intervals between attacks, at least 72 hours after an attack. In addition to standard pattern-reversal VEPs the authors used also two variants of motion-onset VEPs and cognitive stimulation. Visually evoked cognitive potentials were tested either by using the „oddball“ paradigm – differentiation of coherent and non-coherent motion signalized by pressing a button or by so-called emotional passive event-related potentials were involved (passive follow up of alternate projection of pictures of the normal and electronically destroyed face in a pseudorandom order). The investigation revealed a normal reaction of the patients during stimulation of primary (striate) and associative extrastriate areas of the visual cerebral cortex (pattern reversal and motion-onset VEPs resp.). On examination of cognitive potentials significant changes were found only when so-called passive cognitive potentials were used, i.e. the reactions of the migraine patients did not have a smaller amplitude of the reaction to frequent (non-target) stimuli as compared with rare (target) stimuli, as it is usually the case in cognitive evoked potentials. The authors evaluated also the frequency spectrum of the EEG at rest, the parameters of which were normal in patients with migraine. The same reaction to a rare and frequent stimulus in the patients can be interpreted as defective inhibition of attention (habituation) during stimulation by an insignificant stimulus in a migrainous brain which supports some already existing data of this type recorded in the literature.

Key words: migraine, visual evoked potentials (VEP), cognitive evoked potentials (ERP)

O.

Úvod

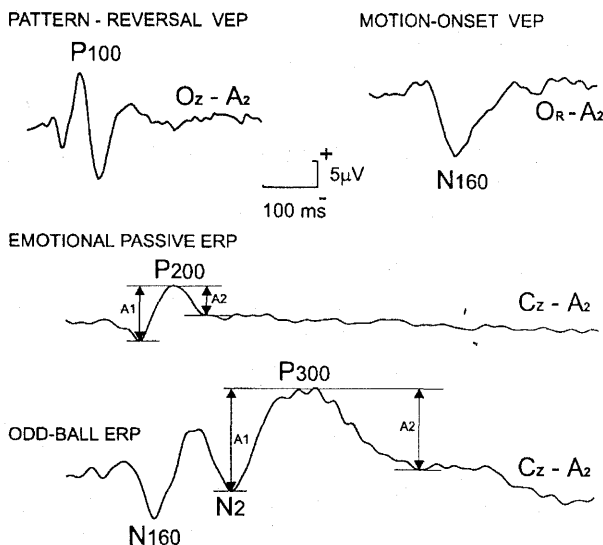
Podle mezinárodní klasifikace je migréna charakterizována atakami pulzující, převážně unilaterální bolesti hlavy trvajícími obvykle 4–72 hodin s nauzeou, případným zvracením, fotofobií a fonofobií. Trpí jí přibližně 12 % dospělé populace (1). První hypotéza o etiologii migrény byla vaskulární. Byla vyvrácena studiemi zabývajícími se měřením regionálního mozkového průtoku (2). Současná verze etiologie migrény předpokládá, že se jedná o primární neurální útlum, který vede k přízpusobení aktuálního krevního průtoku (snížení perfuze s deviací krevního proudu přes A-V shuntů) a dočasné nečinnosti depri-movaných neuronů (3).

Jde o neurologické postižení, jehož podklad ve smyslu neuroanatomického defektu není znám. Mimoto se zdá, že migréna zahrnuje různé neurochemické změny a různorodé hormonálně vztážené abnormality, které vedou ke vzniku bolesti hlavy v pubertě, zlepšení v těhotenství, zhoršení v souvislosti s menstruací a skončení v souvislosti s menopauzou. Nestejná incidence migrény u žen a mužů (až 6:1) je ukazatelem toho, že migréna je závislá na faktorech vztahujících se k pohlaví (4). Nicméně dosud nebyly nalezeny žádné souvislosti mezi migrénou a hormonálními poměry, nebyla zjištěna žádná zjevná endokrinní abnormalita nebo snížení fertility migreniků (5).

Cílem naší práce bylo přispět k dalšímu objasňování a objektivizaci funkčních změn mozku u migreniků za pomoci elektrofyziologických metod (korové evokované potenciály a frekvenční analýza EEG). Řada nedávných studií evokovaných potenciálů různých modalit prokázala funkční změny mozku migreniků, a to i v období mezi atakami (6–9). Při použití stimulací primárních a sekundárních smyslových korových oblastí byl u pacientů trpících migrénou zjištěn deficit habitace při opakování stimulu s maximem po 12 minutách (10). Naší snahou bylo ozřejmit, jak se projeví funkční změny migrenického mozku při vyšetření různých variant zrakových evokovaných potenciálů včetně kognitivních, eventuálně ve frekvenčním spektru EEG.

Metodika

Bylo vyšetřeno 26 pacientů, u nichž byla diagnostikována migréna na Neurologické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové (25 žen a 1 muž s průměrným věkem $42 \pm 10,5$ roku). Jednalo se o migreniky s průměrným trváním nemoci $16 \pm 10,1$ roku, s průměrným počtem záchvatů $2,6 \pm 1,4$ za měsíc. 21 pacientů trpělo migrénou bez aury, u 5 byla migréna s aurou. 17 pacientů bylo léčeno profylakticky. 13 pacientů mělo pozitivní rodinnou anamnézu ve vztahu k migréně. Pouze jedna pacientka trpěla jiným systémovým onemocněním (hypertenzí). Migrenici byli vyšetřováni v období mezi záchvaty, nejméně 72 hodin po záchvatu. 27 zdravých dobrovolníků (24 žen a 3 muži



Obr. 1. Typické příklady binokulárních VEP při stimulaci parvoculárního (P100 s maximem v Oz) a magnoculárního (N160 s maximem v Or nebo Ol) systému zrakové dráhy. Vlna P200 u „emotional passive“ ERP a P300 u „odd-ball“ ERP, obě s maximem ve fronto-centrálních svodech, reprezentují typickou („target“) odpověď při vyšetření kognitivních potenciálů.

s průměrným věkem $37 \text{ let} \pm 12 \text{ let}$) bylo vyšetřeno jako kontrolní soubor.

Migrenici a kontrolní soubor absolvovali následující sadu vyšetření:

1. Pro ověření funkce primárních smyslových korových oblastí bylo použito zrakových evokovaných potenciálů (visual evoked potentials – VEPs) vyvolaných reverzací šachovnice (prostorová frekvence struktury 0,75 c/deg, kontrast 96 % (podle Michelsona), frekvence 2 reverzace/s), snímaných z centrální okcipitální oblasti (svod Oz). Tento typ VEPs reprezentuje především aktivitu parvoculárního systému zrakové dráhy (11) a area striata (V1). Hodnoceny byly parametry (latence a amplituda) dominantního vrcholu P100 (obr. 1).

2. K posouzení funkce magnoculárního systému zrakové dráhy a asociálních smyslových center v mediotemporální kůře (V5) byly testovány „motion-onset“ VEPs (12) při zrakové stimulaci pohybem. Byly aplikovány dvě varianty stimulace:

a) Lineární pohyb ($v = 6 \text{ deg/s}$) izolovaných čtverců (úhlová velikost $40'$, perioda opakování $160'$) s pseudonáhodným směrem pohybu (pro redukci adaptace směrově specifických neuronů).

b) Centrifugální pohyb koncentrické struktury se snižující se prostorovou frekvencí směrem do periferie ($1-0,2 \text{ c/deg}$) a zvyšující se rychlostí pohybu stejným směrem ($10-23 \text{ deg/s}$), respektující přibližně velikost recepčních polí sítnice a její rozdílnou citlivost na různé rychlosti pohybu v centru a periferii. Tento „expanzivní“ pohyb vyvolává větší amplitudu motion-onset VEPs vzhledem k jeho uvedeným vlastnostem a také v souvislosti s paralelní aktivací většího počtu směrově specifických neuronů (expanze struktury představuje současný pohyb mnoha směrů). Obě varianty zrakové stimulace pohybem využívaly nízkokontrastní strukturu ($C = 10\%$ – výhodné pro selektivnější stimulaci magnoculárního systému) (13). Vyhodnocovány byly parametry hlavního negativního vrcholu N160 (obr. 1), který se jeví jako specifická reakce na začátek pohybu v zorném poli (14) a jehož maximum je lateralizováno buď do pravé (převážně), nebo levé temporo-occipitální oblasti (snímáno 5 cm laterálně od Oz). Lateralizace je nezávislá na dominanci hemisfér (15, 16).

Při všech vyšetřovaných VEPs byly jednotně dodrženy následující stimulační a registrační podmínky. Podněty byly generovány na 21“ monitoru počítače s vertikální obrazovou frekvencí 100 Hz. Při pozorovací vzdálenosti 0,5 m měla stimulační plocha (s centrálním fixačním bodem) rozsah $40 \times 35 \text{ deg}$. Průměrný jas podnětů byl 17 cd/m^2 . Prostřednictvím PC Pentium (A/D pře-

vodník Data Translation, USA) bylo snímáno a průměrováno 40 jednotlivých zaznamenaných odpovědí (délka snímaného úseku 440 ms, vzorkovací frekvence 500 Hz) po zesílení signálu 20 000x v pásmu 0,1 – 45 Hz (zesilovač Contact Precision, UK).

3. V zájmu posouzení vyšších korových funkcí byly testovány také kognitivní (event related) evokované potenciály (ERP – vlna P300). Použili jsme dva typy zrakových kognitivních podnětů s využitím „odd-ball“ paradigmatu.

První typ sestával ze stacionární a pohybové fáze. Ve stacionární fázi byly zobrazeny čtyři šedé čtverečky (jas 12 cd/m²) o velikosti 1 deg umístěné v prostoru 3 x 3 deg na šedém pozadí o svítivosti 12,6 cd/m². V pseudonáhodných intervalech v rozmezí 1–2 s se čtveřice po dobu 200 ms pohybovaly buď koherentně vlevo (pravděpodobnost 0,375), nebo vpravo (pravděpodobnost 0,375), nebo s pravděpodobností 0,25 se horní dva pohybovaly vpravo a dolní dva vlevo, tj. nekoherentně. Vzácným – cílovým („rare-target“) podnětem byl nekoherentní pohyb elementů struktury a vyšetřovaná osoba měla rozeznání tohoto pohybu okamžitě signalizovat zmáčknutím tlačítka. Tímto způsobem byla zároveň registrována výběrová reakční doba při detekci cílových podnětů. Hlavní pozitivní vrchol – vlna „P300“ (obr. 1) (dominující v parietální až frontální oblasti) vykazovala u tohoto typu stimulace delší latence ve srovnání se standardními sluchovými kognitivními potenciály a poměrně velkou interindividuální variabilitu (kontrolní soubor: 455 ± 60 ms, 10,6 ± 6 μV u „target“ a 413 ± 46 ms, 6,4 ± 4,4 μV u „non-target“ podnětů).

Při druhém typu kognitivní stimulace šlo o vyvolání tzv. emotional passive event related potentials. Elektronicky destruovaný obraz obličeje („non-target“, $p = 0,75$) se měnil v normální obraz obličeje („target“, $p = 0,25$) v pseudonáhodných intervalech jako u předchozí varianty (při zachování stejného průměrného jasu stimulační plochy). Vyšetřovaná osoba měla za úkol pouze sledovat střed obrazovky, bez jakékoliv signalizace „target“ podnětů. Specifickou odpovědí byla poměrně časná pozitivní vlna „P200“ s menší variabilitou latencí (205 ± 13 ms, 10,8 ± 4,4 μV „target“ a 215 ± 22 ms, 8,9 ± 4,3 μV „non-target“ u kontrol), zaznamenaná ve fronto-centrálních svodech (obr. 1).

V obou variantách ERP bylo zaznamenáváno celkem 80 jednotlivých odpovědí (délka úseku 1000 ms) a průměrováno bylo 20 „target“ a 20 „non-target“ reakcí.

Všechny stimulace pro získání VEPs i ERP byly snímány binokulárně. Infračervenou kamerou byla monitorována stálá fixace středu stimulační plochy. Na základě předchozích pokusů k lokalizaci maxima jednotlivých odpovědí byly ke snímání potenciálů použity unipolární svody Oz, Or a Ol (5 cm vpravo a vlevo od Oz), Cz a Fz a bipolární svod Oz-Cz (referenční elektroda na pravém ušním lalůčku). Prezentovány jsou vždy výsledné hodnoty latencí a amplitud ze svodu s maximální amplitudou reakce, tj. Oz u reverzační stimulace, Ol nebo Or u stimulace pohybem a Cz u kognitivních stimulací.

4. Se stejnou sadou svodů bylo také snímáno 64 s spontánního klidového EEG při zavřených očích, které bylo podrobeno frekvenční analýze prostřednictvím FFT. Odhad frekvenční spektrální hustoty byl proveden Bartlettovou metodou. Zprůměrováno bylo 16 periodogramů ze 4 s úseků EEG (1/4 Hz rozlišení). Zjišťovali jsme relativní „výkon“ EEG v pásmech theta, alfa, beta1 a beta2 a dominantní frekvenci ve spektru EEG.

V indikovaných případech jsme posuzovali významnost rozdílů mezi kontrolní skupinou a migreniky nepárovým *t*-testem a rozdílů v parametrech „target“ a „non-target“ reakcí párovým *t*-testem. Pro posouzení vztahů mezi sledovanými parametry klinickými charakteristikami migreniků byla testována významnost korelačních koeficientů.

Výsledky a diskuse

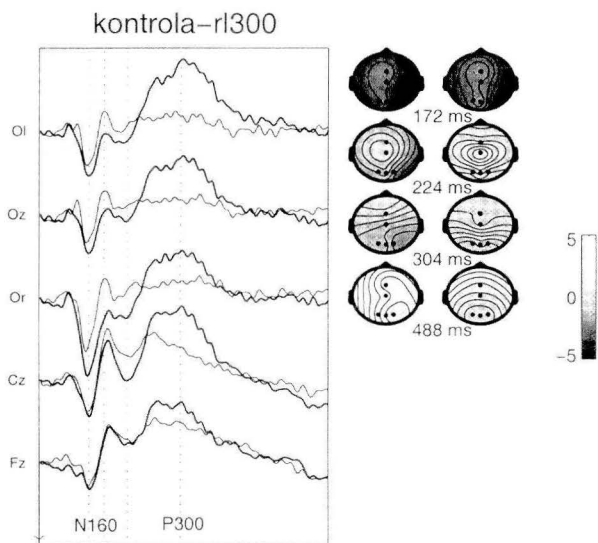
Nedávné studie používající evokované potenciály prokázaly, že migreničtí pacienti vykazují deficit ha-

bituace při opakování stimulace i v období mezi atakami. Je známo, že habituace je podstatným ochranným rysem funkce mozku. Deficit habituace u migreniků byl prokázán pro různé senzorycké modality, např. VEP nebo AEP (sluchové evokované potenciály) (6).

Naše výsledky stimulace primární zrakové kůry a sekundárních zrakových korových oblastí neukázaly signifikantní rozdíly mezi migreniky a kontrolní skupinou. Při použití našich standardních stimulačních parametrů (40 opakování reverzace černobílé šachovnice o frekvenci 2 reverzace/s, celková doba trvání stimulace 20 s, resp. 200 ms trvajících lineární pohyb s interstimulačním intervalem 1 s, s celkovou dobou trvání stimulace 48 s), se žádné rozdíly mezi oběma skupinami neprojevovaly zřejmě proto, že doba stimulace byla krátká na to, aby se mohl projevit deficit habituace. Tento náález je ve shodě s řadou studií (10, 17).

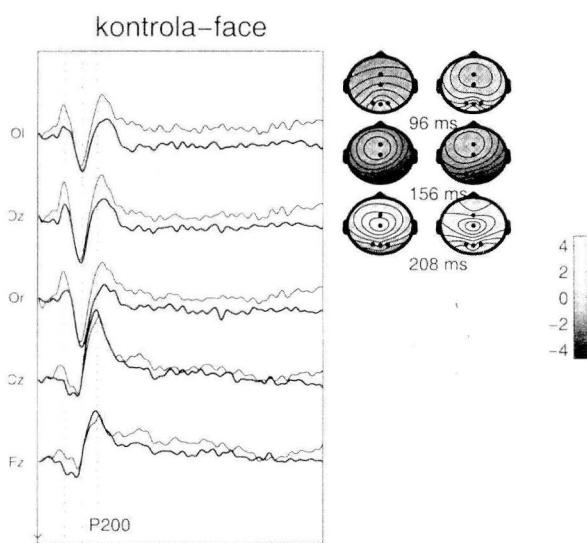
Při vyšetření EEG frekvenčního spektra měla kontrolní skupina a migrenici nevýznamné rozdíly v dominantní frekvenci (migrenici 10 ± 1 Hz, kontroly 9,9 ± 0,9 Hz). Procentuální vyjádření alfa aktivity (migrenici 54 ± 18 %, kontrola 60 ± 22 %), theta aktivity (migrenici 13,5 ± 6,2 %, kontrola 11,5 ± 5,7 %), beta1 aktivity (migrenici 12,2 ± 6,8 %, kontrola 11,1 ± 4,8 %) a beta2 aktivity (migrenici 8 ± 4,7 %, kontrola 8,5 ± 7 %) také nevykazovalo signifikantní rozdíly. Vzhledem k tomu, že byli migrenici vyšetřováni v období mimo záchvaty, podporuje tento náález předpoklad, že abnormality EEG ve smyslu zpomalení a asymetrie dominantní frekvence v rozmezí alfa aktivity je typická pouze pro kritické období záchvatu migrény (18, 19).

Ani u prvního typu kognitivních potenciálů – ERP (detekce nekoherentního pohybu) nebyly mezi oběma skupinami zjištěny žádné významné rozdíly (obr. 2). Eventuální změny těchto potenciálů jsou totiž obtížně detegovatelné s ohledem na mimořádně velkou interindividuální variabilitu jejich parametrů, kterou se snažíme dalším vývojem metodiky snižovat. Latence vlny P300 byly u migreniků 458 ± 40 ms u „target“ a 427 ± 62 ms u „non-target“ podnětů. Také výběrová reakční doba na „target“ podněty se u migreniků signifikantně nelišila (RT u migreniků 452 ± 54 ms, RT u kontrol 433 ± 70 ms). Elektrofyzilogické projevy změn ve funkci CNS u migreniků však byly nalezeny u druhého typu ERP (obr. 3). Odpovědi při stimulaci obrazem obličeje se lišily u migreniků v tom, že nevykazovaly významný rozdíl v latenci a amplitudě hlavního pozitivního vrcholu mezi odpovědí na „target“ a „non-target“ podněty (migrenici: mezivrcholové amplitudy A1 – 11,8 μV a 10,6 μV, A2 – 8,9 μV a 7,8 μV), tak jak tomu bylo u kontrolního souboru (kontrola: mezivrcholové amplitudy A1 – 12,6 μV a 10,9 μV, A2 – 9 μV a 6,8 μV) (tab. 1). Signifikantně větší amplitudy u „target“ reakcí jsou u zdravých osob obvyklé ve většině studií ERP (20–22).



Obr. 2. „Odd-ball“ ERP – „grand average“ kognitivních potenciálů („target“ – silná čára, „non-target“ – tenká čára) kontrolní skupiny a migreniků. Amplitudové mapy v párech („target“, „non-target“) reprezentují časové okamžiky tečkovanými vertikálami.

Uvedený nález stejné reakce na vzácný a častý podnět u migreniků lze interpretovat jako ztrátu habituace migrenózního mozku při stimulaci kognitivními podněty. To je v souladu s nedávnými studiemi evokovaných potenciálů různých modalit (VEP, AEP), tedy potenciálů snímaných na úrovni primárních smyslových korových oblastí. Tyto studie předpokládají, že habituace jako pravděpodobně ochranný mechanismus mozku, je u migrény i v období mezi atakami defektní (6–9). Skutečnost, že elektrofyziologické změny byly u migreniků nalezeny na vyšší úrovni zpracování zrakové informace – při řešení kognitivních úloh, odpovídá naší hypotéze o možnosti detekce funkčních změn migrenického mozku na této úrovni. Již naše předchozí studie (např. u pacientů s hepatální encefalopatií (23) totiž ukázaly, že počínající, klinicky nemanifestní změny funkce CNS jsou elektrofyziologicky citlivěji zachytitelné na vyšších



Obr. 3. „Emotional passive“ ERP – „grand average“ kognitivních potenciálů („target“ – silná čára, „non-target“ – tenká čára) kontrolní skupiny a migreniků. Amplitudové mapy v párech („target“, „non-target“) reprezentují časové okamžiky tečkovanými vertikálami.

úrovních zpracování smyslové informace než v primárních korových centrech.

Zajímavým poznatkem z hlediska interpretace významu vlny P300 se zdá být to, že nebyla nalezena korelace mezi latencí jejího vrcholu a nejčastější hodnotou reakční doby (medián) u vyšetřovaných osob (obr. 4a). Kromě toho medián reakční doby u všech

Tab. 1. Srovnání amplitud při „emotional passive“ ERP testu.			
		Amplituda A2 [μV]	t-test target vs. non-target
Kontrola	Target	9,0 ± 4,5	P < 0,001
	Non-target	6,8 ± 3,9	
Migrenici	Target	8,9 ± 4,2	n. s.
	Non-target	7,8 ± 4,7	

18. **De Tommaso M, Scirucchio V, Guido M.** EEG spectral analysis in migraine without aura attacks. *Cephalalgia* 1998; 18 (6): 324–8.
19. **Lozza A, Proietti Cecchini A, Afra J, Schoenen J.** Neurophysiological approach to primary headache pathophysiology. *Cephalalgia* 1998; 18 (Suppl 21): 12–16.
20. **Duncan-Johnson CC.** P300 Latency: A New Metric of Information Processing. *Psychophysiology* 1981; 3: 207–15.
21. **Polich J.** P300 Clinical Utility and Control of Variability. *Clinical Neurophysiology* 1998; 15 (1): 14–33.
22. **Kuba M, Kremláček J, Kubová Z.** Cognitive evoked potentials related to visual perception of motion in human subjects. *Physiol Res.* 1998; 47: 265–70.
23. **Kuba M, Kremláček J, Hůlek P, Kubová Z, Vít F.** Advanced electrophysiological diagnostics of hepatic and portosystemic encephalopathy. *Acta Medica (Hradec Králové)* 1996; 39: 21–6.

Nabídnuo 25. 1. 2001

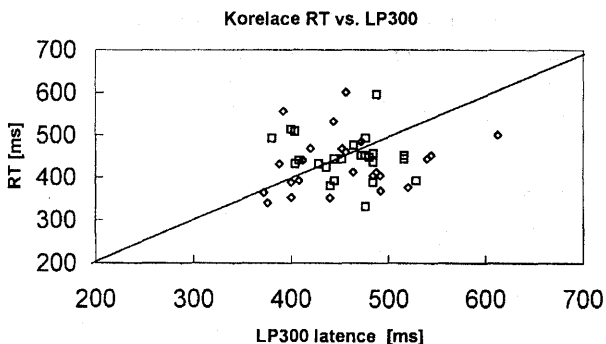
Přijato 15. 2. 2001

MUDr. J. Szanyi

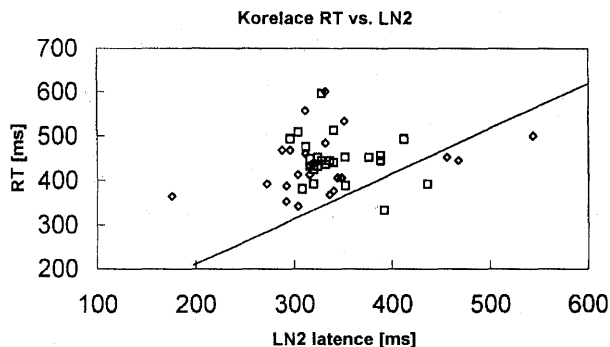
Na Zahrádkách 225

503 41 Hradec Králové

e-mail: szanyi@lfhk.cuni.cz



Obr. 4a. Korelace mezi RT (medián výběrové reakční doby) a latencí vrcholu vlny P300 u kontrolního souboru a migreniků.



Obr. 4b. Korelace mezi RT (medián výběrové reakční doby) a latencí N2 vrcholu (paty vlny P300) u kontrolního souboru a migreniků.

subjektů (kontrol i pacientů) byl kratší než latence vlny P300. To svědčí o tom, že vlna P300 nemusí představovat nejvýznamnější komponentu potenciálového komplexu v souvislosti s kognitivním procesem, tak jak se obecně v literatuře uvádí. Vlna P300 přichází totiž časově až po okamžiku rozeznání „target“ podnětu a po jeho signalizaci. Těsnější vztah k rozhodovacímu procesu má zřejmě předcházející negativní vlna, resp. pata vlny P300 (N2 na obr. 1), která by mohla být vhodnější pro posuzování rychlosti rozhodovacího procesu (obr. 4b). Nicméně ani tento parametr v našem souboru pacientů nevykazoval patologické hodnoty. Pro eventuální diagnostické využití tohoto dosud standardně nepopisovaného elektrofyziologického ukazatele bude nejdříve třeba blíže poznat jeho charakteristiky v různém uspořádání kognitivních úloh.

Závěr

1. Výsledky stimulace primární zrakové kůry a sekundárních zrakových korových oblastí neukázaly signifikantní rozdíly mezi migreniky a kontrolní skupinou.

2. Migrenici měli při vyšetření EEG frekvenčního spektra při zavřených očích zcela normální nález.

3. Stejná reakce na vzácný a častý podnět při vyšetření pasivního ERP detegovala pokles habituace

u migrenických pacientů. To dokazuje, že vhodný typ kognitivních evokovaných potenciálů (ERP) by mohl být dostatečně citlivým nástrojem pro průkaz funkčních změn CNS u migreniků, respektive k objektivizaci efektu terapie.

Poděkování

Tato práce vznikla s podporou grantu IGA MZ ČR č. 4800-3/98 a výzkumného záměru MŠMT ČR-CEZ: J 13/98: 111500001.

Literatura

1. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; (Suppl 7): 1–96.
2. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperaemia followed by spreading oligoemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981; 9: 344–52.
3. Silberstein SD. Advances in understanding the pathophysiology of headache. *Neurology* 1992; 42 (Suppl 2): 6–10.
4. Lehtonen J, Hyyppa MT, Kaihola H-L. Visual Evoked Potentials in Menstrual Migraine. *Headache Journal* 1979; 2: 63–70.
5. Lundberg PO. Migraine and hormones. *Migraine Monitor* 1991; (5): 4–7.
6. Schoenen J. Cortical electrophysiology in migraine and possible pathogenetic implications. *Clin Neurosci* 1998; 5: 7–10.
7. Evers S, Bauer B, Grottemeyer KH. Event-related potentials (P300) in primary headache in childhood and adolescence. *J Child Neurol* 1998; 13 (7): 322–6.
8. Gerber WD, Schoenen J. Biobehavioral correlates in migraine: the role of hypersensitivity and information-processing dysfunction. *Cephalalgia* 1998; 18 (Suppl 21): 5–11.
9. Wang W, Schoenen J. Interictal potentiation of passive „oddball“ auditory event-related potentials in migraine. *Cephalalgia* 1998; 18 (5): 261–5.
10. Afra J, Cecchini AP, De Pasqua V. Visual evoked potentials during long periods of pattern-reversal stimulation in migraine. *Brain* 1998; 11: 233–41.
11. Livingstone M, Hubel D. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science* 1988; 240: 740–9.
12. Kuba M, Kubová Z. Visual evoked potentials specific for motion-onset. *Documenta Ophthalmol* 1992; 80: 83–9.
13. Kubová Z, Kuba M, Spekreijse H, Blakemore C. Contrast dependence of motion-onset and pattern-reversal evoked potentials. *Vision Research* 1995; 35: 197–205.
14. Kubová Z, Kuba M. Clinical applications of motion-onset VEPs. *Documenta Ophthalmol* 1992; 81: 209–18.
15. Kubová Z, Kuba M. Zrakové vyvolané odpovědi na začátek pohybu struktury v zorném poli I – základní charakteristika. *Čs Neurol Neurochir* 1992; 55/88: 52–6.
16. Kubová Z, Kuba M. Zrakové vyvolané odpovědi na začátek pohybu struktury v zorném poli II – diagnostika roztroušené sklerózy mozkomíšni. *Čs Neurol Neurochir* 1992; 55/88, (2): 57–60.
17. Oelkers R, Grosser K, Lang E. Visual evoked potentials in migraine patients: alterations depend on pattern spatial frequency. *Brain* 1999; 122: 1147–55.