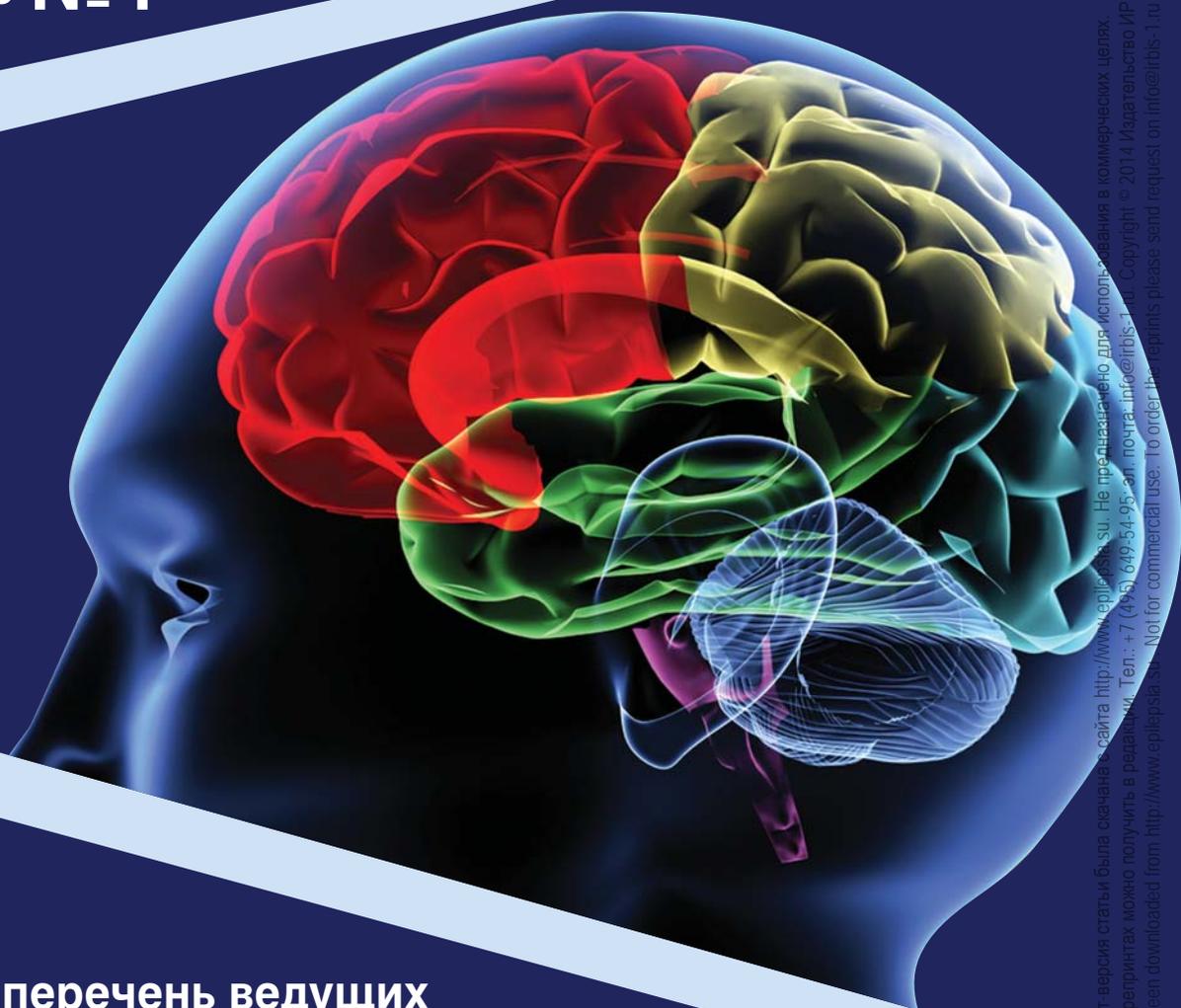


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2014 Том 6 №4



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

Импакт-фактор РИНЦ – 0,506

Материалы V Международного форума эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» ФОТОСЕНСИТИВНОСТЬ, ЭПИЛЕПСИЯ, ЗАТЫЛОЧНАЯ И ЛОБНАЯ КОРА

Карлов В.А.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Резюме: в статье рассматривается уникальность структурно-функциональной организации дистантной зрительной перцепции, которая, в отличие от других дистантных сенсорных систем, имеет не только афферентную, но также и эфферентную часть – лобное зрительное поле и соответственно обслуживающую зрение гладкую и поперечно-полосатую мускулатуру глаза. Показано возрастающее значение эфферентного звена зрительной системы в современных условиях реального и виртуального движения объектов зрения. На примере фотосенситивности при эпилепсии обосновывается возможность защитных односторонних реакций эфферентного звена зрительной системы на ритмическую фотостимуляцию.

Ключевые слова: зрительная перцепция, лобное зрительное поле, межполушарная асимметрия, ритмическая фотостимуляция, эпилепсия.

Среди различных регионов тела человека регион лица является уникальным. Ряд неврологических синдромов этого региона не имеет аналогии. Анализ данного явления, его механизмы, диагностика и лечение были в свое время отражены в нашей монографии [4]. Здесь только отметим, что в регионе лица представлены оральные концы дыхательной и пищеварительной систем. Здесь же располагаются аппараты дистантной рецепции – обонятельной, зрительной, слуховой и обслуживающие их образования. Пожалуй, в этом плане функция зрения наиболее демонстративна и в то же самое время наиболее сложна.

Затылочная и лобная кора относятся к разным корковым блокам: затылочная – к блоку приема, об-

работки и хранения информации, лобная – к блоку принятия решений, их реализации и коррекции, однако обе они имеют отношение к зрению. Затылочная кора «считывает» зрительную информацию как непосредственную визуально-пространственную (правое полушарие у правшей), так и опосредованную, символическую (левое полушарие). Сенсорный блок, включая затылочную кору, связан с лобной корой посредством верхнего и нижнего продольных пучков в составе дугообразного пучка. В премоторной области, а именно в дорзолатеральной коре находится поле БА 8 – корковый центр произвольного взора, который в англоязычной литературе носит название «лобное глазное поле» (frontal eye field). Напомним, что есть еще один и при том стратегический блок – «сердцевина мозга» лимбико-ретикулярный комплекс, который, прежде всего, обеспечивает различные функциональные состояния мозга в циркадном ритме: расслабленное и активное бодрствование, фазы медленного и быстрого сна, компонентом последнего, в частности, являются быстрые движения глаз, что и определило название этой фазы сна.

Е.К. Сепп в своей уникальной монографии [7], напоминая о том, что онтогенез отражает филогенез, связывает закладку трех первичных пузырей головного мозга с развитием в филогенезе трех дистантных рецепторов – боковой линии рыб – в последующем слуховая часть 8-й пары ЧМН (rhombencephalon), зрительного нерва (mesencephalon) и, наконец, обонятельного нерва (prosencephalon). Согласно представленной концепции зрительный нерв развивается как вырост среднего мозга, обладающего важнейшей мобилизационной функцией – сторожевым рефлексом (старт-рефлекс). Вместе с тем развитие зрительного органа привело к появлению дополнительных образований, совершенствующих его функцию:

поскольку в течение суток происходят полярные изменения освещенности – аппарата, меняющего диаметр зрачка (гладкие мышцы, суживающая и расширяющая зрачок); для четкого видения как вдаль, так и вблизи – образование аппарата, обеспечивающего проекцию зрительного изображения на сетчатку путем изменения кривизны хрусталика (гладкая мышца, натягивающая хрусталиковую сумку); для увеличения обзорности – образование аппарата сочетанного движения глаз (наружные мышцы глаза). Все это породило сложности иннерваторного аппарата региона лица, в особенности структур системы, обеспечивающей функцию зрения. Здесь есть афферентная часть – зрение как таковое и обслуживающие его эфферентные структуры, включающие также те, которые обеспечивают обзорность. Соответственно этому существуют стволовые ассоциативные системы, реализующие произвольное автоматизированное (в основном задний продольный пучок) и произвольное (в основном затылочно-лобный путь) зрение, стволовый и корковый центры зрения.

Одним из интересных неврологических феноменов является фотосенситивность, которая в основном обуславливается генетически и определяется как чувствительность к лабораторным припадкам, триггируемым визуальными стимулами [13]. В то же время фотосенситивность может иметь и бытовой характер. Бытовая фотосенситивность в свое время была обозначена нами как «нелюбовь к солнцу» [5]: у этих людей самочувствие в пасмурную погоду более комфортно, чем в солнечные дни, хотя они не всегда могут это объяснить. По данным Binnie and Jeavons [9], фотосенситивность в популяции у лиц, страдающих эпилепсией, составляет 2%, хотя приводятся и другие данные (от 0,5 до 8,9%) [17]. Хорошо известно, что фотосенситивность – частое явление при эпилепсии [13,18,20]. Фотосенситивная эпилепсия является наиболее демонстративной разновидностью рефлекторной эпилепсии – формы заболевания, при котором припадки всегда вызываются первичным сенсорным воздействием. Это связано с тем, что фотогенная стимуляция является мощным сенсорным раздражителем для мозга, вследствие чего вызывает различные виды неспецифической активации, как то усвоение ритма световых мельканий и/или появление кратных к этому ритму биоэлектрических колебаний; затылочные спайки, синхронные с мельканиями; асинхронные затылочные спайки в затылочных областях; фотомиклонический ответ, регистрирующийся в виде синхронных со вспышками света колебаний, возникающих вследствие сокращения мышц головы и шеи. Для больных эпилепсией характерен фотопароксизмальный ответ – эпилептиформная активность в ЭЭГ и даже эпилептические припадки. При этом фотогенное воздействие приводит к возбуждению в соответствующих нейронных системах и формированию ответных нейронных реакций на различных уровнях мозга. Видимо в связи с

этим имеют место различные паттерны фотопароксизмального ответа: затылочные спайки, теменно-затылочные спайки с бифазной медленной активностью, теменно-затылочные спайки с бифазной медленной активностью и распространением на лобный регион, генерализованные спайки и/или полиспайки и волны [14,18]. Подчеркивается роль следующих механизмов: триггирующих факторов, вовлекающих клетки визуальной коры; иктальной активации, которая может ограничиваться зрительной корой или распространяться на другие кортикальные области, часто используя предпочтительные пути вовлечения критической массы нейронов; эпилептогенного воздействия ритмической световой стимуляции, которое подтверждается не только резким увеличением амплитуды, но и патогномичным преобразованием зрительного вызванного потенциала по спайково-волновому типу с последующим ритмическим после-разрядом [19]. Фотосенситивность модулируется возрастом – преобладает в пубертате, а также у женского пола [13,14]. Последний фактор объясняется преобладанием гормональных влияний [14,17] и др. Среди 300 пациентов, направленных к нам на консультацию, у которых была обнаружена фотосенситивность, поводом для направления у 262 (85,5%) была эпилепсия, а у 38 (14,5%) – только зарегистрированная в ЭЭГ эпилептиформная активность. Таким образом, фотосенситивность может быть не только проявлением эпилепсии, но и фактором ее риска. Факторами провокации эпилептических припадков в быту или просто ощущения дискомфорта у 90% обследованных нами пациентов были ритмические зрительные паттерны (мелькание солнечных лучей через деревья при движении субъекта в транспорте, солнечные блики от воды, снега и т.д., соответственно в лабораторных исследованиях – провокация эпилептиформной активности в ЭЭГ ритмической световой стимуляцией), а у 10% – так называемым шахматным паттерном (лабораторный термин), в быту это контрастные черно-белые или цветные полосы, особенно вибрирующие, иногда просто яркий цветной фон, например, зеленый. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что в зарубежной литературе механизм стимулзависимой эпилепсии, впрочем как и любой эпилепсии, рассматривается исключительно с позиций событий, происходящих в эпилептогенном очаге и в нервной сети. В действительности одним из замечательных достижений отечественной нейрофизиологической школы является системный подход к анализу механизмов формирования ответа организма на те или иные потребности. Эти представления впервые были четко изложены Н.А. Бернштейном в его новаторской монографии [2] и развиты вскоре великим отечественным нейрофизиологом П.К. Анохиным [1]. Цель инвариантна, различны способы ее реализации. Для достижения цели создается функциональная система, включающая динамическое отслеживание посредством обратной связи текущего

действия – акцептор действия, что позволяет контролировать не только действие, но и действование в целом, то есть сличать реалии с намеченной целью и вносить соответствующие коррективы в процесс исполнения. Это – в нормальных условиях. Более сложная ситуация складывается в патологии, даже если изменения происходят лишь в одном из звеньев многоуровневой функциональной системы, при этом в действительности изменения в одном звене сопровождаются теми или иными изменениями в других звеньях системы. Так, нами в свое время было показано, что при невралгии тройничного нерва, при которой первичная патология заключается в искажении афферентного потока вследствие компрессии периферии – ветви или, как правило, корешка тройничного нерва – вторичные изменения происходят не только в релейной стволовой структуре (спинномозговое ядро тройничного нерва), но и в проекционной мозговой коре: при исследовании зрительных вызванных потенциалов в наибольшей степени ответ регистрируется не в проекционной зрительной коре, а в центральном корковом регионе, то есть в сенсомоторной коре. При этом ответ изменен качественно, а именно перестроен по спайк-волновому типу с последующим ритмическим послеразрядом [4] (см. рис. 1), что, как указывалось выше, считается патогномичным для эпилепсии. Таким образом, была визуализирована аллогенная система пароксизмального типа; дано сущностное объяснение старого названия невралгии тройничного нерва «болевого тик», основанного на клинике пароксизма: ошеломленный ужасающей болью пациент замирает, и у него на стороне боли наблюдаются клонические подергивания мимических мышц, то есть объяснено вовлечение в болевой механизм лобной (проекционной моторной) коры. Следовательно при данной модели заболевания тестирование зрительной системы позволяет выявить уровень сверхвозбудимости вне афферентного звена зрительной системы – а именно в проекционной сенсомоторной коре – зоны проекции лица. Это расширяет как наши представления о механизмах организации патологических систем, так и клинический диапазон использования ЗВП.

Теперь вернемся к ответу головного мозга на ритмическую фотостимуляцию. Как уже было сказано, этот феномен обычно наблюдается в рамках эпилепсии и имеет многообразные паттерны. Исходя из представленных выше данных очевидно, что существуют как генерализованный, так и моносистемный вариант реагирования организма на внешние стимулы. Генерализованный вариант реализуется как старт-рефлекс, то есть активизирует все каналы получения информации и все гомеостатические системы готовности к немедленному действию. Моносистемный вариант задействует только ту или иную афферентную систему специфической модальности: зрительную, слуховую и пр., активируя внимание. В то же время хорошо известно, что за активацию целена-

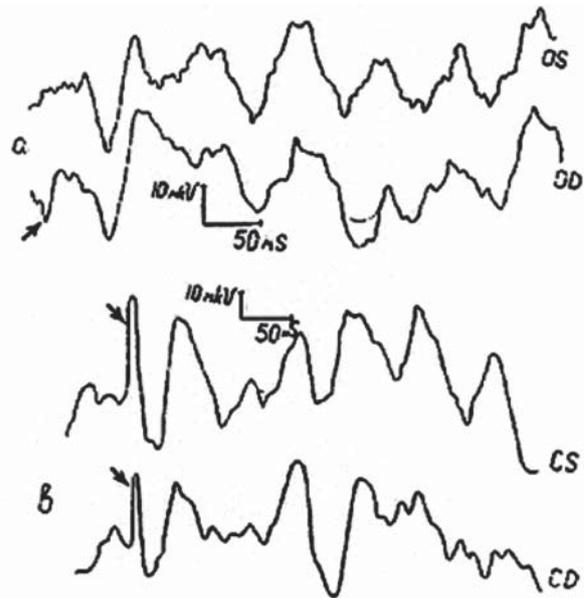


Рисунок 1. Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) пациента 62 лет с тяжелым обострением невралгии второй-третьей ветвей левого тройничного нерва: *перестройка ответа по спайк-волновому типу, максимально выраженная не в проекционной затылочной коре (верхняя часть рисунка), а в сенсомоторной области (нижняя часть рисунка).*

правленного внимания ответственна прежде всего лобная кора. Более того, у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью патологию объясняют расстройствами функции поддержания внимания, специфически связанной с правым полушарием [3]. Поскольку речь идет о правом полушарии, это побуждает нас вернуться к поднятой ранее проблеме взаимоотношений затылочной и лобной коры с позиций функциональной межполушарной асимметрии коры больших полушарий головного мозга. Нами наблюдалось два пациента с доминантностью по визуально-пространственному анализу правого полушария и наличием в фоне эпилептиформной активности билатерально в заднекорковых отделах головного мозга. На фрагменте ЭЭГ 26-летнего пациента, с детства страдающего эпилепсией, регистрируется стойкий эпилептогенный очаг в затылочно-височном отведении правого полушария (см. рис. 2). На РФС (см. рис. 3) на частоту 10 Гц, а затем и 12 Гц возникает локальный фотомиоклонический ответ в левом лобном отведении (отмечено стрелкой). Это обстоятельство ставит вопрос о роли правого или, строго говоря, доминантного по визуально-пространственному анализу полушария в реализации своеобразного моторного глазодвигательного ответа – закрывания глаза на каждый из фотогенных стимулов эпилептогенного диапазона ритмической фотостимуляции. Однако реализуется только фотомиоклонический, но не фотопароксизмальный ответ, что дает основание предполагать защитную роль локального фотомиоклонического ответа на фотоген-

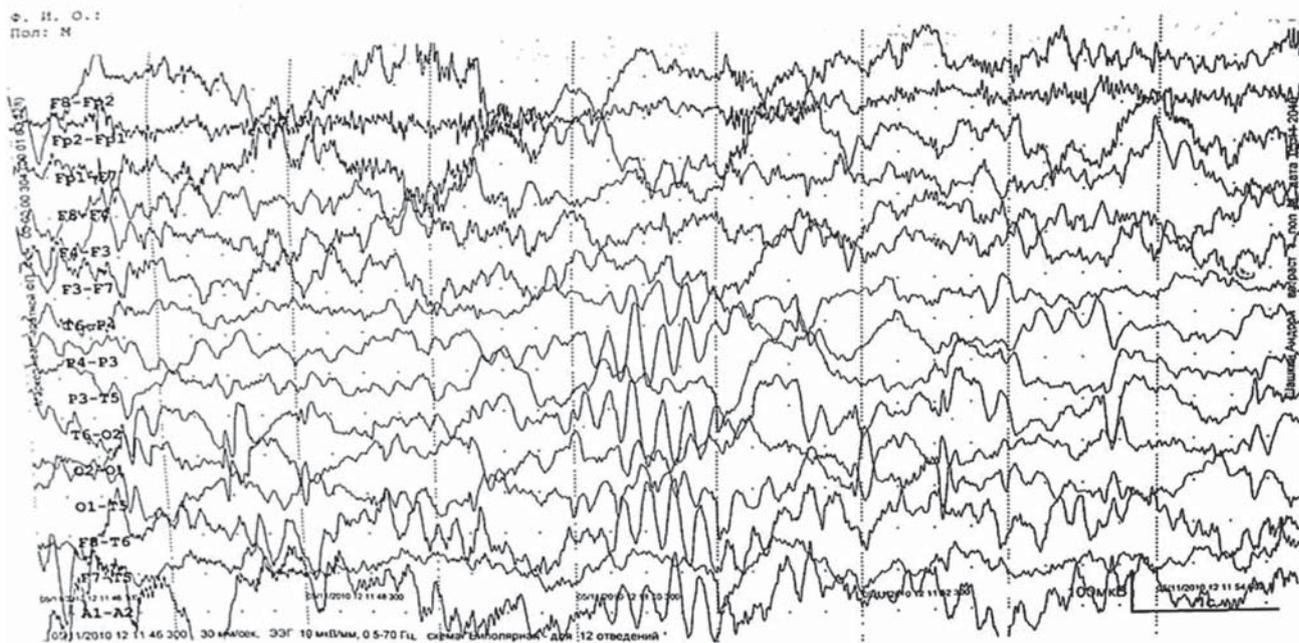


Рисунок 2. Фрагмент ЭЭГ 26-летнего пациента с криптогенной эпилепсией: стойкий эпилептогенный очаг в затылочно-височном отведении правой полушария.

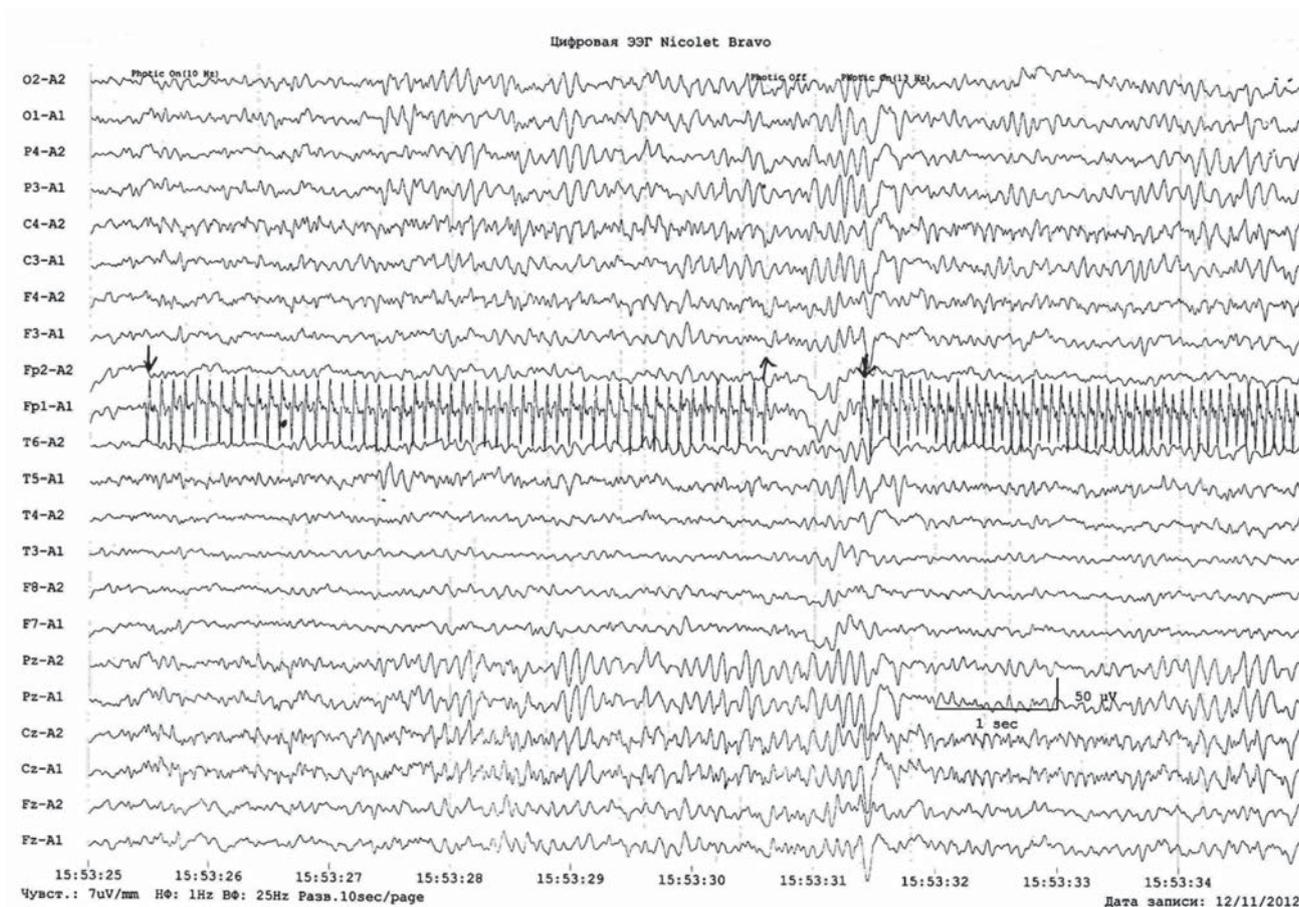


Рисунок 3. Фрагмент ЭЭГ 26-летнего пациента с криптогенной эпилепсией: при ритмической фотостимуляции (РФС) частотой 10 Гц, а затем и 12 Гц возникает локальный фотомиоклонический ответ в левом лобном отведении (отмечено стрелкой).

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 Издательство ИРБИС. Все права охраняются. This article has been downloaded from <http://www.epilepsia.ru>. Not for commercial use. To order the reprints please send request on info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 IRBIS Publishing House. All right reserved.

ные стимулы. Более того, ответ реализуется одно-сторонне, а именно – только слева, то есть за счет круговой мышцы левого глаза. Следовательно по своей сущности он является мигательным рефлексом и поэтому его односторонность вряд ли можно объяснить стволовым механизмом и, таким образом, следует признать его кортикальное происхождение за счет лобного зрительного поля.

В последнее время широкое внедрение методов функциональной нейровизуализации позволило получить новые данные о функциональной анатомии головного мозга в норме и патологии, в т.ч. относительно взаимодействия затылочной и лобной коры. Так, у пациентов с шизофренией обнаружено снижение как толщины коры в БА9, так и плотности зрительной коры [14]. Более того, применение специального антисаккадного теста в 20-75% случаев выявляет у них нарушения в контроле движения глаз [11]. Показано, что в норме во время фазы быстрого движения глаз с целью последующего поиска и фиксации перемещающегося объекта (саккадированные движения глаз, или саккады) зрение ингибируется. Недавно установлено, что у человека в лобном зрительном центре существует специальный субцентр, который отвечает за как слежение глазами, так и за саккады глаз [12,15]. Взаимоотношения между корковым блоком информации и лобным полем произвольного контроля движений глаз оценивается в качестве одного из высших алгоритмов когнитивного процесса у приматов, включая человека [10]. При этом мы хотели бы еще раз обратить внимание на ме-

ханизм саккад, предусматривающий исключение зрения во время быстрой фазы саккад. Поэтому к сформулированным великим испанским гистологом Рамоном Кахалом трем основополагающим принципам структурно-функциональной организации головного мозга: экономии протяженности проводников, экономии объема структур, экономии времени проведения импульса [6] можно добавить еще один – экономию энергии, которая позволяет отсрочить усталость. На наших глазах нарастает количество и темп движущихся объектов. Можно сказать, что сейчас почти все вокруг нас движется и/или мы постоянно перемещаемся относительно внешних объектов и, таким образом, механизм саккад фактически постоянно или почти постоянно является задействованным, особенно, если принять во внимание виртуальную жизнь (телевидение и пр.) В этом плане механизм, включающий зрение во время быстрой фазы саккад, следует рассматривать как приспособительный, адаптивный, позволяющий избегать быстрого утомления. Видимо, подобным образом следует объяснить обнаруженный нами феномен усвоения при заднекорковых эпилептических очагах зрительных мельканий не зрительной корой, а упомянутым выше лобным зрительным полем: адаптивный феномен, избавляющий при эпилепсии организм от потенциально неблагоприятных воздействий (припадок). В этом плане приходится удивляться не тому, что данный феномен возможен в принципе, а тому, что он встречается редко. Быть может это связано с тем, что его механизм находится еще в процессе формирования.

Литература:

1. Анохин П.К. Проблема центра и периферии в физиологии нервной деятельности. Горький. 1935.
2. Бернштейн Н.А. О построении движений. М. 1947.
3. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М. 2007.
4. Карлов В.А. Неврология лица. М. 1991.
5. Карлов В.А., Андреева О.В. Стимулсенситивная эпилепсия. М. 2006.
6. Кахаль С.Р. Автобиография. Под редакцией Ф.В. Смольянинова и Д.С. Саркисова. Пер. с англ. В.С. Соловьева. М. 1985.
7. Сепп Е.К. История развития нервной системы позвоночных. М. 1946.
8. Binnie C.D., Kasteleijn-Nolst Trenite D.G., De Korte R. Photosensitivity as a model for acute antiepileptic drug studies. *EEG Clin Neurophysiol.* 1986; 63: 45-31.
9. Binnie C.D., Jeavons P.M. Photosensitive epilepsies. In: Roger J., Bureau M., Dravet C. et al. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* John Libbey. 1992: 299-305.
10. Clarc D.L., Boutros N.N., Menrers M.F. *The Brain and Behavior. An introduction to Behavioral Neuroanatomy.* Third Edition. Cambridge University Press. 2010.
11. Gooding D.C., Basso M.A. The tell-tale task: Review of saccadic research in psychiatric patient population. *Brain Cogn.* 2008; 68: 371-390.
12. Haxby P.L. Functional anatomy of pursuit eye movements in human as revealed by fMRI. *J Neurophysiol.* 1999; 82: 463-471.
13. Kasteleijn-Nolst Trenite D.G., Guerrini R., Colin D et al. Visual sensitivity and epilepsy: a proposal terminology and classification for clinical and EEG phenomenology. *Epilepsia.* 2001; 42: 692-701.
14. Lu Y., Walz S., Stenzel K. et al. *Epileptic Disord.* Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence. 2008; 10: 136-143.
15. Rosano C., Crisky C.M., Welling J.S. et al. Pursuit and saccades eye movement subregion in humans frontal eye field: a high resolution fMRI investigation. *Cerebr Cortex.* 2002; 12: 107-116.
16. Selemon L.D., Rajkowska G., Goldman-Rakic P.S. Abnormally high neuronal density in two widespread areas of the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry.* 1995; 52: 808-818.
17. Verotti A., Beccaria F., Flori F. et al. Photosensitivity: epidemiology, genetics, clinical manifestation, assessment, and management. *Epileptic Disord.* 2012; 14: 149-62.
18. Walz S., Christen H.J., Doose H. The different patterns of the photoparoxysmal response: a genetic study. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1992; 83: 138-145.
19. Wilkins A., Bonnani P., Porerati V., Guerrini R. Physiology of human photosensitivity. *Epilepsia.* 2004; 45 (1): 7-13.
20. Wolf P., Goosses R. Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1986; 49: 1386-1391.
21. Zifkin B.G., Andermann F. Reflex seizures. Willie E. (Ed.). *The Treatment of Epilepsy, Principles and Practics.* Baltimor. 1977: 573-583.

References:

- Anokhin P.K. The problem of center and periphery in the physiology of nervous activity [Problema tsentra i periferii v fiziologii nervnoi deyatel'nosti]. Gorky. 1935.
- Bernshtein N.A. On the construction of movements [O postroenii dvizhenii]. Moscow. 1947.
- Zenkov L.R. Neparoksizmalnye epileptic disorders [Neparoksizmal'nye epilepticheskie rasstroistva]. Moscow. 2007.
- Karlov V.A. Neurology person [Nevrologiya litsa]. Moscow. 1991.
- Karlov V.A., Andreeva O.V. Stimulsensitivnaya epilepsya [Stimulsensitivnaya epilepsiya]. Moscow. 2006.
- Kakhal' S.R. Autobiography. Edited by FW Smoljaninova and DS Sarkisov. Per. from English. VS Solovyov [Avtobiografiya. Pod redaktsiei F.V. Smol'yaninova i D.S. Sarkisova. Per. s angl. V.S. Solov'eva]. Moscow. 1985.
- Sepp E.K. History of the development of the nervous system of vertebrates [Istoriya razvitiya nervnoi sistemy pozvonochnykh]. Moscow. 1946.
- Binnie C.D., Kasteleijn-Nolst Trenite D.G., De Korte R. Photosensitivity as a model for acute antiepileptic drug studies. *EEG Clin Neurophysiol.* 1986; 63: 45-31.
- Binnie C.D., Jeavons P.M. Photosensitive epilepsies. In: Roger J., Bureau M., Dravet C. et al. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. John Libbey. 1992: 299-305.
- Clarc D.L., Boutros N.N., Menrers M.F. The Brain and Behavior. An introduction to Behavioral Neuroanatomy. Third Edition. Cambridge University Press. 2010.
- Gooding D.C., Basso M.A. The tell-tale task: Review of saccadic research in psychiatric patient population. *Brain Cogn.* 2008; 68: 371-390.
- Haxby P.L. Functional anatomy of pursuit eye movements in human as revealed by fMRI. *J Neurophysiol.* 1999; 82: 463-471.
- Kasteleijn-Nolst Trenite D.G., Guerrini R., Colin D et al. Visual sensitivity and epilepsy: a proposal terminology and classification for clinical and EEG phenomenology. *Epilepsia.* 2001; 42: 692-701.
- Lu Y., Walz S., Stenzel K. et al. Epileptic Disord. Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence. 2008; 10: 136-143.
- Rosano C., Crisky C.M., Welling J.S. et al. Pursuit and saccades eye movement subregion in humans frontal eye field: a high resolution fMRI investigation. *Cerebr Cortex.* 2002; 12: 107-116.
- Selemon L.D., Rajkowska G., Goldman-Rakic P.S. Abnormally high neuronal density in two widespread areas of the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry.* 1995; 52: 808-818.
- Verotti A., Beccaria F., Flori F. et al. Photosensitivity: epidemiology, genetics, clinical manifestation, assessment, and management. *Epileptic Disord.* 2012; 14: 149-62.
- Walz S., Christen H.J., Dooze H. The different patterns of the photoparoxysmal response: a genetic study. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1992; 83: 138-145.
- Wilkins A., Bonnani P., Porerati V., Guerrini R. Physiology of human photosensitivity. *Epilepsia.* 2004; 45 (1): 7-13.
- Wolf P., Goosses R. Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1986; 49: 1386-1391.
- Zifkin B.G., Andermann F. Reflex seizures. Willie E. (Ed.). The Treatment of Epilepsy, Principles and Practics. Baltimor. 1977: 573-583.

PHOTOSENSITIVE EPILEPSY, OCCIPITAL AND FRONTAL CORTEX

Karlov V.A.

Moscow State University of Medicine and Dentistry

Abstract: this article discusses the unique features of the structural-functional organization of the visual distance perception which in contrast to other distant sensory systems has not only afferent but also efferent part – the frontal visual field and, smooth and stripy muscles of the eye which accordingly service of the visual function. The article shows the increasing importance of the efferent part of the visual system in the present conditions of real and virtual movements of visual objects. The case of photosensitivity in epilepsy proves the fact that the efferent part of the visual system can react in a protective way to the rhythmic photo-stimulation.

Key words: visual perception, the frontal visual field, hemispheric asymmetry, rhythmic photo-stimulation, epilepsy.