

# **Epileptik Hastalarda Contingent Negative Variation Çalışması**

**Gülden AKDAL**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

**Fethi İDİMAN**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

**Barış BAKLAN**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

**Görsev GÜLMEN YENER**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim:

Dr. Gülden AKDAL

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

İnciraltı - İZMİR

e-mail: gulden.akdal@deu.edu.tr



## **Epileptik Hastalarda Contingent Negative Variation Çalışması**

**ÖZET** Epileptik hastalardaki bilişsel işlev kayıpları son yirmi yılda daha çok çalışmaya konu olmaktadır. Nöropsikolojik testler ve daha az sıklıkta da olaya bağlı potansiyelerden contingent negative variation (CNV) bilişsel işlevleri değerlendirmede kullanılmaktadır. Bu çalışmada epilepsi polikliniğimizde izlenen 26 primer jeneralize tip ve 17 parsiyel nöbeti olan 43 epileptik olguda CNV incelemesi yapılmış, elde edilen değerler 29 kontrol

olgusunun değerleri ile karşılaştırılmıştır. Değerlendirmelerde epileptik olguların CNV amplitüd ve CNV alanları ile ilişkin veriler kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuş ve parsiyel epilepsili olguların CNV amplitüdü kontrol grubundan daha düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca, epileptik olgular kendi içlerinde alt gruplara ayrılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre parsiyel epilepsili sık nöbet geçiren ve uzun hastalık öyküsü bulunan olgularda bilişsel işlevlerde etkilenmenin dikkate değer olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Epilepsi, bilişsel işlevler, "contingent negative variation"

## **Contingent Negative Variation Study in Epileptic Patients**

**ABSTRACT** We investigated auditory event-related potential contingent negative variation (CNV) in 43 epileptic patients and 29 age matched controls. Twenty six patients had primary generalized seizures and 17 had partial seizures. CNV amplitudes and area were examined in these patients. CNV amplitudes and CNV areas of epileptic patients were significantly lower and smaller than controls. As a

result of this study, we thought that electrophysiological brain responses such as CNV can help to evaluate objective measurement of cognitive competence in epileptic patients and especially patients with longer duration of the disease and with partial seizure.

**Key Words:** Epilepsy, Cognitive functions, Contingent negative variation.

## **GİRİŞ**

Epilepside mental fonksiyonlarla ilgili ilk çalışmalar 19.yüzyılda başlamıştır. Lennox 1942 yılında "epilepside mental bozulmanın nedeni; beyin hasarı, ilaçlar ve çevresel etmenler" adlı makalesinde, epilepside bilişsel işlev bozukluğuna bir çok önemli faktörün rol açtığına dikkat çekmiştir.<sup>1</sup> Günümüzde organik beyin hasarının, nöbetlerin başlangıç yaşı, nöbet sıklığı, nöbet tipi, geçirilmiş kafa travması ve antiepileptik ilaçların bilişsel işlevleri etkilediği bilinmektedir.<sup>8</sup> Epileptik hastaların izleminde bilişsel işlevlerin önemi anlaşıldıktan sonra bu konudaki çalışmaların sayısı ancak son yıllarda artmıştır.<sup>8</sup>

Bu çerçevede son 10-15 yılda antiepileptik ilaçların özellikle politerapinin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkileri daha

çok dikkati çekmeğe başlamıştır. Bu olumsuz etki, ilaç kan düzeyi terapötik aralıkta tutulduğunda bile ortaya çıkabilmektedir.<sup>8</sup> Epileptik hastalara uygulanan nöropsikolojik testlerin standardize olmaması ve subjektifliği nedeniyle bu çalışmaların sonuçları arasında karşılaştırma yapmanın oldukça güç olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte beynin işleme hızının ve yanıtının hazırlanmasının objektif ölçümüne olanak tanıyan olaya bağlı potansiyeller, son yıllarda epileptik hastaların kognitif fonksiyonlarını değerlendirmede nöropsikolojik testlerle birlikte veya tekbaşına olarak kullanılmaktadır. Olaya bağlı potansiyellerden contingent negative variation (CNV), insan beyninde bekleyiş ve sensorimotor birlikteliğin

bir elektriksel işareti olarak tanımlanır. Belirli aralıklarla 2 duysal uyaran verildiğinde, egemen olarak frontosantral kafa derisinden yazdırılan yüzey negatif bir potansiyeldir.<sup>12</sup> Santral sinir sistemindeki bilgi işlemlerinin bir yansıması olarak kabul edilen CNV nörolojik, ve psikiyatrik hastalıklarda bir başka deyişle beynin işlemlerinin bozulduğu durumlarda, bilişsel fonksiyonlar ve ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Bu çalışmada, olaya bağlı endojen potansiyellerden CNV, epilepsi polikliniğimizde izlediğimiz bir grup hastada bilişsel işlevlerin objektif nörofizyolojik bir yöntemle değerlendirilmesi amacı ile uygulanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM DENEKLER

Dokuz Eylül Nöroloji Anabilim Dalı epilepsi polikliniğine kayıtlı 43 epileptik hasta ve hiçbir nörolojik ve psikiyatrik yakınması olmayan 29 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Sağlıklı kontroller, hastane çalışanları arasından gönüllü olarak uygun yaş ve cins gözetilerek seçildi. Kontrol olgularında herhangi bir ilaç kullanımı söz konusu değildi, alkolizm ve madde bağımlılığı yoktu.

Epileptik hastaların nöbet tipleri International League Against Epilepsy (1981) sınıflamasına göre, parsiyel epilepsi ve primer jeneralize epilepsi olarak iki temel gruba ayrılıyordu. Yirmi altı hastanın primer jeneralize tip nöbeti, 17 hastanın ise parsiyel nöbeti vardı.

Epileptik gruptaki 43 hastanın 23'ü kadın, 20'si erkek, yaş ortalaması 27.883±9.12, yaş aralığı 15-43 idi. Sağlıklı kontrol grubundaki 29 olgunun 14'ü kadın, 15'i erkek, yaş ortalaması 25.103±7.12, yaş aralığı 15-41 idi.

Hastaların 37'si karbamazepin, 6'sı fenitoin kullanıyordu. Olguların antiepileptik ilaç düzeyleri terapötik aralıktaydı. Elektroensefalografik (EEG) incelemeler, olaya bağlı uyarılmış potansiyel incelemeleriyle aynı gün yapıldı. EEG'lerin 28'i normal, 15'i anormal olarak yorumlandı. Hastaların nöroradyolojik görüntülemelerinde 3 hastada şizensefali, mezial temporal skleroz ve glial tümör saptandı. 5 hastada kafa travması öyküsü vardı. Alkol alımı, bağımlılık yapıcı ilaç, psikiyatrik hastalık öyküsü ve antiepileptik ilaç kullanımı yoktu.

Epileptik hastalar kendi içlerinde, nöbet tipleri, kullandıkları antiepileptik ilaçlar, hastalık süreleri, geçirdikleri nöbet sayısı, EEG özelliklerine göre alt gruplara ayrıldı.

## YÖNTEM

Hasta ve kontrollerin olaya bağlı potansiyel kayıtlamaları kliniğimiz elektrofizyoloji laboratuvarında izole bir odada yapıldı. Deneye başlamadan önce denekler uygulanacak işlemler konusunda bilgilendirildi. Ayrıca deneklere, deneme sırasında olabildiğince hareket etmemeleri, göz ve göz kapaklarını oynatmamaları, çiğneme, yutkunma gibi hareketlerden sakınmaları öğütüldü. Deney, loş, sessiz bir ortamda, hastaların rahat bir koltuğa oturmaları sağlanarak gerçekleştirildi.

Elektrofizyolojik kayıtlar uluslararası 10-20 sistemine göre 14 elektrod yerleşiminden (F3, Fz, F4, T3, T4, T5, T6, C3, Cz, P3, Pz, P4, Oz) disk elektrodlar yardımıyla uygun empedanslar altında 32 kanallı EEG Mapping cihazı (Dantec, Concerto, TM, Denmark) ile yapıldı. Göz hareketlerini kayıt etmek amacıyla sol göze elektrod bağlandı. Toprak elektrod olarak Fpz (prefrontal) disk elektrod kullanıldı.

Deneklere, uyarılararası 1msn olmak üzere önce ışık (U1) sonra ses (U2) uyaran olarak verildi, sesli uyaranla denek motor bir işlem yaparak düğmeye bastı. Analiz zamanı prestimulus 250 msn ve poststimulus 2000 msn toplam 2250 msn olacak şekildeydi. Bu deneme 30 kez düzensiz aralıklarla yinelenerek, 3 kez tekrarlandı. Amplitüd ve alan incelemeleri, konfigürasyonun en iyi olduğu traseden yapıldı. Amplitüdüler Fz, Cz, Pz, T3, T4, T5, T6 elektrodlarından elde edilen kayıtların, en yüksek noktalarından ölçüldü. CNV alanları, yazdırıcı ile kağıda yazdırıldı, logaritma kağıdındaki kareler birim alan olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu, hastaların alt grupları istatistiksel olarak Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı.

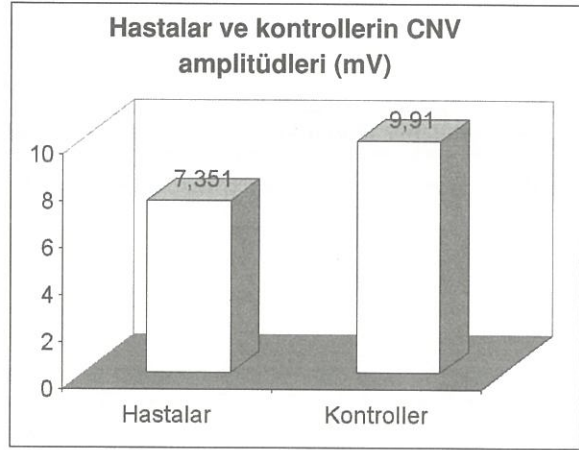
## BULGULAR

Contingent negative variation'a ilişkin değerler amplitüd ve alanlar incelenerek değerlendirildi edildi. Beş primer jeneralize epilepsili, 4'ü parsiyel epilepsili toplam 9 hastada CNV elde edilemedi.

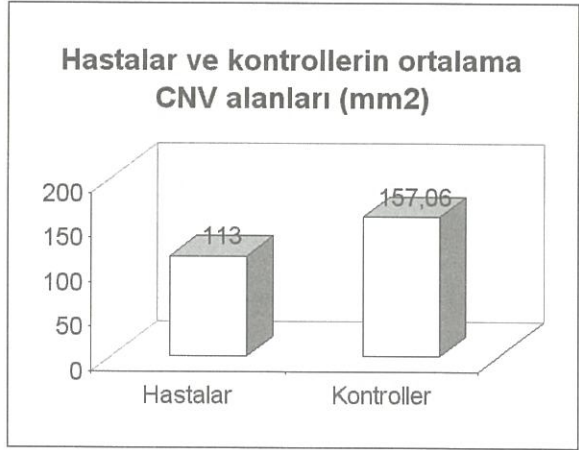
Hastaların ortalama amplitüdleri kontrollerden daha düşük (Grafik 1), alanları ise daha küçük olarak saptandı ( $p < 0.05$ ) (Grafik 2) (Tablo 1). Parsiyel epilepsili hastalarda ortalama amplitüdü ise kontrol grubundan daha düşük bulundu ( $p < 0.05$ ) (Grafik 3) (Tablo 2). Son bir yılda nöbet geçiren hastaların CNV alanları, nöbet geçirmeyen hastalardan daha küçük (Tablo 3), son bir yılda nöbet öyküsü olan hastalar kontrollerle karşılaştırıldığında ise, ortalama amplitüdü nöbet geçiren hastalarda daha düşük ve alanlar daha küçük olarak bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4). Geçirdikleri toplam nöbet sayısı 5'ten fazla (Tablo 5) ve hastalık öyküsü 5 yıldan uzun olan hastaların ortalama amplitüdü kontrollere göre daha düşük ve alanlar daha küçük olarak saptandı. ( $p < 0.05$ ) (Tablo 6).

#### TARTIŞMA

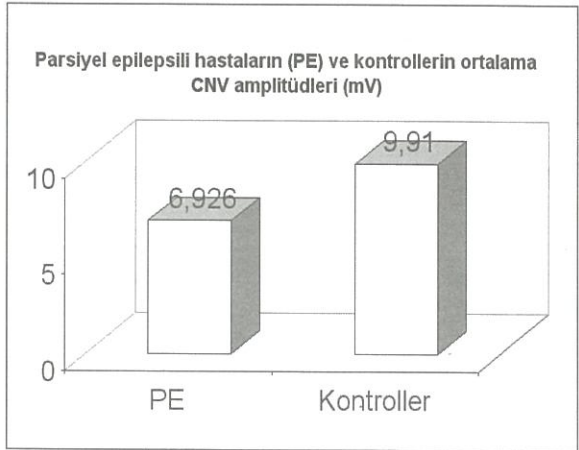
Epileptik hastalarda bilişsel işlevlerin önemine dikkat çeken makalelerin sayısı son yıllarda oldukça artmıştır. Bu işlevleri araştıran ilk çalışmalarda yalnızca klinik gözlemlerden yararlanılmış, daha sonra yapılan çalışmalarda ise zeka testlerinin, nöropsikolojik test bataryalarının ve bellek testlerinin gelişmesi, araştırmacılara geniş olanaklar sağlamıştır ve bu konudaki araştırmalar daha nesnel boyutlara ulaşmıştır. Epileptik hastaların tanı ve prognozunu belirlemede, entellektüel fonksiyonların araştırılmasının önemi anlaşıldıkça, gelişen nesnel olanaklarla, bu konuda yapılan araştırmaların sayısı da artmaktadır.<sup>8</sup> Epileptik hastalarda yapılan bilişsel işlev değerlendirmeleri çoğunlukla nöropsikolojik testlerle yapılmıştır. Yöntem farklılıkları nedeniyle bu çalışmaların birbirleriyle karşılaştırılması güç olabilmektedir. Bilişsel işlevleri nöropsikolojik testler ile inceleyen çalışmalar nöbet tipi, nöbet sıklığı, hastalık süresi, yapısal lezyonlar, antikonvülzan ilaçlar ve psikososyal stres gibi değişik faktörlerden etkilenebileceği sonucuna ulaşılmıştır.<sup>6, 8</sup> Ayrıca, nöbet başlangıç yaşının ve nöbet sıklığının bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi de bilinmektedir.<sup>6</sup> Beklenen akademik başarıya ulaşamayan epileptik çocuklarda yapılan bir çalışmada, yaşam boyu geçirilen nöbet sıklığının, bilişsel işlevlerle sıkı ilişkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>11</sup> Bilişsel işlevleri etkileyen faktörlerden en



**Grafik 1:** Hastalar ve kontrollerin CNV amplitüdüleri (mV)



**Grafik 2:** Hasta ve kontrollerin ortalama CNV alanları



**Grafik 1:** Parsiyel epilepsili olgular ile hastaların ortalama CNV amplitüdüleri

	Hastalar	Kontroller	p
CNV alan	113.488 ± 96.117	157.069 ± 58.819	< 0.05
CNV ortalama amplitüdü	-7.649 ± 7.964	-9.910 ± 5.495	< 0.05

**Tablo 1:** Hastalar ve sağlıklı kontrol bireylerinin CNV alan ve amplitüdüleri

	Parsiyel Epilepsili Hastalar	Kontroller	P
CNV alan	111.882 ± 82.827	157.069 ± 58.819	> 0.05
CNV ortalama amplitüdü	-6.926 ± 8.62	-9.910 ± 5.495	< 0.05

**Tablo 2:** Parsiyel Epilepsisi olan hastalarla, kontrollerin CNV alan ve amplitüdüleri

	Son 1 yılda nöbet + olan hastalar	Son 1 yılda nöbet - olan hastalar	P
CNV ortalama amplitüdü	-6.572 ± 8.940	-9.010 ± 6.430	> 0.05
CNV alan	79.125 ± 80.125	156.894 ± 98.433	< 0.05

**Tablo 3:** Son bir yılda nöbet geçiren ve geçirmeyen hastaların CNV alan ve ortalama amplitüdü değerleri

	Son 1 yılda nöbet + olan hastalar	Kontrol	P
CNV ortalama amplitüdü	-6.572 ± 8.940	-9.010 ± 5.495	< 0.05
CNV alan	79.125 ± 80.125	157.069 ± 58.819	< 0.05

**Tablo 4:** Son bir yılda nöbet geçiren hastalar ve kontrollerin CNV alan ve ortalama amplitüdü değerleri

	Toplam nöbet sayısı 5' ten fazla hastalar	Kontroller	p
CNV ortalama amplitüdü	-7.033 ± 7.274	-9.910 ± 5.495	< 0.05
CNV alan	114.967 ± 80.650	157.069 ± 58.819	> 0.05

**Tablo 5:** Toplam nöbet sayısı 5'ten fazla olan hastaların CNV alan ve ortalama amplitüdü değerleri

	Hastalık öyküsü 5 yıldan fazla olan hastalar	Kontroller	p
CNV amplitüdü ortalama	-7.351 ± 7.381	-9.910 ± 5.49	< 0.05
CNV alan	113.090 ± 96.860	157.069 ± 58.819	< 0.05

**Tablo 6:** Hastalık öyküsü 5 yıldan fazla olan hastalar ve kontrollerin CNV alan ve ortalama amplitüdü değerleri

önemlilerinden biri de, antikonvülzan ilaçlardır. Antikonvülzan ilaçların bilişsel işlevler üzerine yan etkileri olduğu, kan düzeylerinin yükselmesi ve birden fazla ilacın birlikte kullanımıyla etkilerinin arttığı düşünülmektedir.<sup>6</sup> Antiepileptik ilaç kullanan hastalarda bilişsel işlevleri inceleyen araştırmalarda; hastalar tam dozda ilaç alırken kontroller ile karşılaştırıldığında nöropsikolojik testlerde anlamlı fark saptanırken, ilaç yarı doza inildiğinde farkın kapandığı, ilaç kesildikten bir yıl sonra fark bulunmadığı saptanmıştır.<sup>4</sup> Karbamazepin ve fenitoin kullanan hastalar karşılaştırıldığında, fenitoin kullanan hastaların bilişsel fonksiyonlarının daha olumsuz etkilendiği saptanmıştır.<sup>2, 4, 9</sup>

İlgili yayınlar incelendiğinde bilişsel işlevlerin daha nesnel incelenmesine olanak tanıyan olaya bağlı potansiyellerden CNV ile ilgili incelemeler epileptik hastalarda oldukça az sayıda olduğu görülmektedir.

Zapoli ve arkadaşlarının (1969) yaptıkları bir çalışmada spontan, jeneralize ve fokal temporal epileptik aktivitenin CNV amplitüdü üzerine etkisi değerlendirilmiştir.<sup>13</sup> Belli süredeki patolojik EEG deşarjları özellikle fokal temporal olduğunda CNV'ler düşük amplitüdü olarak elde edilmiştir.<sup>13</sup> İdiman (1988) yaptığı bir çalışmada, 21 fokal kortikal, 13 subkortikal epilepsili hasta ve 20 normal kontrol bireyinde CNV amplitüdü değerlendirilmiştir. Fokal kortikal epilepsi grubunda CNV amplitüdü, normal kontrollerle ve subkortikal epilepsi grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçla, epilepsinin tipi açısından CNV incelemesinin klinik nörofizyolojiye katkısı bulunabileceğini bildirmiş, özellikle kortikal ve subkortikal epilepsilerin ayırtılmasında güçlük çekildiği durumlarda CNV incelemelerinin yardımcı olabileceği öne sürülmüştür.<sup>5</sup> Nuzumlalı ve arkadaşlarının (1993) 52 epileptik olguyu inceledikleri çalışmalarında nöbet tipleri arasında CNV amplitüdü açısından fark saptamışlar, 5 yıldan uzun nöbet öyküsü olanlarda ve politerapi alan hastalarda amplitüdüde düşme gözlemlenmiştir.<sup>7</sup> Rockstroh ve arkadaşları (1991) da sağlıklı gönüllülerde klonazepamın terapötik dozlarda plasebo ile etkisini araştırmışlar, klonazepamın terapötik dozlarda fronto-santral CNV amplitüdüde düşmeye neden olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışma grubu, CBZ'nin

etkisini araştırdıkları çalışmalarında da sentroparyetalde amplitüd düşmesi gözlemlenmiştir.<sup>10</sup> Bu iki çalışmanın sonuçlarını, farklı ilaç etkilerinin beyin farklı bölgelerini etkilediği şeklinde yorumlamışlardır. Drake ve arkadaşları (1997) kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize epileptik 50 olguyu 20 kontrol ile karşılaştırdıkları çalışmalarında epileptik olguların CNV değerlerinde anlamlı derecede farklılık bildirmişlerdir.<sup>3</sup> Interiktal davranış bozukluğu eşlik eden epileptik olgularında CNV değerlerinin anlamlı ölçüde etkilendiğini de saptamışlardır.<sup>3</sup>

Çalışmamızda, 4 primer jeneralize epilepsili ve 5 parsiyel epilepsili toplam 9 hastada CNV elde edilememiştir. Olgularımızda CNV elde edilememesinin nedeninin elektrofizyolojik nedenlerden daha çok, hastaların işleme yeterince motive olamamasına bağlamak daha uygun görünmektedir.

Beklenti, dikkat ve güdülenmeyi yansıtan amplitüdü, epileptik grupta kontrol grubuna göre, nöbet tipleriyle karşılaştırıldığında ise parsiyel epilepsili grupta kontrol bireylerine göre daha düşük olarak saptandı. Hastaların geçirdikleri nöbet sıklığı ve sayısı açısından CNV amplitüdü değerlendirildiğinde, son bir yılda nöbet öyküsü olan hastaların nöbet öyküsü olmayanlardan daha düşük ve öyküsünde 5 nöbetten fazla olan hastaların kontrol bireylerine göre amplitüdü düşük bulundu. Hastalık öyküsü 5 yıldan uzun olan bireylerin de amplitüdü kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olarak saptandı. Bu bulgular sık nöbet ve uzun hastalık süresinin bilişsel işlevler üzerine olumsuz etkisi olduğunu bildiren yayınları destekler niteliktedir. Fenitoin ve karbamazepin kullanan olguların amplitüdü kendi içlerinde ve kontrollerle karşılaştırıldığında önemli bir farklılık saptanmadı. Çeşitli çalışmalarda antiepileptik ilaçlar arasında farklılıklar bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada benzer sonuçlara ulaşılamamıştır, bunun nedeni hasta grupları arasındaki sayının oldukça farklı olması olabilir. Bu nedenle, daha sonra planlanacak çalışmalarda, fazla sayıda monoterapi alan olgu içeren gruplar ile politerapi alan hastalarında incelenmesinin, ilaç etkileşimlerini daha ayrıntılı değerlendirmeye olanak sağlayacağını düşünmekteyiz.

CNV' yi değerlendirmenin bir başka yöntemi olan "alan" değerlendirmeleri, ölçüm gücü nedeniyle genellikle kullanılmaz. Bu çalışmada, CNV' lerin alan ölçümleri de yapılmıştır. Epileptik olgulardan elde edilen CNV alanları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında epileptik olgulardan elde edilen alanların daha küçük olduğu gözlenmiştir. Hastalık süresi 5 yıldan uzun olan olgular kontrol bireyleri ile karşılaştırıldıklarında, son bir yılda nöbet geçiren olgular kontrol grubu ve nöbet geçirmeyenlerle karşılaştırıldığında alanlar daha küçük bulunmuştur. Nöbet tipleri ve geçirilen toplam nöbet sayısının etkisi amplitüdlere yansımışken, alanlara yansımamıştır. Bunun nedeninin, alanların yalnızca Cz elektrodundan hesaplanması, amplitüdlere ise tüm elektrodlardan toplam ortalama olarak elde edilmesi yanında yöntemin gücü ve manuel yapılması nedeniyle hata payının daha yüksek olabileceği ve alan hesaplamasının bu koşulda daha az duyarlı olduğu yönünde düşünülmüştür.

Epilepside bilişsel fonksiyonları inceleyen yayınlarda, antiepileptik sağaltıma başlamadan önce nöropsikolojik ya da nörofizyolojik testlerle incelenen hasta sayısının oldukça az olduğu görülmektedir. İlaçların bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisinin ve epilepsi tiplerinin nörofizyolojik testleri nasıl etkilediğinin daha ayrıntılı incelenmesi için antiepileptik sağaltıma başlanmadan elektrofizyolojik testlerin uygulanmasının oldukça yararlı olacağı kanısındayız.

## KAYNAKLAR

- 1- Aldenkamp AP, Guttet Th, Beun AM. The effect of seizure activity and paroxysmal electroencephalographic discharges on cognition. *Acta Scand Neurol* 1992; supp 140:80:111-121
- 2- Aldenkamp AP, Alpherts WC, Blennow G et al. Withdrawal of antiepileptic medication in children – effects on cognitive function. *Neurol* 1993; 43: 41-50
- 3- Drake ME, Weake Sj, Newell SA. Contingent negative variation in epilepsy. *Seizure* 1997; 6(4): 297-301
- 4- Galassi R, Morreale A, Lorusso S et al. Carbamazepine and phenytoin comparison of cognitive effects in epileptic patients. *Drug monotherapy and withdrawal. Arch Neurol* 1988; 45:892-894
- 5- İdiman F. Fokal kortikal ve subkortikal epilepsilerde beyin DC yavaş potansiyellerinin incelenmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1988; 3:2; 66-87
- 6- Meador KJ, Loring DW, Allen ME et al. Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurol* 1990; 40:391-394
- 7- Nuzumlalı D, Yaltkaya K, Özkaynak S. Epilepside Bilişim; Multi modal olaya bağlı potansiyel çalışması. *Düşünen Adam* 1993; 6(3): 45-49
- 8- Ossetin J. Methods and problems in the assessment of cognitive function in epileptic patients. Edit, by Trimble MR, Reynolds EH. *Epilepsy, Behavior and Cognitive Function*, Chichester, John Wiley and sons, 1987: 9-127
- 9- Pullianen V, Jokelainen M. Effects of phenytoin and carbamazepine on cognitive function in newly diagnosed epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 81-89
- 10-Rockstroh B, Elbert T, Lutzenberger W. Effects of anticonvulsant benzodiazepine, clonazepam on event related brain potentials in humans. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1991; 78: 142-149
- 11- Siedenber M, Beck N, Geisser M et al. Academic achievement of children with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27:753-759
- 12- Walter G, Cooper R, Aldridge VJ et al. Contingent negative variation an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature* 1964; 203:380.
- 13- Zappoli R, Papini M, Cabras P. Influence of spontaneous generalized and focal temporal epileptic EEG discharges on CNV. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1969; 27: 662-669