

ФОТОСЕНЗИТИВНОСТ

Методология, физиология, патология и свързани синдроми

Доц. д-р П. Божинов, д.м.

Неврологична клиника, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, МУ – гр. Плевен
Медицински център „Галилео“ – гр. Плевен

Фотосензитивността е генетично детерминиран белег, който може да бъде асимптоматичен или да се манифестира с епилептични пристъпи (т.е. изкуствената или естествената светлина могат да предизвикат припадъци).

Фотосензитивността обикновено започва преди 20-годишна възраст с пик на начало около 12-годишна възраст. Прецизни изследвания се провеждат чрез фотостимулация (светлинна стимулация), която може да предизвика ясно дефинирания ЕЕГ отговор. Различните видове отговор представляват различно ниво на изява на едни и същи генетично детерминирани белези. Наличните генетични данни показват автозомно доминантно унаследяване на фоточувствителността, като трябва да се отчита генетичната хетерогенност.

От древността е известно, че мигащата слънчева светлина може да предизвика епилептични пристъпи у податливи индивиди. В по-ново време в научната литература това за първи път е описано от *Gowers, 1885 г.* Зрителните стимули са най-честият провокиращ фактор на епилептични припадъци при човека^[2,3,4]. Освен от слънчева светлина, припадъци могат да се провокират и от изкуствена светлина, през последното десетилетие най-често от телевизия и видео игри^[5]. Фотосензитивната епилепсия придоби широко обществено внимание, след като 700 деца и юноши в Япония бяха хоспитализирани заради епилептични пристъпи, провокирани от детската програма *Pokemon на TV Cartoon*^[6,7]. Пациентът може да има припадъци, предизвикани само или предимно от зрителни стимули, дефиниращи се като „чиста фотосензитивна епилепсия“^[8]. От друга страна пациентите могат да демонстрират фоточувствителност по време на провеждане на ЕЕГ изследване в лабораторни условия при всеки вид епилепсия, със или без зрително провокирани припадъци^[9].

Фотосензитивността (фоточувствителността) се дефинира като поява на спайкове или спайкове и вълни в отговор на фотостимулация по време на електроенцефалографско (ЕЕГ) изследване, което се описва като фотопароксизмален отговор (ФПО)^[10,11,12]. ЕЕГ патерните могат да показват широка гама на изява – от единични окципитални спайкове до генерализирани нерегулярни спайкове и вълни (I–IV степен ФПО), *Табл. 1.*

ТАБЛИЦА 1

Различните степени на фотопароксизмален отговор

(Waltz et al., 1992; Lu et al., 2008)

Степен	Вид на фотопароксизмалния отговор
Степен I	Окципитални спайкове
Степен II	Парието-окципитални спайкове с бифазни остри вълни
Степен III	Парието-окципитални спайкове с бифазни остри вълни и разпространение към фронталните области
Степен IV	Генерализирани спайкове и вълни или полиспайкове и вълни

■ Епидемиология

■ Заболеваемост и болестност от фотосензитивност в общата популация

Появата на ФПО е добре документирана при здрави индивиди, особено при деца и юноши. Най-голяма честота на фотосензитивността се намира около пубертета, като най-новите проучвания показват ясно изразено доминиране на женския пол (жени:мъже – 2:1), най-вероятно под хормонално влияние.

Свързаните с видео игри припадъци обаче се регистрират по-често при момчета. Фоточувствителността намалява значително след 15-годишна възраст в около 1/3 от пациентите. В частност, някои автори съобщават висока честота на ФПО във възрастовата група 11-15 години и намаляване след 20-годишна възраст^[15,16].

Болестността от фотосензитивност при пациенти, които нямат епилепсия, варира от 0.5 до 8.8% в общата популация^[17,18]. Годишната заболеваемост на случаи със зрително чувствителна епилепсия и ФПО е оценена на 1.1 на 100 000^[19]. Във възрастта 7-19 год. годишната заболеваемост нараства до 5.7 на 100 000 (10% от всички нови случаи^[4]). Някои автори намират, че средната честота на ФПО е 7.6% при 662 здрави деца на възраст от 1 до 16 год. и по-често се



среща при момичета, като около 3% от децата с ФПО развиват епилепсия до 20-год. възраст. Прогнозата, свързана с тези EEG находки, не е напълно изяснена. Проследявайки голям брой нормални индивиди с ФПО, повечето изследователи намират, че наличието на ФПО не е сигурен рисков фактор за развитие на припадъци или епилепсия.

■ Заболеваемост и болестност от фотосензитивност при пациенти с епилепсия

Клинично фотосензитивност е намерена в 2% от пациентите с всички видове припадъци и при 10% от пациентите на възраст 7-19 год.^[20] Типичният ФПО е свързан с епилепсия при 95% от случаите и се намира при 5% от пациентите с епилепсия^[10]. Изследвания при пациенти с епилепсия показват, че епилептиформен отговор на интермитентна фотостимулация (ИФС) се намира при 10-20% от децата и 5-10% от възрастните.

По време на провеждане на EEG изследване ФПО се намира по-често (15%) при идиопатични генерализирани епилепсии и по-рядко (3-6%) - при фокални епилепсии. Разпределението на фотосензитивността при различните епилептични синдроми е дискусабилна, като едни автори намират най-висока честота на ФПО при ювенилната миоклонична епилепсия, а други – при епилепсия с гранд мал при събуждане. В групата на идиопатичните генерализирани епилепсии е доказано, че най-фоточувствителна е ювенилната миоклонична епилепсия (17.4%), следвана от гранд мал на събуждане (7.6%). Окципиталната епилепсия най-често демонстрира фотосензитивност в групата на локализационно-свързаните епилепсии (6.1% от всички епилептични синдроми). Различните епилепсии могат да се подредят по заболеваемостта от ФПО по следния начин: ювенилна миоклонична епилепсия (30%), детска абсанс епилепсия (18%), синдром на West и Lennox-Gastaut (17%). Пациентите със симптоматични генерализирани епилепсии имат ФПО в 2.0%. Разпределението на ФПО при фокалните епилепсии е следното: идиопатична парциална роландова епилепсия (23%), симптоматична/криптогенна епилепсия (16%).

Епилептични пристъпи за първи път са описани като провокирани по време на гледане на филми през 1900 г. и по време на гледане на телевизия през 1950 г. В днешно време телевизионната епилепсия е позната като най-честата фотосензитивна епилепсия, като се намира тясна връзка между нея и идиопатичната генерализирана епилепсия. При около 10% от пациентите с фотосензитивна епилепсия се намира фамилен анамнез за телевизионна епилепсия, което насочва към ролята на генетичните фактори.

■ Генетични аспекти

Изследвания при животни и хора дават голям брой доказателства за генетичните компоненти на фотосензитив-

ността^[21,22]. Проучвания от генетични експериментални модели при животни показват повишен генетичен риск при сиблингите. Наличие на генетични компоненти за ФПО ендотип се обезпечава от изследвания на фамилии и при близнаци. Случаи на монозиготни близнаци показват 100% конкордантност^[23]. Няколко системни фамилен изследвания дават доказателства за автосомно-доминантно унаследяване с независима от възрастта пенетрантност на ФПО^[24]. Болестността от ФПО при родственици на ФПО-позитивни индивиди е независима от подлежащия вид епилепсия^[25].

Полът също оказва влияние върху фенотипа на ФПО и определени изследвания са показали, че 2.5 пъти по-висока болестност от ФПО е характерна за момичетата^[3], което може би се дължи на различията в хормоналните нива и разпределението според възрастта на поява на ФПО. Влиянието на пола може да бъде свързано и с двете X хромозоми (гинекотропизъм) чрез генетични или епигенетични механизми или поради директни или индиректни протективни ефекти на мъжките полови хромозоми^[25,26]. Очевидно е, че ФПО е характерен и свързан с епилепсията отличителен EEG белег с висока болестност при идиопатични епилепсии^[10,27]. Намерената висока честота на коморбидност показва ролята на ФПО при определяне на предиспозицията към идиопатични генерализирани епилепсии. Три големи генетични молекулярни студии са идентифицирали предполагаемите локуси на хромозоми 2, 6, 7 и 16. Доказателства за наследяване на комплекс от белези на ФПО на 7q32 и 16p13 са открити при фамилии с миоклонична епилепсия^[28]. Тези геномни области са важни за кортикалната невромодуляция при човека и отговарят за мускаринов тип 2 ацетилхолинов рецептор M2 (CHRM2).

Въпреки голямото количество по-нови и много интензивни, но разнопосочни проучвания, генетичната връзка между фотосензитивността и епилепсията все още не е напълно ясна^[9,25,27]. Затова е много важно да се въведе стандартизация на методологията на интермитентна фотостимулация, както и прецизно фенотипизиране, които ще бъдат решаващи за по-нататъшното изясняване на генетичната връзка.

■ Клинични аспекти

Фотосензитивност се намира при три различни клинични състояния:

1. Епилептични синдроми, при които липсват провокирани от ИФС припадъци.
2. Епилептични синдроми, при които се намират както спонтанни, така и фотоиндуцирани пристъпи.
3. Епилептични синдроми, при които припадъците се провокират винаги и само от ИФС.

Основната активност на EEG е нормална при 60% от паци-



ентите, въпреки наличието на фоточувствителност. Традиционно, фотоиндуцираните припадъци се приемат за предимно генерализирани, но видео-ЕЕГ записите показват ясно преобладаване на фокални фокуси - предимно окципитално и много малко миоклонични пристъпи^[29], т.е. истинското съществуване на генерализирани тонично-клонично припадъци (ГТКП), провокирани от ИФС, все още е дискусабилно.

■ Същност и оценка на фотосензитивността

■ Същност на интермитентната фотостимулация

Фоточувствителност, регистрирана по време на рутинни ЕЕГ изследвания, може да бъде полезна за поставяне на диагноза, определяне на лечение и проследяване на неговия ефект. ИФС може да бъде полезна и за потвърждаване на епилептичната природа на даден епизод по време на фотостимулация. ИФС може да помогне на лекаря да препоръча профилактика чрез избягване на определени провокации и използване на протективни фактори.

■ Оценка на интермитентната фотостимулация

Оценката на фотосензитивността изисква прецизна методология^[30,31]. Същността е ясното определяне на стандартизирани методи, приложими във всяка ЕЕГ лаборатория:

- ИФС трябва да бъде провеждана в частично затъмнена стая, като имаме пряка видимост към пациента.
- Източникът на светлина трябва да има интензивност най-малко 0.7 Joules, като разстоянието до очите или носа трябва да бъде около 30 cm.
- Пациентът трябва да бъде инструктиран да гледа първоначално в центъра на лампата и да затваря очите си, когато е необходимо.
- Не е възможно някой друг да затваря очите му и да ги държи затворени с пръсти.
- ИФС да се провежда поне 3 мин. след края на хипервентилацията (ХВ) или преди ХВ.
- Преди да се проведе ИФС трябва да има поне 2.5 мин. ЕЕГ запис с отворени очи и 2.5 мин. със затворени очи.
- През първите 3 сек. на ИФС пациентът трябва да е с отворени очи и след това да ги затвори за още 5 сек. Тази последователност ни помага да изследваме 3 състояния: отваряне на очите, затваряне на очите и отново - при затворени очи.
- Винаги ИФС трябва да бъде изследвана в горепосочената последователност: затворени очи, отваряне на очите и затваряне на очите.
- При затварянето на очите трябва да се използва стимулация от 7 Hz.
- Интервалът между фотостимулациите трябва да бъде не повече от 7 сек., като се използва честота на сти-

мулацията от 1 до 60 Hz.

- Фоточувствителният диапазон трябва да бъде определен толкова по-прецизно, колкото е възможно.
- ИФС трябва да се прекрати веднага след началото на генерализирани разряди на ЕЕГ.
- Видео-ЕЕГ записи трябва да бъдат използвани за прецизиране на субклинични прояви, свързани с ИФС, в клинични условия.
- При наличие на генерализирани ЕЕГ разряди пациентът трябва да бъде тестван за ръцете в покой и в Мингабини-позиция за търсене на манифестации на негативен миоклонус.
- Евентуално да бъдат използвани две видео камери симултантно: едната - за лицето, а другата - за тялото на пациента.
- Когато има пристъпи, провокирани от телевизия или видео игри, зрителните патерни могат да бъдат тествани по време на ЕЕГ изследване за потвърждаване на вида на провокиращия фактор.
- Да се определят факторите, оказващи влияние и свързани със стимулите: честота, времетраене, стробоскопична мощност, при отворени или при затворени очи, интервали между фотостимулацията и различните провокиращи фактори.
- Други фактори, свързани с пациента (сънна депривация, сърдечен ритъм, менструация) или независими от пациента (осветяване на стаята, моно- или бинокулярно зрение и локус на фовеална стимулация), трябва да бъдат точно отчитани и описани.

■ Лечение – нефармакологично и фармакологично

Целта на лечението е да се предпази пациентът от рефлексни припадъци и да се отстранят ноцицептивните стимули.

■ Нефармакологично лечение

Когато се опитваме да предотвратим припадъците, е важно да се знае кои ситуации често предизвикват фотосензитивност. Това могат да бъдат както естествени, така и изкуствени източници на светлина. Рискът от припадъци намалява с използването на 100 Hz телевизори с LCD или LED монитори. По време на гледане на телевизия стаята трябва да бъде добре осветена, а дистанцията от телевизора до пациента трябва да бъде поне седем пъти по-голяма от диаметъра на екрана. В някои страни има определени изисквания към телевизионната продукция (Япония, Англия). Компютърните екрани трябва да бъдат настроени на максималната възможна резолюция. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да притварят или напълно да затварят очите си, когато са атакувани от стимули с потенциал да провокират фоточувствителност. Може да бъде препоръчано използването на определени лещи с редукция на илюминацията с пове-



ТАБЛИЦА 2

Проучвания относно фармакологичното лечение на фотосензитивността

АЕМ	Източник	Изследвани пациенти	Прогноза
Carisbamate	Trenité et al., 2007	18 пациенти	Дозозависима редукция на фотосензитивността при 13 пациенти.
Lamotrigine	Binnie et al., 1986	72 пациенти	Потискане на фотосензитивността, вследствие на остро приложение на еднократна доза съвместно с главните групи АЕМ.
	Richens and Yuen, 1991	Пациенти с чести интериктални спайкове и рефрактерни припадъци	Ефикасност за парциални и тонично-клонични припадъци; 30% редукция на парциалните пристъпи.
Levetiracetam	Kasteleijn-Nolst Trenité et al., 1996	12 пациенти	Ясно потискане (3 пациенти) или пълно ограничаване (6 пациенти) на ФПО в 9 от 12 (75%) фоточувствителни пациенти.
	Striano et al., 2007	28 пациенти	Респондерите са били 64.2% тонично-клонични, 60% за миоклонични, 60% за фокални и 44.4% за абсанс припадъци.
Valproate	Harding et al., 1978	70 пациенти	При 27 пациенти фотосензитивността е потисната напълно; при 12 пациенти фоточувствителността е била намалена.
	Bruni et al., 1980	22 пациенти	>75% подобрение при 80% от пациентите с абсанси, 40% с тонично-клонични припадъци, при всички с миоклонични припадъци и 43% парциални пристъпи.
Vigabatrin	Rimmer et al., 1987	6 пациенти	Vigabatrin е бил сравняван с натриев валпроат. И двете групи са потискали ФПО при 3 от 6 пациенти.

че от 80%, най-често със син цвят^[33,34,35]. Тези леци вече са налични комерсиално и може да се гарантира, че заедно с използването на антиепилептични медикаменти (АЕМ) може да предпазят или отстранят припадъците при чисто фотосензитивни епилепсии. За пациенти със спонтанни и фотоиндуцирани припадъци, предписването на АЕМ трябва да бъде индивидуализирано и винаги се препоръчва фотопротекция. За фотосензитивни пациенти без епилептични припадъци АЕМ не се препоръчват, но фотопротекцията трябва да бъде на максимално ниво.

Фармакологично лечение

Фармакологичното лечение се провежда с АЕМ. Има много съобщения за лечение на фотосензитивност с различни АЕМ, които са представени на *Табл. 2*. До този момент като че ли валпроатите са най-подходящи за повлияване на ФПО, но трябва да се отчитат индивидуалните особености на пациентите – възраст, пол, тегло и т.н.

Обобщение

Съвременното състояние на фотосензитивността представлява все по-голям интерес както за медицинските специалисти, така и за много инженерни и други специалности, ангажирани в производството и разпространението на хардуер и софтуер за всякакви видове монитори. *Verrotti et al., 2012* и *Kasteleijn-Nolst Trenité et al., 2012* във великолепните си студии за фотосензитивността и зрителната стимулация поставят основата на модерното глобално разбиране за всички аспекти на фоточувствителността. Приложението на тази методология в ежедневната практика на медицинските специалисти би помогнало за откриването на нерешените диагностични и терапевтични проблеми, свързани със зрителното възприемане на различните видове светлинни стимули.

Бъдещите изследвания на фотосензитивността трябва

да се развият в три главни направления:

1. Дефиниция и стандартизация на методологичните процедури към надеждно откриване на фотосензитивността както в ЕЕГ лабораториите, така и в условията на околната среда.
2. Изясняване на патофизиологичните механизми на фоточувствителността.
3. Развитие и практическо изпълнение на превантивни мерки и правила. ■

КНИГОПИС:

1. Gowers WR. Epilepsy and other chronic convulsive diseases. Their causes, symptoms and treatment. New York : Wood and Co, 1885.
2. Naquet R. Photic epilepsy problems raised in man and animals. Ital J Neurol Sci 1987; 8: 437-47.
3. Harding GFA, Jeavons PM. Photosensitive epilepsy. London : MacKeith Press, 1994.
4. De Bittencourt PR. Photosensitivity: the magnitude of the problem. Epilepsia 2004; 45: 30-34.
5. Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Van Der Beld G, Heynderickx I, Groen P. Visual stimuli in daily life. Epilepsia 2004; 45: 2-6.
6. Takahashi A, Aso K, Watanabe K, Okumura A, Negoro T, Ishikawa T. Epileptic seizures induced by animated cartoon, "Pocket Monster". Epilepsia 1999; 40: 997-1002.
7. Takahashi T, Tsukahara Y, Nomura M, Matsuoka H. Pokemon seizures. Neurol J Southeast Asia 1999; 4: 1-11.
8. Covanis A, Stodieck SRG, Wilkins AJ. Treatment of photosensitivity. Epilepsia 2004; 45: 40-45.
9. Guerin R, Genton P. Epileptic syndromes and visually induced seizures. Epilepsia 2004; 45: 14-18.
10. Covanis A. Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia 2005; 9: 67-72.
11. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA. Photosensitivity, visually sensitive seizures and epilepsies. Epilepsy Res 2006; 70S: 269-279.
12. Verrotti A, Fiori F, Coppola G, Franzoni E, Parisi P, Chiarelli F. Idiopathic generalized tonic-clonic epilepsy and photosensitivity: a long-term follow-up study. Acta Paediatr 2009; 98: 1999-2001.
13. Waltz S, Christen HJ, Doose H. The different patterns of the photoparoxysmal response: a genetic study. Electroenceph Clin Neurophysiol 1992; 83: 138-145.
14. Lu Y, Waltz S, Stenzel K, Muhle H, Stephani U. Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence. Epileptic Disord 2008; 10: 136-43. doi: 10.1088/epd.2008.010.01.11.
15. Harding GF, Edson A, Jeavons PM. Persistence of photosensitivity. Epilepsia 1997; 38: 663-669.
16. Verrotti A, Trotta D, Salladini C, et al. Photosensitivity and epilepsy: a follow-up study. Dev Med Child Neurol 2004; 46: 347-351.
17. Takahashi Y, Sato T, Goto K, et al. Optical filters inhibiting television-induced seizures. Neurology 2001; 57: 1767-1773.
18. Verrotti A, Basciani F, Trotta D, et al. Photoparoxysmal responses in non-epileptic children in long-term follow-up. Acta Neurol Scand 2002; 105: 400-402.
19. Quirk JA, Fish DR, Smith SJ, Sander JW, Shorvon SD, Allen PJ. Incidence of photosensitive epilepsy: a prospective national study. Electroenceph Clin Neurophysiol 1995; 95: 260-267.
20. Panayiotopoulos CP. Photosensitive seizures and epileptic syndromes. In: Panayiotopoulos CP. The epilepsies: seizures, syndromes and management. Chipping Norton (Oxfordshire, UK): Blackwell Publishing, 2005: 452-69.
21. Neuhauer BA, Waltz S, Grothe M, et al. Photosensitivity: genetics and clinical significance. Adv Neurol 2005; 95: 217-226.
22. De Kovel CGF, Pinto D, Tauer U, et al. Whole-genome linkage scan for epilepsy-related photosensitivity: a mega-analysis. Epilepsy Res 2010; 89: 286-94.
23. Herrlin KM. Epilepsy, light-sensitivity and left-handedness in a family with monozygotic triplets. Pediatrics 1960; 25: 385-389.
24. Waltz S, Stephani U. Inheritance of photosensitivity. Neuroepidemiology 2000; 31: 82-85.
25. Stephani U, Tauer U, Koelmann B, et al. Genetics of photosensitivity (photoparoxysmal response): a review. Epilepsia 2004; 45: 19-23.
26. Taylor I, Hodgson B, Scheffer IE, Mulley J, Berkovic SF, Dibbens L. Is photosensitive epilepsy less common in males due to variation in X chromosome photopigment genes? Epilepsia 2007; 48: 1807-1809.
27. Greenberg DA, Pal D.K. The state of the art in the genetic analysis of the epilepsies. Curr Neurol Neurosci Rep 2007; 7: 320-328.
28. Pinto D, Westland B, De Haan GJ, et al. Genome-wide linkage scan of epilepsy-related photoparoxysmal electroencephalographic response: evidence for linkage on chromosomes 7q22 and 16p13. Hum Mol Genet 2005; 14: 171-178.
29. Herremans MJ, Binnie CD. Photogenic partial seizures. Epilepsia 2000; 41: 59-64.
30. Rubboli G, Parra J, Seri S, Takahashi T, Thomas P. EEG diagnostic procedures and special investigations in the assessment of photosensitivity. Epilepsia 2004; 45: 35-39.
31. Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Rubboli G, Hirsch E, et al. Methodology of photic stimulation revisited. Updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. Epilepsia 2012; 53: 15-24.
32. Takahashi T, Tsukahara Y. Influence of colour on the photoconvulsive response. Electroenceph Clin Neurophysiol 1976; 41: 124-136.
33. Takahashi T, Tsukahara Y. Usefulness of blue sunglasses in photosensitive epilepsy. Epilepsia 1992; 33: 517-521.
34. Capovilla G, Beccaria F, Romeo A, Veggioni P, Canger R, Paladini F. Effectiveness of a particular blue lens on photoparoxysmal response in photosensitive epileptic patients. Ital J Neurol Sci 1999; 20: 161-166.
35. Capovilla G, Gambardella A, Rubboli G, et al. Suppressive efficacy by a commercially available blue lens on PPR in 610 photosensitive epileptic patients. Epilepsia 2006; 47: 529-533.
36. Trenité DG, French JA, Hirsch E, et al. Evaluation of carisbamate, a novel antiepileptic drug in photosensitive patients: an exploratory, placebo-controlled study. Epilepsy Res 2007; 74: 193-200.
37. Binnie CD, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, De Korte R. Photosensitivity as a model for acute antiepileptic drug studies. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1986; 63: 35-41.
38. Richens A, Yuen AW. Overview of the clinical efficacy of lamotrigine. Epilepsia 1991; 32: 13-16.
39. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Mareaux C, Stodieck S, Edelbroek PM, Oosting J. Photosensitive epilepsy: a model to study the effects of antiepileptic drugs. Evaluation of the piracetam analogue, levetiracetam. Epilepsy Res 1996; 25: 225-230.
40. Striano P, Coppola A, Pezzella M, et al. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. Neurology 2007; 69: 250-254.
41. Harding GF, Herrick CE, Jeavons PM. A controlled study of the effect of sodium valproate on photosensitivity epilepsy and its prognosis. Epilepsia 1978; 19: 555-565.
42. Bruni R, Wilder BJ, Bauman AW, Wilmore LJ. Clinical efficacy and long-term effects of valproic acid therapy on spikes and waves discharge. Neurology 1980; 30: 42-46.
43. Rimmer EM, Milligan MM, Richens A. A comparison of the acute effect of single doses of vigabatrin and sodium valproate on photosensitivity in epileptic patients. Epilepsy Res 1987; 1: 339-346.
44. Verrotti A, Beccaria F, Fiori F, Montagnani A, Capovilla G. Photosensitivity: epidemiology, genetic, clinical manifestation, assessment, and management. Epileptic Disorders 2012; 14: 6: 349-362.
45. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Rubboli G, Hirsch E et al. Methodology of photic stimulation revisited: Updated European algorithm for visual stimuli in the EEG laboratory. Epilepsia 2012; 53(1): 15-24.