

Epilepsili Hastalarda Kognitif Fonksiyonların Olaya İlişkin Endojen Potansiyellerle (P300) Değerlendirilmesi

Yrd. Doç. Dr. Cavit Boz

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Trabzon

Yrd. Doç. Dr. Sibel Veliöğlü

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Trabzon

Doç. Dr. Zekeriya Alioğlu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Trabzon

Prof. Dr. Mehmet Özmenoğlu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Trabzon

İletişim:

Dr. Cavit BOZ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, 61080 Trabzon

Tel: 0 462 377 52 92

Fax: 0 462 325 83 09

e-mail: cavitb@yahoo.com

Bu çalışma II. Ulusal Epilepsi kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Epilepsili Hastalarda Kognitif Fonksiyonların Olaya İlişkin Endojen Potansiyellerle (P300) Değerlendirilmesi

ÖZET Bu çalışmada epilepsi hastalarının kognitif fonksiyonlarının olaya ilişkin endojen potansiyellerden olan P300 ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya International League Against Epilepsy sınıflamasına göre tanısı konan 37 kriptojenik kompleks parsiyel epilepsi (KPE) ve 55 idiopatik jeneralize epilepsi (İJE) hastasından oluşan toplam 92 olgu ve 40 sağlıklı kontrol bireyi alındı.

Hastalarının 49'u karbamazepin, 15'i fenitoin ve 28'i valproik asit kullanmaktaydı. Standart yöntemlerle, işitsel "oddball paradig" kullanarak Pz, Cz, Fz bölgelerinden OİEP kayıtları yapıldı. P300 dalga latansları KPE hastalarında, İJE grubuna ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulundu. Hastalık süresi uzun olanlarda P300 latansı daha uzun saptandı. Bulgular, nöbet tipinin, süresinin ve sıklığının P300 parametreleri ile ilişkili olduğunu, kullanılan majör antiepileptik ilaçların ise P300 üzerine önemli bir etkisini olmadığını.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, P300, Olaya-ilişkin endojen potansiyeller

Event Related Potentials in Epileptic Patients

ABSTRACT In this study, we aimed to evaluate the P300 component of event-related potentials (ERP) in epileptic patients, and compare them with age-matched controls. The study groups consisted of 37 complex partial epilepsy (CPE) patients, 55 idiopathic generalized epilepsy (IGE) patients and 40 control subjects. All patients were selected according to the criteria of ILAE. All patients were treated with monotherapy; 49 patients were treated

with carbamazepine, 15 with phenytoin, 28 with valproic acid. The P300 waves recorded from Pz, Cz and Fz using auditory oddball paradigm. The P300 latencies were significantly longer and amplitudes were lower in CPE patients compared with those in IGE patients and controls. Patients with long duration of epilepsy had significantly prolonged P300 latencies compared to those short duration of epilepsy. In conclusion; we found that P300 changes are related with type, duration and frequency of seizure. No significant effect of used major antiepileptic drugs on P300 were found.

Key Words: Epilepsy, P300, Event-related potentials

GİRİŞ

Epilepsinin kognitif fonksiyon bozukluğuna yol açtığı yıllardır bilinmektedir (1,2).

İlk defa 1965 yılında Sutton ve ark. tarafından olaya ilişkin endojen potansiyellerin (OİEP) kognitif fonksiyonlarla ilişkisi rapor edilmiştir. P300, OİEP'lerin en iyi bilinenidir ve tanısız amaçlı olarak nöropsikolojik test bataryaları ile birlikte veya tek başına kognitif fonksiyonların objektif ölçütü olarak klinik kullanıma girmiştir (3,4,5,6,7). Demans, şizofreni, mental retardasyon, depresyon, multiple skleroz, amyotrofik lateral skleroz gibi birçok hastalıkta P300 potansiyelinde amplitüd kaybı ve latans

gecikmesi saptanmıştır (3,7).

Epilepsi hastalarında OİEP'lerin kökenini, farklı nöbet tipleriyle bağlantısını ve antiepileptik ilaçların P300 komponenti üzerine olan etkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarında fikir birliği yoktur.

Grunvalt ve ark. epileptik hastalarda P300 latansında uzama ve amplitüde düşüklük olduğunu bildirdiler (8). Drake ve ark., kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize olan parsiyel epilepsili hastalarda P300 latansında uzama rapor etmişlerdir (9). Fukai ve ark., temporal lob epilepsili hastalarda, jeneralize epilepsili hastalar

ve kontrol grubuna göre, P300 latansının uzun olduğunu bildirmişlerdir⁽⁴⁾. Puce ve ark., temporal lob epilepsili 70 hastanın 46'sında limbik P300 potansiyelinin kaydedilemediğini veya rudimenter olduğunu bulmuşlardır (10). Rodin ve ark., kronik epilepsi hastalarında P300 latansının daha uzun, amplitüdünün de daha düşük olduğunu saptamışlardır⁽¹¹⁾.

Enoki ve ark., çocuklarda farklı epilepsi türlerinin P300 latansını etkilemediğini savunmuşlardır⁽¹²⁾. Yakın geçmişteki iki ayrı çalışmada ise P300 latansının kriptojenik parsiyel epilepsili hastalarda uzun olduğunu, ancak idiyomatik jeneralize epilepsili hastalarda etkilenmediğini saptamış ve nöbet tipinin P300'ü etkilediğini rapor etmişlerdir^(13,14).

Bu çalışmada göreceli olarak geniş bir epileptik hasta grubunda ve yaş uyumlu kontrol bireylerinde olaya ilişkin potansiyellerin değerlendirilmesi; nöbet tipinin, nöbet sıklığının, hastalık süresinin ve kullanılan antiepileptik ilacın kognitif fonksiyonlar üzerine ne denli etkili olduğunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Çalışmaya yaşları 18-46 (25.31±6.94) arasında değişen 47'si kadın, 45'i erkek, toplam 92 epileptik hasta ve yaşları 18-45 (25.35±7.00) arasında değişen 21'i kadın, 19'u erkek, toplam 40 sağlıklı kontrol birey alındı. Olgu grubu; International League Against Epilepsy (ILAE) sınıflamasına göre tanısı konan, yaş ortalaması 26.32±6.96 olan, 17 si kadın, 20'si erkek 37 kriptojenik kompleks parsiyel epilepsi (KPE) ve yaş ortalaması 26.43±6.90 olan 30'u kadın, 25'i erkek 55 idiyomatik jeneralize epilepsi (İJE) hastasından oluşan iki gruptan oluşturuldu⁽¹⁵⁾. Sağlıklı kontrol bireyleri, hasta grubuyla uyumlu yaşlarda olan Tıp Fakültesi öğrencileri, hastane çalışanları ve diğer gönüllüler arasından seçildi. KPE ve İJE gruplarının her biri için yaş uyumlu kontrol grupları oluşturuldu. Kontrol ve hasta grubunda kognitif fonksiyonları etkileme potansiyeli olan herhangi bir ilaç, alkol, bağımlılık yapıcı madde alımı, beyin lezyonu ve nöropsikolojik hastalık öyküsü olmamasına dikkat edildi.

Olgular önce KTÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi polikliniğinde

değerlendirildi. Detaylı öykü öğrenildikten sonra Folstein tarafından geliştirilen form kullanılarak mental muayeneleri test edildi.

Tüm olguların tam kan sayımı, kan biyokimyası, EEG kayıtları, bilgisayarlı beyin tomografi veya kranial manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri yapıldı. Nöroradyolojik görüntüleme tetkiklerinde yapısal lezyon bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. EEG ve OİEP kayıtlamaları yapılırken hastaların son 48 saat içinde nöbet geçirmemiş olmalarına dikkat edildi.

KPE hastalarının 27 si karbamazepin, 5'i fenitoin ve 5'i valproik asit; İJE hastalarının 22'si karbamazepin (KBZ), 10'u fenitoin (FEN) ve 23'ü valproik asit (VPA) mototerapisi kullanmaktaydı.

Hastalar ve kontrol bireylerinin olaya ilişkin potansiyel kayıtlamaları kliniğimiz Nörofizyoloji laboratuvarının etrafı bakır ile kaplı izole kayıt odasında yapıldı. Denekler loş ve sessiz ortamda rahat bir koltuğa oturtuldu. Teste başlamadan önce uygulanacak işlemler konusunda bilgi ve güven verildi. Ayrıca deneklerden çiğneme, yutkunma, göz kırpması ve mimik hareketlerinden mümkün olduğunca sakınmaları istendi. OİEP'ler "International Federation of Clinical Neurophysiology" tavsiyelerine uygun olarak kaydedildi⁽¹⁶⁾. Kayıtlamalar Medelec Premier Plus cihazında Ag/AgCl elektrodlar kullanılarak yapıldı. Elektrod yerleştirilecek bölgeler alkolle temizlendi. Dört kaydedici kanal kullanıldı. Uluslararası 10-20 sistemine göre referans elektrodlar mastoid bölgeye, aktif elektrodlar Fz, Cz, Pz noktalarına yerleştirildi. Göz hareketleri infraorbital bölgeye yerleştirilen elektrod ile monitorize edildi. Toprak elektrodu olarak prefrontal bölgeye yerleştirilen disk elektrodu kullanıldı. Elektrod impedansları 5 ohm' un altında tutuldu.

OİEP'ler "Standart oddball paradigması" (şaşırtmalı uyaran dizisi) kullanılarak kaydedildi. Frekans limitleri 0.1-50 Hz arasında tutuldu. Her iki kulağa yerleştirilen kulaklık yardımı ile 70 dB şiddetinde, sık olarak (%80) pip (1 Kz) ve rastgele nadir olarak (%20) tone (8 Kz) uyaranlar verildi. Denekten nadir gelen tondaki sesleri ayırarak içinden sayması istendi.

Hedef uyarılardan elde edilen 32 trase averajlanarak değerlendirildi. Traseelerde N100, P200, N200, P300 dalgalarının tepe noktaları belirlenerek latans ve amplitüd ölçümleri yapıldı.

P300 dalgası ile ilgili parametreler SPSS istatistik programına aktarıldı. Veriler parametrik varsayımları yerine getirdiğinden, değerlendirmeler Independent-samples T, One-way ANOVA ve Pearson korelasyon testleri kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Mini mental muayene skorları ortalaması kontrol grubunda 28.97 ± 1.33 , hasta grubunda 28.80 ± 1.46 bulundu. Bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. KPE ve İJE grupları arasında da mini mental muayene skorları (sıra ile $28,7 \pm 1,50$ ve $28,8 \pm 71,39$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı.

Epilepsi hastalarında ve kontrol grubunda hedef uyarılar ile elde edilen OİEP sonuçları **Tablo-1** de özetlenmiştir. Epilepsi hastalarında kontrollere göre, Pz, Cz ve Fz noktalarından kaydedilen P300 latansları anlamlı derecede uzun,

amplitüdüleri düşük bulundu ($p \leq 0.005$).

KPE hastalarında ve yaş uyumlu kendi kontrollerinde elde edilen OİEP sonuçları **Tablo-2**'de özetlenmiştir. KPE hastalarında kontrollere göre, Pz, Cz ve Fz noktalarından kaydedilen P300 latansları anlamlı derecede uzun, amplitüdüleri düşük bulundu ($p \leq 0.005$).

İJE ve kendi kontrolleri arasındaki OİEP karşılaştırmaları **Tablo-3**'de özetlenmiştir. İJE ve kontrol grubunda OİEP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı.

KPE ve İJE grupları arasındaki OİEP karşılaştırmaları **Tablo-4**'de gösterilmiştir. KPE grubunda P300 dalgalarının latansları uzun, amplitüdüleri düşüktür ($p \leq 0.005$).

Nöbet sayısı ile OİEP'lerin ilişkisi **Tablo-5**'de özetlenmiştir. Pz, Cz ve Pz bölgelerinde elde edilen P300 dalga latansları, toplam nöbet sayısı beş ve daha fazla olan hastalarda daha uzundur ($p < 0.05$). Pz, Cz, Pz den kaydedilen P300 amplitüdüleri, toplam nöbet sayısı beş ve beşten

Tablo 1: Epilepsi hastalarında ve kontrol grubunda elde edilen P300 sonuçları

Dalga formu	Epileptik hasta grubu n = 92	Kontrol grubu n = 40	P değeri
Pz P300 latans amp.	336,9±20,5 19,2±5,8	326,4±13,7 22,4±6,1	0,004 0,005
Cz P300 latans amp.	336,7±20,3 19,5±5,9	325,6±13,9 22,9±6,1	0,002 0,003
Fz P300 latans amp.	339,2±20,4 17,6±5,3	327,8±14,0 20,6±5,1	0,002 0,003

Tablo 2 : KPE hastalarında ve yaş uyumlu kontrol grubunda elde edilen P300 değerleri

Dalga formu	KPE grubu n = 37	Kontrol grubu n = 33	P değeri
Pz P300 latans amp.	349,1±21,9 16,2±4,8	326,3±14,4 22,2±6,6	0,005 0,001
Cz P300 latans amp.	348,5±20,7 16,4±5,0	325,4±14,6 22,7±6,62	0,003 0,001
Fz P300 latans amp.	349,4±23,2 15,2±4,5	327,7±14,8 20,4±5,5	0,002 0,001

Tablo 3 : İJE ve yaş uyumlu kontrol grubunda elde edilen P300 değerlerinin karşılaştırılması

Dalga formu	İJE grubu n = 55	Kontrol grubu n = 36	P değeri
Pz P300 latans amp.	328,6±14,7 21,3±5,6	325,8±14,0 22,4±6,3	0,363 0,401
Cz P300 latans amp.	328,7±15,9 21,5±5,6	326,7±14,2 22,4±6,3	0,233 0,294
Fz P300 latans amp.	332,3±15,0 19,2±5,3	330,3±14,3 20,2±5,3	0,103 0,293

Tablo 4 :

KPE ve İJE gruplarında; Pz, Cz ve Fz noktalarından kaydedilen P300 değerlerinin karşılaştırılması

Dalga formu	KPE grubu n = 37	İJE grubu n = 55	P değeri
Pz P300 latans amp.	349,1±21,9 16,2±4,8	328,6±14,7 21,3±5,6	0,001 0,001
Cz P300 latans amp.	348,5±20,7 16,4±5,0	328,7±15,9 21,5±5,6	0,001 0,001
Fz P300 latans amp.	349,4±23,2 15,2±4,5	332,3±15,0 19,2±5,3	0,001 0,001

Tablo 5: Toplam nöbet sayısı beşten az ve beş veya daha fazla olan hastalarda elde edilen OİEP değerlerinin karşılaştırılması

Dalga formu	Beş ve daha fazla nöbet geçiren hasta grubu N= 71	Beşten az nöbetgeçiren hasta grubu n=21	P değeri
Pz P300 latans amp.	339,0±22,0 18,3±5,3	325,6±12,4 22,4±6,5	0,048 0,005
Cz P300 latans amp.	338,7±21,7 18,5±5,3	327,8±13,2 22,8±6,6	0,046 0,003
Fz P300 latans amp.	340,7±21,6 16,8±4,7	334,2±15,0 20,2±6,5	0,207 0,010

Tablo 6: Hastalık süresi, mini mental muayene skorları ve Cz'den kaydedilen OİEP lerin ilişkisini gösteren Pearson korelasyon katsayıları.

Dalga formu	Cz P300 latans	Cz P300 Amp.	MMM	Hastalık süresi
Cz P300 latans amp.	1,00 0,60**	1,00		
MMM Hastalık süresi	-0,04 0,26**	-0,05 -0,42**	1,00 0,05	1,000

MMM : Mini Mental Muayene ** $P < 0.01$ * $P < 0.05$

fazla olan hastalarda daha düşük bulundu ($p \leq 0.01$). Cz den kaydedilen OİEP parametrelerinin birbirileriyle, mini mental muayene skoru ve nöbet sıklığı ile ilişkisi **Tablo-6**'da gösterilmiştir. Hastalık süresi arttıkça, P300 latansı uzamakta, amplitüdü düşmektedir ($r = 0.26, -0.42; P < 0.01$). Mini mental muayene skorlarıyla P300 parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Antiepileptik ilaçların P300 üzerine etkileri, nöbet tipinin etkisini ortadan kaldırmak için sadece İJE grubunda analiz edildi. KBZ, PHE ve VPA alan gruplar arasında P300 latans ve amplitüdünde anlamlı fark saptanmadı ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, sağlıklı kontrol bireyleri ile kıyaslandığında, epileptik hasta grubunda Pz, Cz ve Fz bölgelerinden kaydedilen P300 latansları uzun, amplitüdüleri düşük bulundu. Parsiyel epilepsi hastalarında elde edilen OİEP'ler yaş uyumlu kendi kontrol grubu ve jeneralize epilepsi grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldı. Parsiyel epilepsi grubunda, kontrol ve jeneralize epilepsi grubuna göre P300 dalgalarının latansları uzun, amplitüdüleri düşük bulundu. Jeneralize epilepsi grubunda ve kontrol bireylerinde elde edilen OİEP değerleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel fark saptanmadı. Bu durum toplam epilepsi hastaları ve kontrol grubu arasındaki P300 farklılıklarının KPE grubundaki hastalardan kaynaklandığını göstermektedir.

Drake ve ark., parsiyel ve sekonder jeneralize epileptik nöbeti olan 17 hastada ve 19 kontrol bireyinde OİEP kayıtlamaları yapmış ve epileptik hasta grubunda N200 ve P300 komponentlerinde belirgin latans uzaması, P300 dalgasının amplitüdünde artma olduğunu bulmuşlardır (9). Triantafyllou ve ark., 36 İJE, 19 KPE ve 13 frontal lob epilepsisi olan 68 hastada elde ettikleri OİEP'leri, 30 normal kontrol bireylerindeki değerlerle karşılaştırmışlar ve P300 latansının epilepsi hastalarında daha uzun bulmuşlardır. Temporal lob epilepsili hastalarda, jeneralize epilepsili hastalarla karşılaştırıldığında, P300 latansının uzun olduğunu saptamışlar (17). Fukai ve ark., 30 temporal lob epilepsili ve 26 idiopatik jeneralize epilepsili hastada OİEP kayıtlamaları yapmışlardır. Temporal lob epilepsili hastalarda, P300 latansının hem kontrol, hemde jeneralize epilepsi grubuna göre daha uzun olduğu sonucuna varmışlar ve bu uzamanın hipokampal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (4). Benzer bir çalışmada Soysal ve ark., temporal lob epilepsili hastalarda P300 latansının kontrol bireyleri ve jeneralize epilepsi grubuna göre anlamlı derecede uzun olduğunu bulmuşlardır (14). Puce ve ark. temporal lob epilepsili 59 hastanın 48 inde (%81) limbik P300 potansiyelinin kaydedilemediğini veya rudimenter olduğunu rapor etmişlerdir (10).

Sonuçta tüm araştırmacılar, hipokampusun P300' ün oluşumunda önemli rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. Diğer taraftan, Ruge ve ark. tüm medial temporal lobları kaplayan düşük dereceli gliomalı bir hastada normal latans ve

amplitüdü P300 dalgası kaydetmişler ve hipokampus veya diğer medial temporal lob yapılarının P300 oluşumuna katkıda bulunmadığı görüşünü savunmuşlardır (18). Bir diğer çalışmada, Sunage ve ark. temporal lob epilepsili hastalarda ve jeneralize epilepsili hastalarda P300 dalgasının düşük amplitüdü ve uzamış latanslı olduğunu buldular. Bu sonuçlar ışığında, talamus ve mezensefalik retiküler formasyondaki fonksiyon bozukluğunun jeneralize epilepsinin gelişiminde ve P300 latansındaki uzamada önemli rol oynayabileceğini iddia etmişlerdir. Ancak Sunage ve ark. çalışmasında antiepileptik ilaç tedavisinin P300 dalgasına etkisi dikkate alınmamıştır (19). Rodin ve ark.'nın çalışmasında ise nöbet tipleri ile latanslar arasında ilişki saptanamamıştır (11). Bunun yanında, kafa derisinden kayıtlanan P300'ün tek bir yapıdan değil, kortikal ve subkortikal yerleşimli dağılık ve yaygın yapılardan kaynaklandığını ileri süren yayınlar vardır (20). Hayvan deneylerinde kullanılan talamokortikal modellerin ışığında, subkortikal yapıların, özellikle de talamusun jeneralize epilepsilerin oluşumunda rol oynayabileceği öne sürülmüştür (21). Bazı yayınlarda, retiküler formasyon ve ilgili yapıların jeneralize nöbetlerin ve konvulziv aktivitenin devamına neden olabileceği savunulmaktadır (22,23,24).

Enoki ve ark. çocuklarda yaptıkları bir çalışmada, P300 latansının nöbet tiplerinden etkilenmediğini bildirmesine karşın, bu çalışmada, primer jeneralize nöbeti olan sadece iki hasta bulunmasının dikkate alınması gerekmektedir (25).

Çalışmamızda, toplam nöbet sayısı beş ve daha fazla olan hastalarda toplam nöbet sayısı beşten az olanlara göre, P300 dalga latansları daha uzun, amplitüdüleri daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu fazla sayıda nöbet geçirmenin kognitif fonksiyon bozukluğuna yol açtığını göstermektedir. Bu durum, nöbet sıklığının P300 dalgasını etkilemediğini iddia eden Naganumo ve ark.'nın çalışması ile çelişmekte ise de, genel literatür bilgileri ile uyumludur (3,26,27,28).

Çalışmamızda hastalık süresinin OİEP parametreleri ile ilişkisi de araştırıldı. Hastalık süresinin P300 latansları ile pozitif, P300 amplitüdüleri ile negatif korelasyon göstermesi, kognitif fonksiyonları etkileyen etmenlerden biri olan hastalık süresinin, bizim olgularımızda da

dikkate değer biçimde kognitif fonksiyon bozukluğu yaptığını göstermektedir. Bulgularımız, hastalık öyküsü daha uzun olan grupta P300 latansını daha uzun olarak saptayan Triantafyllou ve ark. ve Caravaglios ve ark.'nın çalışmaları ile uyumlu bulundu (13,17). Fukai ve ark. ise epilepsi süresi ile P300 parametreleri arasında ilişki olmadığını saptadılar (4).

Bu çalışmada, nöbet tipinin, süresinin ve sıklığının OİEP'leri etkilediği; kullanılan majör antiepileptik ilaçların P300 üzerine etkilerinin önemli düzeyde olmadığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Sabers A, Moller A, Dam M: Cognitive function and anticonvulsant therapy: effect of monotherapy in epilepsy. *Acta Neurology Scandinavia*. 92: 19-27, 1995.
2. Reynolds EH: Biological factors in psychological disorders associated with epilepsy. In *Epilepsy and Psychiatry*. Churchill Livingstone, Edinburg, 1981, pp. 264-290.
3. Chiappa KH: Evoked potentials in clinical medicine. Third edition. Lippincot-Raven, New York, 1997, pp. 529-552.
4. Fukai M, Motomura N, Kobayashi S et al.: Event-related potential (P300) in epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 82(3):197-202, 1990.
5. Knight RT and Scabin D: Anatomic basis of event-related potentials and their relationship to novelty detection in humans. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 15(1):3-13, 1998.
6. Polich J: P300 clinical utility and control of variability. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 15(1):14-33, 1998.
7. Sutton S, Baren M, Zubin J, John ER: Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*. 150:1187-1188, 1965.
8. Grunwald T, Beck H, Lehnertz K, et al.: Limbic P300s in temporal lobe epilepsy with and without Ammon's horn sclerosis. *Eur J Neurosci*. (6):1899-906, 1999
9. Drake ME Jr, Burgess RJ, Gelety TJ, et al.: Long-latency auditory event-related potentials in epilepsy. *Clin Electroencephalogr*. 17(1):10-13, 1986
10. Puce A, Kalrins RM, Berkovic SF: Limbic P3 potentials, seizure localization and surgical pathology in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 26: 377-385, 1989.

11. Rodin E, Khabbazen Z, Twitty G: The cognitive evoked potentials in epilepsy patients. *Clin Electroencephal.* 20: 176-182, 1989.
12. Enoki H, Sanada S, Oka E et al.: Effects of high-dose antiepileptic drugs on event-related potentials in epileptic children. *Epilepsy Res.* 25(1):59-64, 1996.
13. Caravaglios G, Natale E, Ferraro G et al.: Auditory event-related potentials (P300) in epileptic patients. *Neurophysiol Clin.* 31:121-129, 2001.
14. Soysal A, Atakli D, Atay T et al.: Auditory event-related potentials (P300) in partial and generalized epileptic patients. *Seizure.* 8(2):107-110, 1999.
15. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 30: 389-399, 1989.
16. Goodin D, Desmedt J, Maurer K et al.: IFCN recommended standards for long-latency auditory event-related potentials. Report of an IFCN committee. International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 91(1):18-20, 1994.
17. Triantafyllou NI, Zalonis I, Kokotis P et al.: Cognition in epilepsy: a multichannel event related potential (P300) study. *Acta Neurol Scand.* 86(5):462-465, 1992.
18. Rugg MD, Pickles CD, Potter DD et al.: Normal P300 following extensive damage to the left medial temporal lobe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 54(3):217-222, 1991.
19. Sunaga Y, Hikima A, Otsuka T et al.: P300 event-related potentials in epileptic children. *Clin Electroencephalogr.* 25(1):13-17, 1994.
20. Yingling CD and Hosobuchi Y: A subcortical correlate of P300 in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 59: 72-76, 1984.
21. Hori M, Ito T, Saguzzi M: Thalamic generalized seizure induced by tungstic acid gel in cats and its suppression by anticonvulsants. *Jpn J Pharmacol.* 1: 771-779, 1981.
22. Smith NIE, Halgren E, Sokolic M: The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 76: 235-248, 1990.
23. Neshige R and Lüders H: Identification of a negative bitemporal component (P300) of the event-related potentials demonstrated by noncephalic recording. *Neurology.* 38: 1803-1805, 1988.
24. Wood CC, Hillison T, Goff NR: On the neural origin of P300 in man. *Prog Brain Res.* 54: 54-56, 1980.
25. Enoki H, Ohtsuka Y, Yamatogi: P300 in epileptic children: cognitive effects of antiepileptic drugs. *Jpn J Psychiatry. Neurol.* 45: 430-432, 1991.
26. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al.: *Neurology in Clinical Practice.* Second edition. Butterworth-Heinemann pub, USA, 1996, pp. 74-81.
27. Naganuma Y, Konishi T, Hongou K et al.: Epileptic seizures and event-related potentials (P300) in childhood partial epilepsies. *Clin Electroencephalogr.* 28(2):106-111, 1997.
28. Aminoff MJ: *Electrodiagnosis in Clinical Neurology.* Third edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1992, pp. 627-648.

