

I. GİRİŞ VE AMAÇ	2
II. GENEL BİLGİLER	5
A. P300 (P3)	6
B. CNV	11
III. GEREÇ VE YÖNTEM	18
A. DENEKLER	18
B. YÖNTEM	19
IV. BULGULAR	23
V. TARTIŞMA	39
VI. SONUÇLAR	48
VII. ÖZET	50
VIII. KAYNAKLAR	52
IX. VERİLER	64

Yaşamımın önemli bir dönemini geçirdiğim Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda sağladıkları bilimsel ortam, her zaman, her konudaki destekleyici tutumlarıyla nöroloji eğitimimde ve bireysel gelişimimde büyük katkıları olan başta Nöroloji Anabilim Dalı başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Fethi İdman'a, Prof. Dr. Şakir Fadıloğlu'na, Prof. Dr. Egemen İdman'a, Doç. Dr. Ahmet Genç'e, Doç. Dr. Kürşad Kutluk'a ve Doç. Dr. Barış Baklan'a en içten duygularıyla teşekkür ederim.

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepside mental fonksiyonlarla ilgili çalışmalar, Reynolds' un 1861, Gowers' in 1885 ve Binswanger' in 1899 da yaptığı çalışmalarla 19. yüzyılda başlamıştır. Gowers ve Reynolds, 'epileptik demans' olarak da adlandırılabilen mental yıkımın iktal aktivitenin patolojik sekeli olduğunu düşünmüştür. Berendens, Willems ve Guerrant gibi araştırmacılar bu süreyi 'epileptik deteriorasyon periodu' olarak adlandırmışlardır. 1942 yılında Lennox "epilepside mental bozulmanın nedeni; beyin hasarı, ilaçlar ve çevresel etmenler" adlı makalesi ile, epilepside bilişsel işlev bozukluğuna bir çok önemli faktörün rol açtığına dikkati çekmiştir (2).

1950 ile 1965 yılları arasında, epilepsi konusunda basılan 17771 yayının yalnızca %0.2 si bilişsel işlevlerle ilgilidir (43). Son zamanlarda, bu konudaki çalışmalar oldukça artmıştır, çünkü epileptik hastaların, izleminde bilişsel işlevlerin önemi anlaşılmıştır (43). Organik beyin hasarı, nöbetlerin başlangıç yaşı, nöbet sıklığı, nöbet tipi, geçirilmiş kafa travması ve antiepileptik ilaçların bilişsel işlevleri etkilediği bilinmektedir (43). Kognitif testlerin ve nöropsikolojik test bataryalarının gelişmesi, araştırmacıların olanaklarını genişletmiştir. Bilgisayarların ve bilgisayara dayalı testlerin kullanımının gündeme girmesi bunların hastalara yeterli bir şekilde uygulanmasını ve değerlendirilmesini sağlamıştır (43). Son 10-15 yılda antiepileptik ilaçların özellikle politerapinin kognitif fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkileri daha çok dikkati çekmeye başlamıştır. Bu olumsuz etki, ilaç kan düzeyleri terapötik aralıkta tutulduğunda bile ortaya çıkmaktadır (43). Antiepileptik ilaçların bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda, hastalar veya sağlıklı gönüllüler üzerinde ilaçlar tek tek incelenmiş, ya da birden fazla ilaç birbiriyle karşılaştırılmıştır. Fenitoin alan ve iki yıldır nöbeti olmayan 10 hastaya nöropsikolojik testler ilaç alırken ve ilaç kesildikten sonra uygulanmış; ilaç kullanırken visuomotor testlerde kontrollere göre daha başarısız bulunurken, ilaç kesildikten sonra farkın ortadan kalktığı saptanmıştır (25). Karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital kullanan hastalarda kognitif fonksiyonları inceleyen bir çalışmada 3 ilaç arasında herhangi bir fark bulunamamıştır (62). Fenitoin ve karbamazepin alan hastaların bilişsel fonksiyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, fenitoinin bilişsel fonksiyonları daha fazla etkilediği sonucuna ulaşılmıştır (26).

Uzun zamandır epileptik hastaların zeka düzeylerini araştıran çalışmalar yapılmaktadır. Bütün araştırmacıların iyi standardize edilmiş, WAIS kullanmalarına rağmen, hasta gruplarının heterojenliği, hasta sayısının yetersizliği bu çalışmaları sınırlamakta ve sorunun hasta ve kontrol sayısının arttırılarak giderilebileceği belirtilmektedir (43). Benzer sorunlar, aynı grup hastalarda yapılan bellek ve bilişsel işlevlerle ilgili çalışmalarda da ortaya çıkmaktadır. Çünkü her araştırmacı farklı testler kullanmaktadır, çalışmalardaki küçük yöntem farklılıkları oldukça değişik sonuçlara yol açmaktadır. Ayrıca, bu çalışmaların sonuçları arasında karşılaştırma yapmanın oldukça zor olduğu bilinmektedir (43). Uygulanan nöropsikolojik testlerin subjektifliği ve standardize edilememesi bu sonuçlara neden olmaktadır. Beyin işleme hızının ve yanıt hazırlanmasının objektif ölümüne olanak tanıyan P300 ve contingent negative variation (CNV) gibi olaya bağlı potansiyeller, son yıllarda epileptik hastaların kognitif fonksiyonlarını değerlendirmede nöropsikolojik testlerle birlikte veya ayrı olarak kullanılmaktadır.

P300 ilk kullanıma girdiği günden itibaren, bilişsel fonksiyonlarla ilgili nöral işlemenin bir gösterisi olarak psikofizyolojik araştırmalarda yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. P300 latansının, uyarı tanıma ve sınıflandırmada geçen süreyi, P300 amplitüdünün ise karar verme keskinliğini yansıttığı dşnlmektedir (74).

Beyinde bilgi, nöronların artan ve azalan ateşlenmesiyle kodlanır (91). Dendritik ağacın deporalizasyonunu gösteren eksitabilite, işleme yapılan bölgelerde artar, diğerlerinde azalır (91). Piramidal hücrelerin apikal dendritlerinin depolarizasyonu, yüzey negatif potansiyel olarak kaydedilir. Bu yüzey negatif potansiyel "contingent negative variation" olarak adlandırılır ve ağsı hücrelerde serebral işleme ile artmış kortikal eksitabiliteyi ortaya koyduğu düşünülür. Kortikal nöronal ağın ileri eksitabilitesinden kaynaklanan, aşırı negativite ile nöbet olduğu için çok risklidir. Antiepileptik ajanların, bu büyük yavaş kortikal sapmaların oluşumunu önleyerek, CNV amplitdlerini azaltması beklenmektedir (90).

P300 nin santroparyetal dağılımlı yaygın bir dalga olması, diffüz kortikal bir kaynaktan köken aldığını düşündürmekle birlikte, intrakranyal kayıtlamalardan elde edilen veriler küçük fakat derin bir subkortikal kaynağın saçlı deriden yapılan kayıtlamaları etkileyebileceğini göstermiştir (84). Son yıllarda yapılan intrakranyal kayıtlamalarla P300 n epileptik foksn yerleşimini saptamada kullanıp kullanılmayacağı

araştırılmıştır. Temporal lob epilepsili hastalarda klasik "oddball paradigması" ile belirgin amplitüd farklılıkları bildirilmiştir (34). Bir kaç çalışmada ise primer epileptojenik bölge ile aynı tarafta limbik P300 benzeri aktivite edilememiştir. Bu bulgularla, epileptojenik fokus lateralizasyonu için intrahippokampal potansiyellerdeki değişikliklerin kayıtlanmasının önemi vurgulanırken, duyarlılığın düşük olmasının seçilen hastalarla ilgili olabileceği belirtilmektedir (34). Watanebe ve ark (1988) inceledikleri 13 hastada amplitüdülerin epileptojenik fokusun ipsilateralinde artmış olarak saptamışlardır (124). Puce ve ark (1989) 70 dirençli epilepsi olgusunun 46 sında, fokusun ipsilateralinde P300 potansiyeli elde edememişler ya da rudimente olarak bulmuşlardır. Bu hastalardan 22 sinin hippocampusları patolojik olarak incelenmiş ve 13 ünde skleroz saptanmıştır. Elde edilen bu bilgilerle araştırmacılar, limbik P300 potansiyelinin yapısal veya fonksiyonel hippocampal anormallikten kaynaklanabileceğini ve temporal lob epilepsili hastaların operasyon öncesi değerlendirilmesinde önemli olacağını vurgulamaktadırlar (80).

Görüldüğü gibi bilişsel işlevler ve olaya bağlı potansiyeller üzerine yapılmış; gerek ilaç etkileşimlerini araştıran, gerekse potansiyelin kökenini inceleyen araştırmalarda, birbirini destekleyen, ya da çelişen farklı sonuçlarla, klinik nörofizyolojiye ve elektrogenez konusuna değişik bakış açıları getirilmiştir.

Bu çalışmanın temel amacı, epilepsi polikliniğimizde izlenen hastaların bir grubunda bilişsel işlevleri objektif nörofizyolojik yöntemlerle değerlendirerek bu hastalarda beyin işlemlerinin hangi etmenlerle ve nasıl etkilendiğini belirlemektir. Diğer yandan, epileptik nöbetlerin, özellikle tipinin ayırımında güçlük çekildiği durumlarda olaya bağlı işitsel potansiyellerin tanıya yardımcı olup olamayacağını araştırmak, nöbet tiplerinin, hastalık süresinin, kullanılan ilaç ve dozlarının bilişsel işlevler üzerinde ne denli etkisi bulunduğunu incelemek ve tüm bu değişkenlerin hastalarımızın izlemine ve sağaltım protokollerine katkısı olup olamayacağını saptamak ve epilepside bilişsel fonksiyonlarla ilgili bilgi birikimine katkı sağlamaktır.

II. GENEL BİLGİLER

Bilişsel işlevlerle ilgili uzun latanslı uyarılmış potansiyellere (UP), bilişsel UP'ler veya olaya ilişkin endojen potansiyeller (OLEP) denir. Endojen uyarılmış potansiyeller sensoriyel, kognitif ve motor olaylar sonucu yüzeysel elektrod kayıtlamaları ile elde edilen, küçük fazlı potansiyellerdir. Endojen veya olaya bağlı olarak adlandırdığımız diğer grup potansiyeller, dıştan gelen bir uyarana veya olaya yanıt olarak kaydedilirler. Bu potansiyel değişiklikleri, deneğin uyarana olan seçici dikkati ile hedef uyarının, hedef olmayan uyarandan ayırt etmesinin gerekli olduğu durumlarda ortaya çıkarlar, bu nedenle olaya bağlı uyarılmış potansiyeller uyarana bağımlı değil, deneğe, deneğin dikkat, bilinç ve bilişsel durumuna bağlıdır (33,74). Bilişsel terimi dikkat, beklenti, şaşırma, bellekteki bilgilerin depolanması gibi ya da yeniden gözden geçirilmesi gibi çok sayıda psikolojik kavramı içine alır. Bu potansiyellerin, beynin işlevsel çalışması ile ilgili nöronal aktiviteyi yansıttığı düşünülmektedir (82).

Uyarılmış potansiyeller, santral sinir sisteminde dış uyarana karşı oluşan elektriksel potansiyelleri kayıtlamada yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Klinik uygulamalarda, kısa latanslı beyin sapı işitsel potansiyelleri (BAEP), duysal uyarılmış potansiyel (SEP) ve görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) kayıtlanır. Böyle ekzojen ve uyarana ilgili potansiyeller, deneğin uyarana ilgisi olmaksızın üretilirler. Örneğin, BAEP, SEP ve flash VEP ler hasta uyurken veya komada olduğu durumlarda bile kaydedilebilirler.

Endojen uyarılmış potansiyeller ile kısa latanslı (eksojen) uyarılmış potansiyeller arasında önemli farklar vardır. Endojen potansiyel uyarının yoğunluğu ve sıklığından etkilenmez. Endojen potansiyellerin, latansları uzun, amplitüdüleri büyük ve duysal uyarılmış potansiyellere göre frekansları düşüktür. Latans ve amplitüdüleri, psikolojik durum, dikkat, beklenti ve hastanın önceki deneyimlerinden etkilenirler (74).

Uzun latanslı uyarılmış potansiyeller, beyin sapının üstünden üretilen bir dizi pozitif ve negatif dalgadan oluşur. Negatif (N) ya da pozitif (P) dalgalar dalga formundaki yerine göre sıralanarak isimlendirilebilir. Örneğin ortalama 300 milisaniye civarında görülen pozitif dalga, P300 olarak adlandırılır (74).

Olaya bağlı uyarılmış potansiyellerin birçok değişik komponenti tanımlanmıştır. Bu dalgaların en iyi bilineni P300 veya P3 tür. Bu kategoriye sokulan diğer dalgalar ise N1,

P2, N2 , CNV (contingent negative variation - beklentisel negatif değişim) ve PINV (post imperative negative variation- buyruk sonrası negatif değişim) dir.

A. P300 (P3)

P300 endojen uyarılmış potansiyeller içinde en iyi bilinenidir. 1965'de Sutton ve ark tarafından tanımlanmıştır. P300 orta çizgide santral ve paryetal bölgelerden kaydedilen uyarana ve parametrelere göre latansı 250, 600 milisaniye arasında değişebilen pozitif bir dalgadır. P300 elde edilmesinde değişik uyarın modaliteleri kullanılabilmesine rağmen en sık kullanılan oddball paradigması (şaşırtmalı uyarın) dır. Bu yöntemde, deneğin sık yineleyen uyarınlar arasından daha az sıklıkta ve gelişigüzel düzende yineleyen seyrek uyarınları sayması veya bir düğmeye basması istenir (33,74). P300 dalgası hastanın hedef uyarana yanıtıyla elde edilir (74). Sık uyarana olan yanıt bir dizi dalga içerir ve bu dalgalar verilen uyarının modalitesiyle ilişkilidir. Örneğin işitsel bir uyaranda, bu yanıt erken (10 milisnden az), orta (10-50msn) ve uzun (10-50msnden fazla) latanslı yanıt olmak üzere ardışık üç zaman dilimine bölünür. Erken latanslı yanıt (BAEP- beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri) periferel ve beyin sapındaki işitsel yollardaki aktiviteyi yansıtır. Orta latanslı yanıtın talamokortikal radyasyon, primer işitsel korteks ve erken assosiyasyon korteksinden kaynaklanan nöral aktivite ile kas refleks aktivitesinin kombinasyonunu yansıttığını düşünölmektedir. Uzun latanslı yanıtın ise nöral kaynakları bilinmemektedir. Bu yanıt geniş negatif (N1) - pozitif (P2) kompleksi içerir ve en geniş dalga vertekste olduğu için verteks potansiyeli olarak isimlendirilir. Bu yanıt sinir sisteminin uyarana verdiği zorunlu bir yanıttır ve büyük ölçüde deneğin dikkat ve uyanıklık düzeyinden bağımsızdır (33). Sık uyarınla elde edilen yanıtı karşıt olarak, seyrek işitsel uyarına uzun latanslı yanıt önemli ölçüde farklıdır. Negatif (N1), pozitif (belirgin P2) , negatif (N2), pozitif (P3) kompleksi içerir. Birinci pozitif dalganın ' belirgin P2 ' olarak adlandırılmasının nedeni, uyarana bağlı P2 ve olaya bağlı P165'nin toplamını temsil etmesindedir. Bu yanıt aynı denekte aylar sonra aynı uyarınla denendiğinde amplitüd ve latans açısından sabit bulunmuştur. Bu yanıtın P3 komponenti, seyrek-hedef uyarının başlangıcını takiben yaklaşık 300-400 milisaniye latanslı bir tepe noktasına sahiptir ve amplitüdü saçlı derinin santral ve paryetal bölgeleri üzerinde maksimumdur (33).

P300 latansı; uyarın değerlendirme zamanı, amplitüdü ise dikkat; beklenti ve uyarının önemi ile ilişkili bilişsel işlevleri yansıtır (37,49). P300 dalgası, yanıt oluşturma ve uygulama süreçlerinden bağımsız olarak, uyarının değerlendirilme ve sınıflandırılma hızı ile ilişkilidir. Olaya bağlı uyarılmış potansiyeller ve özellikle P300 komponenti; bellek süreçleri, seçici dikkat ve uyarın geçerliliğinin 'beyin değerlendirmesi' gibi bilişsel işlevlerle yakından ilişkilidir. P300 nün latans ve amplitidü bilişsel performans yeteneğini yansıtabilir (33,37,49,77).

P300 dalgasının kesin olarak hangi yapılardan kaynaklandığı bilinmemektedir, Bu nedenle P300 dalgasını oluşturan birden fazla yapı olduğu düşünölmektedir. Derin elektrodlarla, medial temporal lobtan yapılan kayıtlamalarda, P300 e benzer potansiyeller kaydedilmiştir (35,103). Magneto- EEG ve EEG kombinasyonuyla olan N2-P3 kayıtlamalarında, P300 için medial temporal orijin öne sürölmüştür (73). Fakat dirençli epilepsi nedeniyle uygulanan temporal lobektomili hastalardan elde edilen P300 dalgasının önemli derecede etkilenmediği saptanmıştır (106). P300 nün anatomik ve fizyolojik temelini inceleyen ve tartışan bir çok araştırma vardır (74,126). Bu çalışmalarda hippokampal ve neokortikal bölgeler, özellikle inferior pariyetal lob ve posterior süperior temporal bileşke, olası jeneratör bölgeler olarak bildirilmiştir (45,104). Tek taraflı talamik hemorojili hastalarda yapılan bir çalışmada N2 ve P300 latansında uzama saptanmış ve bunların talamus kaynaklı olabileceği ileri sürölmüştür. Özetle, saçlı deriden kayıtlanan P300 dalgası bilişsel işlevleri önemli ölçüde destekleyen, yüksek derecede entegre olmuş kortikal ağın senkronize aktivitesinin bir sonucudur (104).

P300 ü Etkileyen Etmenler

Yaş

P300 latansının yaş ile pozitif ilişkisi vardır (74). 20 yaşından sonra ortalama latans yılda 1-1.5 milisaniye olarak artar (74). Çocuklarda P300 latansı yaşın ilerlemesi ile giderek azalır. Yapılan bir çalışmada, gençlerin yaşlılara oranla daha büyük P3 amplitüdü, daha kısa P3 latansı gösterdikleri, N1, P2 ve N2 komponentlerine ise yaşın etkisinin çok düşük olduğu gösterilmiştir (118).

Cinsiyet

Cinsiyetin olaya bağılı uyarılmış potansiyelleri etkilemediği düşünülmesine rağmen, kadınlarda P300_amplitüdü daha büyüktür (33).

Diğer Faktörler

İlaçlar: Antipsikotik ve antidepresan ilaçlar P300 latans ve amplitüdlerini etkileyebileceğinden, bu değişiklikleri ayırd etmek oldukça önemlidir. Yüksek ve düşük doz fenotiazinlerle tedavi edilen şizofrenik hastalarda P300 latansı ve amplitüdü açısından fark olmadığı saptanmıştır (33). Trisiklik antidepresan ilaç kullanan depresif hastalarla, kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında, ilaç kullanmayan hastalarda sadece P300 amplitüd düşüklüğü saptanmıştır (77). Antikolinerjik ilaçların P300 latansında uzama, amplitüdünde ise azalmaya yol açtıkları bildirilmiştir (33). Antiserotonerjik ilaçların ise P300 yanıtını etkilemedikleri saptanmıştır (33,79). Terapötik dozlarda karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin kullanan epileptik hastalarda yapılan bir çalışmada, P300 latans ve amplitüdünde değişiklik saptanmamıştır (62). Sağlıklı deneklerde yapılan bir araştırmada terapötik dozlarda klonozepamın P300 amplitüdünü azalttığı bulunmuştur (90).

Uyku, çok ayrıntılı incelenmese de, uykusuzluğun P300 amplitüdünü hafifçe artırdığı öne sürülmektedir (33). Uykulu olma ve dikkatsizlik amplitüdü azaltır, ya da dalgayı yok eder. Uyarının frekansı azalırken, amplitüdü artar (74). En yüksek amplitüd seyrek uyarının %10-20 ortalama ile oluşması sonucunda meydana gelir. Denek seyrek uyarının ne zaman geleceğini önceden tahmin edebilirse P300 amplitüdü azalacaktır (74). Bu nedenle, rastlantısal yöntemin kullanılması önemlidir. Ödev zorlaştıkça P300 latansı uzar (74). Beklenen ama karşılaşılmayan uyarılarıyla oluşan P300 latansı daha uzundur (129). Normal bireylerden elde edilen P300 latansları 250-600 milisaniye gibi geniş bir aralıkta dağılım gösterir (129). Ayrıca tokluk, beden ısısı ve günüçi dağılımın da P300 yanıtlarını etkileyebileceği ileri sürülmüştür (33).

P300 ün Klinik Kullanımı

Araştırmacılar, klinik olarak saptadıkları bilişsel fonksiyon kayıpları ile, bilişsel uyarılmış potansiyeller arasında bir ilişki bulmaya çalışmaktadırlar (74). Bugüne kadar beyin fonksiyonunu diffüz olarak etkileyen bozukluklarda odaklaşılmasına rağmen, gelecekte

afazi, apraksi, kortikal duysal sendrom gibi daha izole, serebral bozukluklarda da kullanılmaya başlanacaktır (33).

Farklı etiyojilere bağlı 27 **demans** olgusunda yapılan bir araştırmada, olguların % 80 ninde P300 latansında uzama saptanmış, N1, P2 latanslarında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır (30). Oniki **Alzheimer tipi demans** olgusunda yapılan bir çalışmada, P300 latansında % 80 oranında uzama saptanmıştır (109). Bir başka çalışmada, 10 **Alzheimer** tipi demans olgusu incelenmiş, demansın derecesi ve P300 latansları arasında bir korelasyon saptanmamıştır (11). Kliniğimizde yapılan 23 **Alzheimer tipi demans** ve 13 **Parkinson** hastasının 15 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığı bir çalışmada, Alzheimer hastalarının ve demansı olan Parkinson hastalarının P300 latansları kontrollerden daha uzun bulunurken, demansı olmayan Parkinson hastalarıyla kontroller arasında bir fark saptanmamıştır (18). Polich, demanslı hastalarda bilişsel bozukluğun şiddeti ile P300 latansı arasında ilişki bulmuş ve demansın gidişi ile sağaltımın etkisini izlemede kullanışlı bir yöntem olduğunu ileri sürmüştür (78). **Subkortikal demans** tablosu ile seyreden **Parkinson hastalığı**, **Huntington hastalığı** ve **progressif supranükleer paralizi** gibi hastalıklarda da P300 latansında uzama ve amplitüdünde düşme saptanmıştır (33,129). Goodin ve Aminof P300 ve diğer uzun latanslı endojen potansiyellerle, demans subtiplerini ayırt edebildiklerini belirtmelerine rağmen, bu bulgular daha sonra doğrulanmamıştır (74). **AIDS-demans kompleksi** olan hastalarda, özellikle N1, N2 ve P3 komponentinin diğer demanslı hastalardaki gibi uzadığı bildirilmiştir (32). HIV ile enfekte olan hastaların 1/3 inde , demans tablosu olanlara benzer endojen potansiyel değişiklikleri saptanmış, bu hastaların gelecekte bilişsel fonksiyon bozuklukları oluşturabileceği öne sürülmüştür (32). Demanslı hastalarda P300 kayıtlamalarının klinik uygulama güçlüğü ve kısıtlamaları vardır. Orta ve ağır demanslı olgular, normal kontrollerle karşılaştırıldığında, P300 e daha hatalı yanıt vermektedirler, bu da P300 latansının, demanslı hastalarda doğru olarak test edilmesini sınırlamaktadır (33).

Epilepside nöbet tipi, hastalık süresi, kullanılan antiepileptik türüne göre farklılıklar gösteren P300 latans ve amplitüd değişiklikleri gözlenmiştir (72,116,129).

şizofrenide P300 amplitüdünde düşme ve latansında uzama olduğu bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (8,64,77). Amplitüd ve latansda saptanan değişimin topoğrafik dağılımı, hastalığın akut ve kronik evreleri, pozitif ve negatif belirtiler ve

antipsikotik sağaltım ile ilişkileri konusundaki görüşler yazarlar arasında farklılık göstermektedir. Şizofrenideki ilginç bulgulardan biri de normal bireylerde pek görülmeyen habitüasyon olgusudur. Ayrıca, şizofrenlerin yakın akrabalarında ve yüksek risk altındaki çocuklarda da P300 amplitüdü düşük bulunmuş ve düşüklüğün şizofreni geçişini saptamada elverişli olduğu bildirilmiştir (129).

Demansı olmayan yirmi **Parkinson** hastasında bir çalışmada, işitsel P300 latanslarında önemli derecede uzama bildirilmiştir (36). **Huntington hastalığı** olan 13 olgunun 12 sinde, görsel veya işitsel uyarana karşı uzamış P300 latansları saptanmıştır (94). **Metabolik ansefalopatilerde** P300 değişikliklerine ilişkin yayınlar da vardır. Yedi hastada, P300 latansıya, değişik nedenlere bağlı konfüzyonel tabloların yoğunluğu arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (31). Bilişsel fonksiyon bozukluğu olmayan 22 **kronik böbrek yetmezliği** hastasının 10 nunda, P300 latanslarında uzama saptanmış, bu bulgunun kronik böbrek yetmezliği hastalarında, subklinik nöronal disfonksiyonu belirlemede önemli olduğu sonucuna ulaşılmıştır (15). P300 yanıtları, akut **alkol entoksikasyonu** ve kronik kullanımda incelenmiş ve her iki durumda P300 amplitüdünde düşme saptanmıştır (33). Ailelerinde alkolizm öyküsü olan kişilerin, gelecekte alkol bağımlılığı riski, aile öyküsü pozitif olmayanlara göre yüksektir. Aile öyküsü pozitif olan olgular, ailelerinde alkol kullanım öyküsü olmayanlarla karşılaştırıldığında, ilk grupta P300 amplitüdüleri düşüklük saptanmıştır (74).

Multipl sklerozda P300 latansında uzama ile hastalığın süresi ve oluşturduğu bozukluk derecesi arasında önemli derecede ilişki bulunmuştur (27).

Aminof, **demans**, **psödodemans** ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalarda, uzamış P300 latansının demans, normal yanıtın ise, psödodemans lehine yorumlanabileceğini öne sürmektedir (33). Demans, şizofreni ve depresyonlu hastaları inceleyen bir çalışmada ise, şizofrenik hastalarda, demanslı hastalarda olduğu gibi P300 latansında artma ve amplitüdünde azalma saptanmış, ancak depresyonlu hastalarla kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır (77). İlaç kullanmayan depresyonlu hastalarda P300 amplitüdünde önemli derecede azalma bulunmasına rağmen azalmanın şizofrenik hastalardaki kadar olmadığı ve tedavi sonrası normale döndüğü saptanmıştır (8). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada **konversiyon** bozukluğu ile başvuran hastalar incelenmiş, bayılma belirtisi olan grubun P300 latansları kontrollere göre uzamış olarak bulunmuştur (47). **Narkoleptiklerde** yapılan bir çalışmada P300 amplitüdülerinde

düşme saptanmış ve bu hastaların klinik tablosunu değerlendirmede önemli bir kriter olabileceği öne sürülmüştür (1). **Kapalı kafa travması** geçiren kişilerde yapılan bir çalışmada ise N2 latanslarında uzama saptanırken, P300 latanslarında anlamlı bir uzama saptanmamıştır. Bu sonuçla, P300 latanslarıyla bilgi işleme sürecinin ölçümünün N2 latanslarından daha az duyarlı olduğunu öne sürmüşlerdir (95).

P300 değişiklikleri demans, parkinson hastalığı, epilepsi, multipl skleroz, şizofreni, depresyon gibi bir çok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta önemli bir nörofizyolojik inceleme olduğu için klinisyenlerin yoğun ilgisini çekmektedir.

B. CNV

1964 de Walter ve ark bir reaksiyon denemesi sırasında, sabit bir ön periyotta 'Contingent Negative Variation' CNV ya da 'Expectancy Wave' E dalgası adı verdikleri bir yüzey negatif potansiyel sapma elde etmişlerdir (119). İnsan beyninde bekleyiş ve sensorimotor birlikteliğin bir elektriksel işareti olarak da tanımlanan CNV, belirli aralıklarla 2 duysal uyaran verildiğinde, egemen olarak frontosantral kafa derisinden yazdırılan yüzey negatif bir potansiyeldir (119). Uyarılardan ilkinde Uyarı 1 (U-1), uyarıcı 'Warning', preparatory', 'conditional' , ikincisine de Uyarı -2 (U-2), 'imperative', 'unconditional', 'anticipator' gibi adlar verilmiştir. 1. uyaran koşullanmayı sağlamakta, belli bir süre sonra 2. uyarının geleceğini ona hazırlık yapılması gerektiğini haber vermektedir. 2. uyaran da bir iş ya da karar görevi buyurmaktadır. U-1 olarak genellikle ses ya da ışık kullanılmakta (klik ve flaş olarak), U-2 olarak da yine klik, ton, flaş ya da titreşim ışık , tablo, elektrik şok olmaktadır. Yalnız U-2 ile birlikte ya düğmeye basma gibi motor yanıt, ya da sözlü yanıt vermesi istenmektedir. CNV bu ikinci uyarının beklendiği ön periyotta 'foreperiod' da ortaya çıkmaktadır. Genellikle 1-1.5 sn bir ön periyotta gelişen CNV' lerin kafa derisinden yazdırılması içinde, uzun zaman sabiteli ya da DC kayıt yapan yükselteçler, bilgisayar ve yazdırıcı aygıtların birlikte kullanımı gerekmektedir (17).

CNV amplitüdü ve süresi üzerinde önemli farklılıklar, tipik deney düzeneğinde ve koşullarında değişiklikler yapılırsa ortaya çıkmaktadır. Örneğin, kompleks görevlerin, basit görevlere oranla daha küçük CNV ürettiği bildirilmiştir (61).

CNV nin biçimsel özelliği, temel çizgiden yukarı defleksiyon şeklinde yüzey negatif kayma olarak tanımlanabilir. U-1 den yaklaşık 30 msn sonra başlayan bu dalga bir

çıkan, bir de inen bacağı vardır (54,55). CNV yukarı defleksiyonun gidişine göre 3 tipe ayrılmıştır (10,110,111,126).

Tip1 - En sık rastlanan ve temel çizgiden testere dişi gibi yükselen CNV biçimidir.

Tip2- Çıkan bacağın birdenbire keskin yükselişi ve sabit bir negativite ile karakterize 'kare dalga' şeklinde CNV biçimidir.

Tip3- Çıkan bacağın keskince yükselişi ve U-2 ye doğru ılımlı negativite azalması ile karakterize ' çatı ' ya da ' kubbe ' ye benzer benzer CNV biçimidir (10).

CNV nin inen bacağı, CVN nin rezolüsyonu olarak adlandırılır (10,127). CNV dalgalarının inen bacağının çizgiye dönüşü hem normal, hem de hasta kişilerde değişik şekillerde olabilmektedir (115). Tek bir yavaş dalga olarak tanımladığımız CNV nin uyarılar arası zaman aralığı 1-2 saniyenin üzerinde olduğunda, 2 komponentten oluştuğu bildirilmiştir. Bunlardan ilki 'O' dalgası, ikincisi de 'E' dalgası olarak adlandırılır. 'O' dalgası, U-1 den 300-500 msn. sonra doğar ve 45-650 msn de tepe yapar (24,54,55). 'E' dalgası ise bekleyişi yansıtan bir elektrofizyolojik bulgu olarak düşünülür; 'Bereitschaftpotential' ya da 'Readiness Potential', 'Hazırlık potansiyeli' ile özdeş kabul edilir. U-2 den yaklaşık, 0.5 -1 sn önce başlayan bu potansiyelin ' O ' dalgası gibi uyarı değişikliklerinden etkilenmediği, daha çok ikinci uyarı yapılabilecek görevin nitelik ve niceliğinden etkilendiği düşünülmektedir (24,44,52,93,100).

Amplitüd ölçümleri CNV yi değerlendirmede kullanılan önemli kriterlerden biridir. Normal kişilerde yapılan çalışmalarda bulunan amplitüd değerleri 10-50 mikrovolt arasındadır, ortalama değer 20 mikrovolt olarak kabul edilmektedir (102). CNV amplitüdünün genellikle vertekste en yüksek olduğu, frontal alanlarda daha düşük olduğu saptanmıştır (110).

Walter (1964) CNV yi frontal lobların büyük alanlarında ortaya çıkan, yavaş elektrik aktivitesinin bir yansıması olarak yorumlamıştır. Bu aktivitenin özellikle frontal korteksin üst tabakalarındaki apikal dendritlerin yaygın depolarizasyonuna bağlı olduğu belirtilmişse de , yavaş potansiyellerin intrakranyal kaynakları tam olarak belirlenmiş değildir (114,119).

Low (1979), CNV nin kortekste oluşabilmesi için normal işlev gören bir diensefalon ve parasantral bölgelerde normal veya normale yakın bir kortekse gereksinim olduğunu vurgulamaktadır. Çünkü talamusta yerleşen bir lezyon, hastanın bilinci tamamen açık

ve işbirliği içinde olsa da, CNV nin oluşumunu engellemektedir. Yaygın serebral hastalıklarda ve parasantral bölgenin işlevini bozan lezyonlarda CNV oluşmamaktadır. Buna karşılık parasantral kortikal alanların korunduğu, büyük yer kaplayan oluşumlar ya da infarktlar CNV yi etkilememektedir (57).

Idiman (1980) unilateral ve bilateral serebral lezyon ve infratentorial lezyonlu hastaları içeren çalışmada, bu olgularda CNV lerin elde edilememesi, küçük ya da büyük amplitüdü yazdırılmasına dayanarak, CNV nin doğuşu ve iletilişi ile ilgili oluşumların derin serebral yapılar olduğu kanısını belirtmektedir (43).

Talamokortikal sistem, olaya CNV ile dikkat ve arousal fonksiyonları arasındaki ilişki açısından bakıldığında, CNV elektrogenezinde gerçekten umut verici bir kaynak olarak görülmektedir. Ancak, mediotalamik-frontokortikal yolların kesintiye uğratıldığı olgularda frontal CNV elde edilmiştir (132). Bir çalışmada ventromedioposteior talamusun kortikal CNV üzerine hızlandırıcı fasilitatör etkisi işaret edilmiştir (117). CNV nin talamus ya da beyin sapı retiküler formasyonu gibi derin yapılardan köken aldığı kanısına varılan hayvan çalışmaları bildirilmiştir (9,13,86).

CNV çalışmalarında dikkati çeken en önemli özellik, CNV amplitünün uyarıların fiziksel niteliklerinin iyi kontrol edildiği koşullarda bile, aynı deney seansı içinde değişebilmesi olmuştur. Bu gözlem, CNV nin kontrol edilemeyen endojen değişikliklerle bağlantısını düşündürmüştür. Bu nedenle, CNV nin kökeninde psikolojik fonksiyonların yatmakta olduğu ve CNV dalgasının üst düzeydeki beyin işlevlerini yansıttığı geniş kabul görmektedir. CNV ile beyin işlevi arasındaki olası ilişkiler bazı kuramlar halinde sunulmuştur. Bunlar kısaca şöyle özetlenebilir.

- 1. Bekleyiş (Expentancy) Kuramı:** Walter ve ark (1965) tarafından ortaya atılmış ve U-2 olasılığının düştüğü yani bekleyişin azaldığı durumlarda CNV amplitüdünde azalma görülmesi kuramı destekleyen gözlemler olarak sunulmuştur (120). Ancak, CNV nin yalnız beklentiyle ilişkili olmadığı, daha pek çok psikolojik fonksiyonun işe karıştığı artık tartışmasız kabul edilmektedir (111).
- 2. Niyet (Conation) Kuramı:** Low ve ark (1968) CNV nin bir işi yapmaya bilinçli niyet etme, karar verme ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (56). U-2 ye verilen yanıtların nitelik ve niceliğinin değiştirilmesi ile görülen CNV değişiklikleri, bu kuramı destekleyen kanıtlar olarak gösterilmiştir. Örneğin, U-2 ye motor yanıt verildiğinde CNV amplitüdünün büyümesi, yine U-2 için güçlü bir bekleyişin bulunması, motor

yanıt verildiğinde CNV amplitüdünün büyümesi, yine U-2 için güçlü bir bekleyişin bulunması, motor yanıt gerektiren ve gerektirmeyen denemeler karşılaştırıldığında motor yanıt verildiği zaman CNV amplitüdünün daha büyük olması, kuramın destekleyici görüşleridir (53). Ancak U-2 ye motor yanıt olmadığında hem CNV nin ortaya çıkışında hem de amplitüdünde görülen değişiklikler ve ayrıca motor yanıt değişikliği olmaksızın U-2 değişiklikleri ile CNV amplitüdünün düşmesi bu kuramın karşısında olan gözlemlerdir (110).

- 3. GÜDÜLENME (Motivation) Kuramı:** Irwin ve ark (1966) CNV nin güdülenmeyi arttıran öğelerle bağlantılı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu kuram daha sonraları başka araştırmacılar tarafından da desteklenmiştir (39,58,66). U-2 dikkatli ayırt etme gerektiren güç görevlerde CNV büyüklüğünün saptanması güdülenme kuramının destekleyicisi olarak gösterilmektedir. Buna karşın, dikkat dağınıklığı durumunda, ne denli güç görevler verilirse verilsin, CNV de düşme gözlemlenmiştir. Kişinin rahat ya da çabuk davrandığı durumlarda anlamlı CNV farklılığı bulunmaması, kuramı yetersiz kılan diğer bir neden olmuştur (123).
- 4. Dikkat (Arousal) Kuramı:** Bu kuram, dikkatlilik ve 'arousal' da görülen değişikliklerle CNV nin etkilenmesinden doğmuştur. Dikkatlilik ve dikkat dağınıklığı durumlarında farklılık gösteren CNV ler elde edilmiştir. (107,111,113,117). Dikkat dağınıklığı durumunda CNV amplitüdlерinin etkilendiği gösterilmiştir (23,59,110). Bu kuramın kanıtlanması için çok çalışan ve kuramsal bir örnek sunan Tecce ve ark dikkat dağılım ve 'arousal' düzeyi değişikliklerinden CNV nin etkilendiğini göstermiştir. Deneysel olarak, dikkat dağınıklığının yüksek 'arousal', tersine yüksek 'arousal' düzeyinin de dikkat dağınıklığı yarattığı durumlarda küçük amplitüdü CNV ler elde edilmiştir (110,111,112).

Bu gözlemlerin sonucu olarak da CNV oluşumunda dikkat dağınıklığı ve 'arousal' ın önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (110). CNV nin, hangi yüksek serebral işlevleri yansıttığı konusunda yapılan gözlemler ve önerilen kuramlar tek başına yeterli bir açıklama getirememektedir. Ancak dikkat, 'arousal', bekleyiş , niyet gibi kavramların kognitif işlevlerle ilişkili olduğu göz önünde bulundurulacak olursa CNV nin temel olarak bu işlevlerin bir yansıması olduğu belirtilebilir.

CNV yi Etkileyen Bireysel Faktörler

Yaş

3 yaşından önce CNV gelişmesi çok enderdir (78). Üç yaşından sonra motor yanıt olmaksızın CNV elde edilebilirse de, 7 yaşına dek çok kolay alışma gösterme eğilimindedir. Çocuk CNV si güdülenme, eğitim, inandırma, rekabet ile artış gösterir (110). Yetişkin tipi CNV 8-15 yaş arasında görülebilir (15,110,111). Yaşlılarda CNV amplitüdünün daha küçük olduğu belirtilmiştir (53). Ancak, bunun kronolojik yaştan çok bilişsel işlevlerdeki değişikliklerle ilişkili olduğu yorumuna varılmıştır (68).

Cinsiyet

CVN nin cinsiyetle ilişkili bir özelliği olmadığı, kadın ve erkeklerden elde edilen CNV ler arasında farklılık bulunmadığı bilinmektedir (110). Ancak, U-2 nin daha çok dikkat ve daha ince ayırım gerektirdiği, özel durumlarda, kadınlarda biolojik koşullanmanın daha kolay oluşu nedeni ile daha büyük amplitüd elde edildiği bildirilmiştir (67,68,76).

Diğer faktörler

İlaçlar: Amfetamin verildikten sonra, bazı kişilerde CNV amplitüdü büyümüş, bazı kişilerde ise küçülmüştür (5,48). Klorpromazin verildikten sonra ise yine amfetaminde olduğu gibi CNV amplitüdünün bazan arttığı bazan da azaldığı gözlenmiştir (48,112). Karbamazepin ve klonozepamın CNV amplitüdünü düşürebileceği gösterilmiştir (89,90).

Göz hareketleri CNV yazdırımında ciddi artefakt kaynağı olan ve giderilmesi gereken potansiyellerdir. Göz hareketleri ile ilgili potansiyellerin amplitüdünü değiştiren en büyük etki frontal ve santral yerleşimlerde olmaktadır. Göz hareketlerinin CNV üzerindeki etkisini en aza indirmek için, deneğin bir noktaya bakması ya da elektrookülogram kontrolü sağlanabilir (85,125).

CVN nin Klinik Kullanımı

Karmaşık psikolojik olayların santral sinir sistemindeki bilgi işlemlerinin bir yansıması olarak kabul edilen CNV nörolojik psikiyatrik hastalıklarda, bilişsel fonksiyonların ve ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. CNV nin amplitüdü, yaşlılarda, bilişsel bozukluk gösteren presenil kişilerde ve **Alzheimer** tipi demanslarda düşme gösterir (65,133,134). Orta derecede organik beyin sendromu olan

hastaların nootropik ilaç uygulamasından sonra CNV amplitüdlerinin, önceki değerlerine göre, önemli ölçüde arttığı saptanmıştır (4). Unilateral ve bilateral hemisferik lezyonlu hastalarda ve sistem etkilenmesi bulunan olgularda anlamlı CNV farklılıkları saptanmıştır (40).

Parkinson hastalığında CNV nin hem amplitüdü düşmekte hem de negatif kayma süresi uzamaktadır (4,71). Negatif kaymanın amplitüdü, reaksiyon zamanından etkilenmektedir. Reaksiyon zamanı ne kadar uzarsa CNV amplitüdü de o kadar düşer (88,123). Parkinson hastalığında levodopa sağaltımıyla düşük olan CNV amplitüdünün yükseldiği ve PINV nin belirginleştiği gösterilmiştir (4).

Spontan, jeneralize ve fokal temporal epileptik aktivitenin etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada EEG deşarjları özellikle fokal temporal olduğunda CNV ler düşük amplitüdüde elde edilmiştir (131). EEG lerinde santransefalik kökenli epileptik aktive bulunan bir dizide ise 13 olgunun yalnızca 1 inden CNV elde edilmiş, diğerlerinden yazdırılamamıştır (69). **Fokal kortikal epilepsili** hastalarla, subkortikal epilepsili hastaları karşılaştıran bir çalışmada ise, fokal epilepsili hastalarda amplitüdüde daha düşük olarak bulunmuştur (42).

Aurasız migrenli hastalarda, CNV amplitüdü yüksek bulunmuş, β - bloker tedavisiyle de amplitüdlerinin normale döndüğü saptanmıştır (97). Migrenlilerde, CVN amplitüdlerinin sumatriptan tedavisiyle değişip değişmediğine de bakılmış, belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (28). Yetişkin aurasız migrenlilerde CNV amplitüdünün artmış olarak saptanmasına dayanarak, çocukluk çağı baş ağrılarını ayırıcı tanısında CVN kullanılmasını öneren bir çalışma vardır (6).

Kafa travması geçiren hastalarda yapılan CNV incelemesinde, hastalar kontrollerle karşılaştırıldığında hastaların amplitüdlerinde düşme saptanmıştır (96).

Timsit ve ark (1979), Chouinard ve ark (1975) ve Dongier ve ark (1973) gibi araştırmacılar psikiyatrik araştırmada CNV nin biçim, amplitüd ve süresinden çok U-2 yi izleyen negativitenin süre ve biçimden daha kullanışlı ve yararlı olduğunu bildirmişlerdir. İnceledikleri psikotik hastalarda PINV nin ya temel çizgiye dönmediğini ya da çok geç döndüğünü saptamışlardır (14,21,79,115).

Şizofrenide CNV amplitüdünün düştüğü bilinmektedir (79,115). Hastalığın akut ya da kronik olması, pozitif ve negatif belirtiler, ilaç kullanımım gibi faktörler, CNV

amplitüdünü değişik değişik derecelerde etkiler. Akut dönemde, ilaç kullanmayan ve pozitif belirtileri olan hastalarda en düşük amplitüdde CNV elde edilir. Akut dönemdeki şizofrenlerde remisyon döneminde CNV, normale dönme eğilimi gösterir (60) ama kronik dönemde semptomatoloji ve remisyondan bağımsız olarak hep düşüktür (87). Şizofrenide PINV süresinin de nörotik ve normallere göre daha uzun olduğu ve %58'inde PINV 'un 1500 ms'den daha uzun bulunduğu bildirilmiştir (41). Hem anksiyete nevrozu hem de fobik nevrozlarda U-2 nin birkaç kez verilmemesi ile CNV nin yeniden belirmesi için çok deneme yapılmasına gerek olduğu bildirilmiştir (101). İlk denemelerde obsesif kompulsif hastalarda CNV nin normalden daha büyük amplitüdü olduğu gösterilmesine karşılık (102), daha sonraki çalışmalarda obsesyonele ve histerikler ile normaller arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir (127).

Görüldüğü gibi, beynin işleme sürecinin incelenmesinin gerektiği nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda ve bilişsel fonksiyonları etkileyecek ilaç kullanımı olan durumlarda, objektif bir değerlendirme yöntemi olan CNV klinisyenler tarafından kullanılmaktadır.

III. GEREÇ ve YÖNTEM

A. DENEKLER

Dokuz Eylül Nöroloji Anabilim Dalı epilepsi polikliniğine kayıtlı 43 epileptik hasta ve hiçbir nörolojik 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, alkol ve bağımlılık yapıcı madde kullanımı yoktu.

Epileptik hastaların nöbet tipleri International League Against Epilepsy (1981) sınıflamasına göre, parsiyel epilepsi ve primer jeneralize epilepsi olarak iki 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 kadın, 15 erkek , yaş ortalaması 25.103 ± 7.12 , yaş aralığı 15 - 41 idi.

Hastaların 37 si karbamazepin, 6 sı fenitoin kullanıyordu. Olguların antiepileptik ilaç düzeyleri normal sınırlardaydı. Elektroensefalografik (EEG) incelemeler, olaya bağlı uyarılmış potansiyel incelemeleriyle aynı gün yapıldı. EEG lerin 28 normal, 15 i anormal olarak yorumlandı. Hastaların nöroradyolojik görüntülemelerinde 3 hastada sırasıyla şizensefali, mesial temporal skleroz ve gliyal tümör saptandı. Beş hastada kafa travması öyküsü vardı. Alkol, bağımlılık yapıcı ilaç, psikiyatrik hastalık öyküsü ve antiepileptik sağaltım dışı ilaç kullanımı yoktu. Denekler çalışmaya alınırken en az 48 saattir nöbet geçirmemiş olmalarına dikkat edildi.

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

B. YÖNTEM

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

Elektrofizyolojik kayıtlar uluslararası 10-20 sistemin 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,™, Denmark) ile yapıldı. Göz hareketlerini kayıt etmek amacıyla sol göze elektrod bağlandı. Toprak elektrod olarak Fpz (prefrontal) disk elektrod kullanıldı.

P300 aktivitesi "Standard Oddball Paradigm" ile elde edildi. Binaural 2 farklı ton , hedef ton (target ton) ve hedef olmayan ton (non target tone) şeklindeki uyarılar 85DB SPL şiddeti ile 50ms olarak uygulandı. Uyarının frekansı 1 HZ (saniyede bir) olacak şekilde ayarlandı. Test sırasında deneklerden rastgele, ancak %20 sıklıkla gelen hedef tonu (2000 Hz) hedef olmayan tondan (1000 Hz) ayırt ederek, içinden sayması istendi. Analiz zamanı prestimulus 100 msn ve poststimulus 800 msn toplam 900 ms olacak şekildeydi. P300 kayıtlaması 1-80 Hz lik band-pass filtresi ile gerçekleştirildi. Deney 50 hedef stimulustan sonra sonlandırıldı. Hem sık-hedef olmayan uyarı yanıt olarak elde edilen potansiyeller ayrı ayrı kayıtlandı. Deneklerden 3 kayıtlama yapıldı, bu kayıtlamalardan konfigürasyonu en iyi olan değerlendirilerek alındı. Traselerdeki Fz, Cz, Pz, T3, T4,T5,T6 elektrod noktalarından kayıtlanmış dalgalar değerlendirildi. Latansları değerlendirmek için Cz noktası referans olarak alındı. Amplitüdlere ise Fz, Cz, Pz, T3, T4,T5,T6 elektrod noktalarından kayıtlanan dalgaların amplitüdlenin ortalamaları alınarak değerlendirildi. Traselerdeki P1, N1, P2, N2, P3 tepe noktaları belirlendi. P1, uyarı artefaktından hemen sonra görülen ilk pozitif defleksiyon; N1, P1 den hemen sonra görülen ilk negatif defleksiyon; P2, N1 den sonraki ilk pozitif defleksiyon; N2, P2 den hemen hemen sonraki en büyük pozitif defleksiyon P3 olarak belirlendi ve yaklaşık 265-600 msn civarında gözlenmekteydi.

Latanslar, amplitüdün maksimum olduğu nokta işaretlenerek, milisaniye (msn) birimi olarak ölçüldü. P300 den önceki ve sonraki negatif defleksiyonların amplitüdüleri averajlanarak P300 intermik amplitüdü hesaplandı. P300 den önceki ve sonraki negatif defleksiyonlar arası latans ölçülerek P300 durasyonu (intermik latans) saptandı.

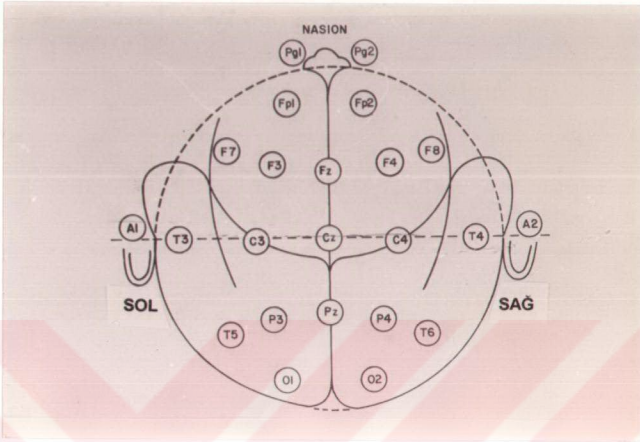
P300 kayıtlamasından sonra CNV kayıtlamasına geçildi. Deneklere, uyarılararası 1msn olmak üzere önce ışık (U1) sonra ses (U2) uyarı olarak verildi, sesli uyarı ile denek motor bir işlem yaparak düğmeye bastı. Analiz zamanı prestimulus 250 msn ve poststimulus 2000 msn toplam 2250 msn olacak şekildeydi. Bu deneme 30 kez düzensiz aralıklarla yinelenerek, 3 kez tekrarlandı. Amplitüd ve alan incelemeleri, konfigürasyonun en iyi 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 kağındaki kareler birim alan olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu, hastaların alt grupları istatistiksel olarak Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı.



ŞEKİL 1. Olaya bağlı uyarılmış potansiyel kayıtlamalarında kullanılan alet.



ŞEKİL 2. İşlem sırasında deneğin durumu (gözler kapalı uyanık durumda)



ŞEKİL 3. 10-20 sisteminde elektrodların yerleştirilmesi

IV. BULGULAR

Epileptik hastalar ve kontrol bireyelerine ait P300 latans, intermik latans, amplitüd, CNV amplitüd ve alan değerleri Mann- Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen veriler, tablo ve grafik olarak sunulmuştur.

Olaya bağlı potansiyellerden **P300** incelemeleri değerlendirildiğinde, hastalar ve kontroller, nöbet tipleri, hastalık süresi, geçirilen nöbet sayısı, kullanılan ilaçlar, kan düzeyleri, EEG özellikleri açısından ortalama amplitüd ve P300 latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

P300 dalgasının süresini ölçtüğümüz, intermik latanslar, hastalar ve kontroller ile karşılaştırıldığında hastalarda daha uzun olarak saptandı ($p < 0.05$) (tablo 1).

Tablo 1. Hastalar ve kontrollerin P300 latans intermik latans ve amplitüdüleri

	Hastalar	Kontroller	p
P300 latansı	312.890 ± 43.101	320.627 ± 24.653	> 0.05
P300 intermik latansı	243.167 ± 106.190	201.240 ± 55.7	<0.05
P300 ortalama amplitüdü	1.998 ± 1.934	2.850 ± 2.588	>0.05

Nöbet tipleri kendi aralarında ve kontrollerle karşılaştırıldığında primer jeneralize epilepsisi olan grupta P300 intermik latansı kontrollerden daha uzun olarak bulundu ($p < 0.05$) (tablo 3).

Tablo 2. Parsiyel epilepsili ve primer jeneralize epilepsili hastaların P300 latans, intermik latans ve amplitüdüleri

	Parsiyel epilepsili hastalar	Primer jeneralize epilepsili hastalar	p
P300 latansı	309.370 ± 58.324	315.192 ± 30.945	> 0.05
P300 intermik latansı	239.520 ± 138.579	245.553 ± 81.488	> 0.05
P300 ortalama amplitüdü	2.151 ± 2.121	1.897 ± 1.839	> 0.05

Tablo 3. Primer jeneralize epilepsisi olan hastalar ve sağlıklı kontrol bireylerinin P300 latans , intermik latans ve ortalama amplitüdüleri

	Primer jeneralize epilepsili hastalar	Kontroller	p
P300 latansı	315.192 ± 30.945	320.627 ± 24.653	> 0.05
P300 intermik latansı	245.553 ± 81.488	201.240 ± 55.7	< 0.05
P300 ortalama amplitüdü	1.897 ± 1.839	2.850 ± 2.588	> 0.05

Son bir yılda nöbet geçiren hastalar, nöbet geçirmeyen hastalar ve kontrollerle karşılaştırıldığında, nöbet geçirmeyen hastaların P300 intermik latansı daha uzun olarak elde edildi ($p < 0.05$) (tablo 4).

Tablo 4. Son bir yılda nöbet geçirmeyen hastalar ve kontrollerin P300 latans, intermik latans, P300 ortalama amplitüd. CNV alan ve ortalama amplitüd değerleri

	Son 1 yılda nöbet - hastalar	Kontroller	p
P300 intermik latansı	251.189 ± 84.113	201.240 ± 55.780	< 0.05
P300 latansı	312.331 ± 31.741	320.627 ± 24.653	> 0.05
P300 ortalama amplitüdü	1.953 ± 1.998	2.850 ± 2.588	>0.05
CNV ortalama Amplitüdü	-9.010 ± 6.430	-9.910 ± 5.495	>0.05
CNV alan	156.894 ± 98.433	157.069 ± 58.819	> 0.05

Hastalıkları boyunca toplam 5 nöbetten fazla geçiren hastalar, 5 nöbetten daha az geçiren hastalar ve kontrollerle karşılaştırıldığında, 5 nöbetten fazla geçiren hastaların P 300 intermik latansları kontrollere göre uzamış olarak saptandı ($p < 0.05$) (tablo 5).

Tablo 5. Toplam nöbet sayısı 5 ten fazla olan hastalar ve kontrollerin P300 latans, intermik latans, P300 ortalama amplitüd. CNV alan ve ortalama amplitüd değerleri

	Toplam nöbet sayısı 5 ten fazla olan hastalar	Kontroller	p
P300 intermik latansı	250.545 ± 116.317	201.240 ± 55.780	< 0.05
P300 latansı	313.907 ± 49.092	320.627 ± 24.653	>0.05
P300 ortalama amplitüdü	1.915 ± 1.710	2.850 ± 2.508	>0.05
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

Hastalar, hastalık süresi dikkate alınarak incelendiğinde, 5 yıldan uzun hastalık öyküsü olan hastaların, P300 intermik latansları kontrollerden daha uzun olarak elde edildi (p< 0.05) (tablo 6).

Tablo 6. Hastalık öyküsü 5 yıldan fazla olan hastalar ve kontrollerin P300 latans, intermik latans, P300 ortalama amplitüd. CNV alan ve ortalama amplitüd değerleri

	Hastalık öyküsü 5 yıldan fazla olan hastalar	Kontroller	p
P300 intermik latansı	249.563 ± 107.557	201.240 ± 55.780	< 0.05
P300 latansı	308.250 ± 52.301	320.627 ± 24.653	> 0.05
P300 ortalama amplitüdü	1.664 ± 1.442	2.850 ± 2.588	> 0.05
CNV ortalama amplitüdü	-7.351 ± 7.381	-9.910 ± 5.49	< 0.05
CNV alan	113.090 ± 96.860	157.069 ± 58.819	< 0.05

EEG özelliklerine göre hastalar değerlendirildiğinde, anormal EEG leri olan hastaların P300 intermik latansları kontrollerden daha uzun olarak bulundu (p< 0.05) (tablo 7)

Tablo 7. EEG si bozuk olan hastalar ile kontrollerin P300 latansı, intermik latansı, P300 ortalama amplitüd. CNV alan ve ortalama amplitüd değerleri

	EEG si bozuk olan hastalar	Kontroller	p
P300 intermik latansı	258.918 ± 132.490	201.240 ± 55.780	< 0.05
P300 latansı	302.106 ± 59.306	320.627 ± 24.653	> 0.05
P300 ortalama amplitüdü	1.953 ± 2.580	2.850 ± 2.588	> 0.05
CNV ortalama amplitüdü	-7.592 ± 8.185	-9.910 ± 5.495	> 0.05
CNV alan	105.733 ± 80.188	157.069 ± 58.819	> 0.05

Karbamazepin ve fenitoin kullanan hastalar kendi içlerinde ve kontrollerle karşılaştırıldığında, karbamazepin kullanan hastaların P300 intermik latansları kontrollerden daha uzun olarak bulundu ($p < 0.05$) (tablo 8).

Tablo 8. Karbamazepin kullanan hastalar ile kontrollerin P300 latansı, intermik latansı, P300 ortalama amplitüd. CNV alan ve ortalama amplitüd değerleri

	CBZ kullanan hastalar	Kontroller	p
P300 intermik latansı	248.397 ± 113.159	201.240 ± 55.780	< 0.05
P300 latansı	311.751 ± 44.457	320.627 ± 24.653	> 0.05
Fz intermik amplitüd	12.622 ± 6.21	14.928 ± 4.860	< 0.05
CNV ortalama amplitüdü	-7.843 ± 8.022	-9.910 ± 5.495	> 0.05
CNV alan	113.594 ± 85.015	157.069 ± 58.819	> 0.05

Karbamazepin ve fenitoin kullanan hastalar, kendi içlerinde ve kontrollerle orta çizgi amplitüdüleri dikkate alınarak değerlendirildiğinde, karbamazepin kullanan hastaların Fz intermik amplitüdüleri kontrollerden daha düşük olarak (tablo 8), fenitoin kullanan hastaların Pz intermik amplitüdüleri ise kontrollerden daha yüksek olarak saptandı ($p < 0.05$) (tablo 9).

Tablo 9. Fenitoin kullanan hastalar kontrollerin P300 latans, interpik latans, P300 ortalama amplitüd. CNV alan ve ortalama amplitüd değerleri

	Fenitoin kullanan hastalar	Kontroller	p
P300 interpik latansı	210.920 ± 32.915	201.240 ± 55.780	> 0.05
P300 latansı	319.916 ± 36.138	320.627 ± 24.653	> 0.05
Pz interpik amplitüd	14.861 ± 1.939	10.899 ± 3.484	< 0.05
CNV amplitüdü	-6.457 ± 8.215	-9.910 ± 5.495	> 0.05
CNV alan	112.833 ± 143.352	157.069 ± 58.819	> 0.05

Karbamazepin ve fenitoin kullanan hastalar karşılaştırıldığında, Pz interpik amplitüdüleri karbamazepin kullanan hastalarda daha düşük olarak saptandı ($p < 0.05$) (tablo 10).

Tablo 10. Karbamazepin ve fenitoin kullanan hastaların P300 latans, interpik latans, P300 ortalama amplitüd. CNV alan ve ortalama amplitüd değerleri

	CBZ kullanan hastalar	Fenitoin kullanan hastalar	p
P300 interpik latansı	248.397 ± 113.159	210.920 ± 32.915	> 0.05
P300 latansı	311.751 ± 44.457	319.916 ± 36.138	>0.05
Pz interpik amplitüd	9.995 ± 4.141	14.861 ± 1.939	< 0.05
CNV amplitüdü	-7.843 ± 8.022	-6.457 ± 8.215	>0.05
CNV alan	113.594 ± 89.015	112.833 ± 143.352	> 0.05

Karbamazepin kullanan hastalar, kan düzeylerine göre normalin alt ve üst sınıra gruplara ayrılarak incelendiğinde ise, Fz, Cz, Pz interpik amplitüdüleri kan düzeyi üst sınırdaki hastalarda daha düşük olarak bulundu ($p < 0.05$) (tablo 11).

Tablo 11. Karbamazepin kullanan hastaların alt ve üst sınır P300 latans, intermik latans, P300 ortalama amplitüd. CNV alan ve ortalama amplitüd değerleri

	CBZ alt sınır	CBZ üst sınır	p
P300 intermik latansı	245.249 ± 131.579	252.101 ± 90.93	> 0.05
P300 latansı	301.475 ± 50.220	323.841 ± 34.126	> 0.05
Fz intermik amplitüd	9.7940 ± 5.043	6.507 ± 4.296	< 0.05
Cz intermik amplitüd	8.494 ± 4.066	6.902 ± 4.021	< 0.05
Pz intermik amplitüd	8.267 ± 5.486	7.335 ± 4.384	< 0.05
CNV amplitüdü	-7.145 ± 7.854	-8.664 ± 8.379	< 0.05
CNV alan	100.450 ± 87.070	129.058 ± 91.409	> 0.05

CNV değerleri amplitüd ve alanlar incelenerek değerlendirildiğinde, 5 primer genelize epilepsili, 4 parsiyel epilepsili, toplam 9 hastada CNV elde edilemedi.

Hastaların ortalama amplitüdüleri kontrollerden daha düşük, alanları ise daha küçük olarak saptandı ($p < 0.05$) (tablo 12).

Tablo 12. Hastalar ve sağlıklı kontrol bireylerinin CNV Alan ve 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

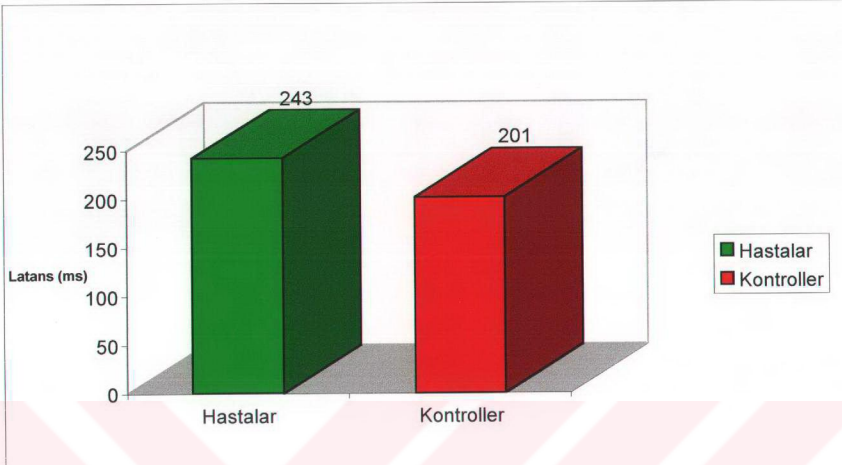
Parsiyel epilepsili hastalarda ortalama amplitüdüleri ise kontrol grubundan daha düşük bulundu ($p < 0.05$) (tablo 14).

Tablo 16. Son bir yılda nöbet geçiren hastalar ve kontrollerin P300 latans, intermik latans, P300 ortalama amplitüd. CNV alan ve ortalama amplitüd değerleri

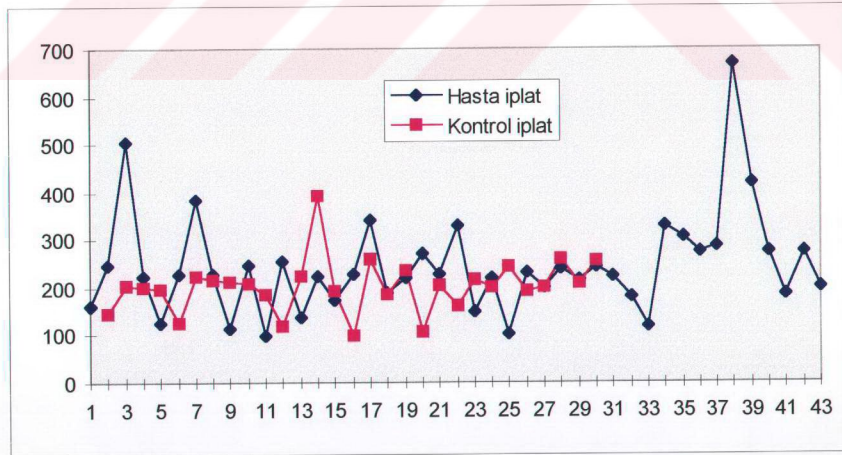
	Son 1 yılda nöbet + hastalar	Kontroller	p
P300 intermik latansı	236.817 ± 122.316	201.240 ± 780	> 0.05
P300 latansı	313.333 ± 51.024	320.627 ± 24.563	>0.05
P300 ortalama amplitüdü	2.033 ± 1.926	2.850 ± 2.588	>0.05
CNV ortalama amplitüdü	- 6.572 ± 8.94	-9.910 ± 5.495	< 0.05
CNV alan	79.125 ± 80.125	157.069 ± 58.819	< 0.05

Geçirdikleri toplam nöbet sayısı 5 ten fazla (tablo 5) ve hastalık öyküsü 5 yıldan uzun olan hastaların ortalama amplitüdüleri kontrollere göre daha düşük olarak saptandı ($p<0.05$) (tablo 6).

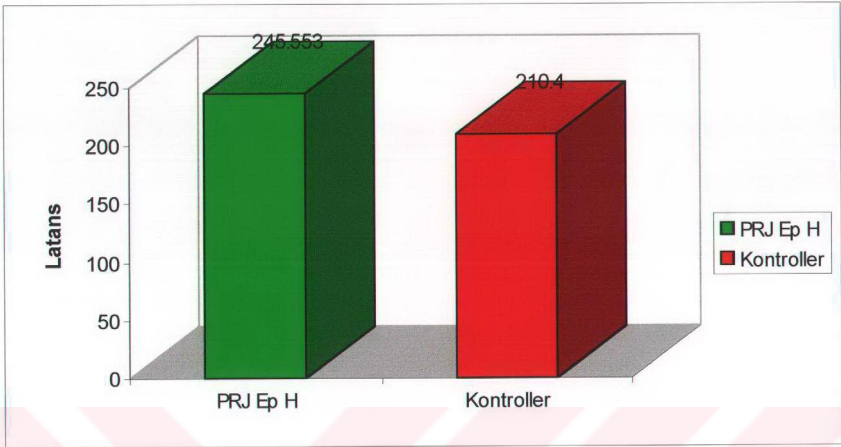
P300 ve CNV kayıtlamalarının topoğrafik incelenmesinde ise CNV haritalamasında kontrollerle hastalar arasında fark saptanmazken, P300 haritalamasında hastalarda kontrollerden farklı olarak orta hat aktivitesi yerine hemisferik lateralizasyon saptanmıştır.



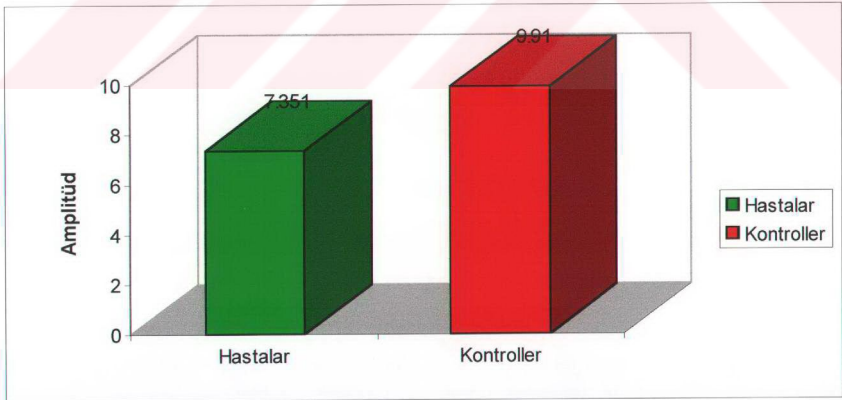
GRAFİK 1- Hastalar ve kontrollerin ortalama P300 interpeak latansları. $p < 0.05$



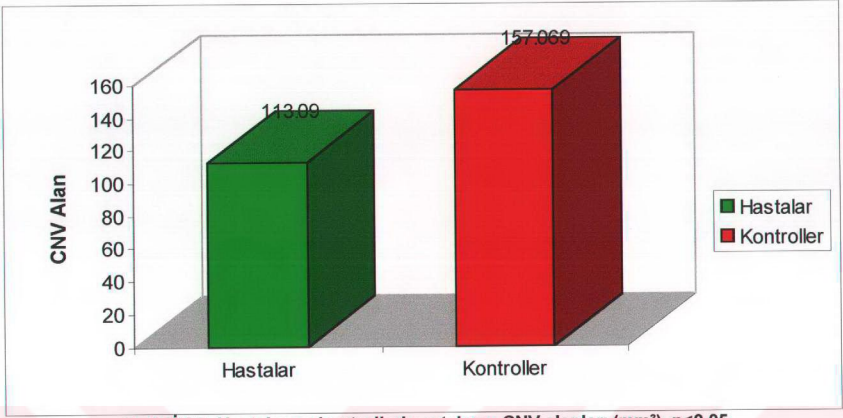
GRAFİK 2. Hastaların ve kontrollerin interpeak latanslarının (ms) dağılımı. $p < 0.05$



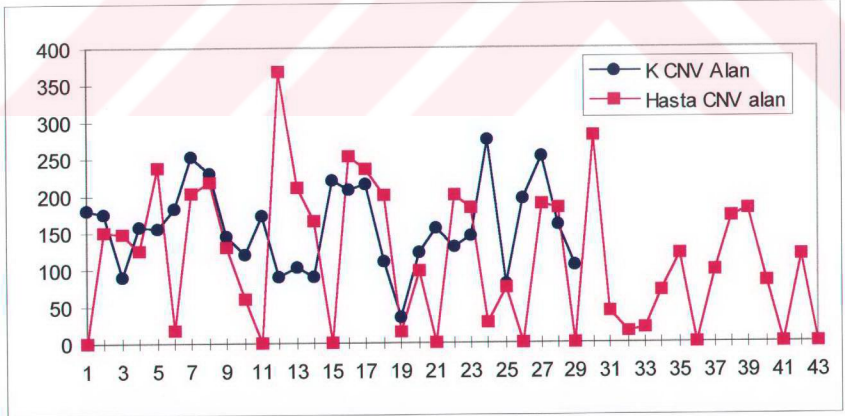
GRAFİK 3. Primer jeneralize epilepsili hastalarla kontrollerin ortalama interik latansları (ms). $p < 0.05$



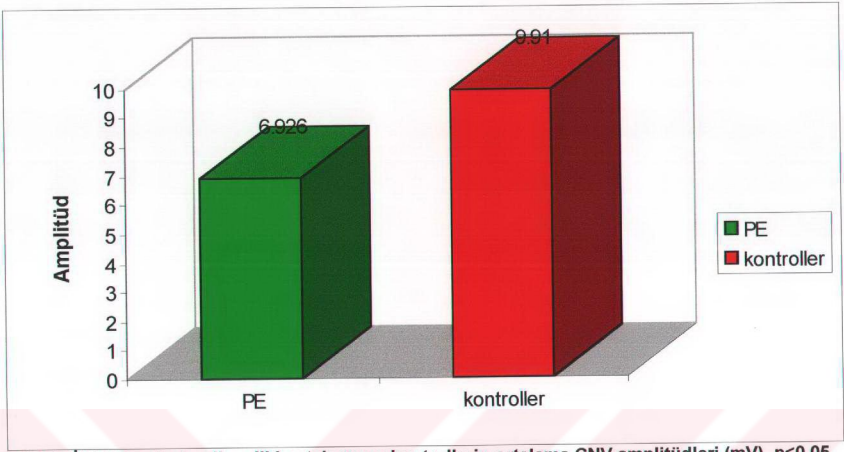
GRAFİK 4. Hastalar ve kontrollerin CNV amplitüdüleri (mV). $p < 0.05$



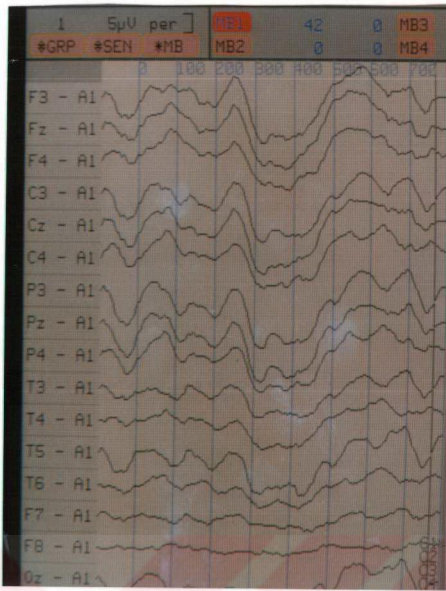
GRAFİK 5- Hastalar ve kontrollerin ortalama CNV alanları (mm²). p<0.05



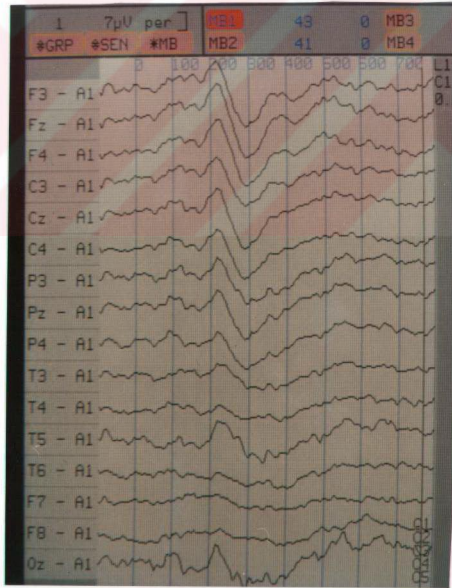
GRAFİK 6- Hastalar ve kontrollerin CNV alanlarının dağılımı (mm²). p<0.05



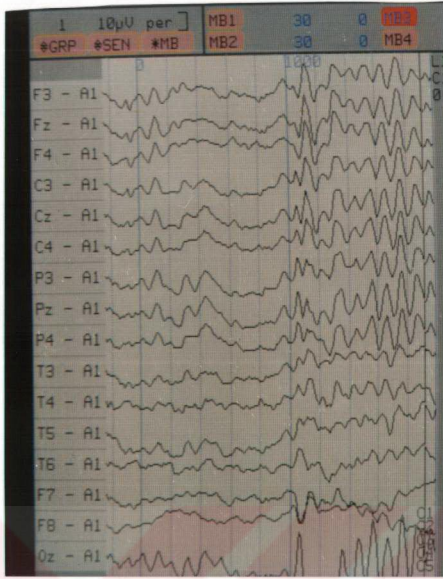
GRAFİK 7- Parsiyel epilepsili hastaların ve kontrollerin ortalama CNV amplitüdüleri (mV). $p < 0.05$



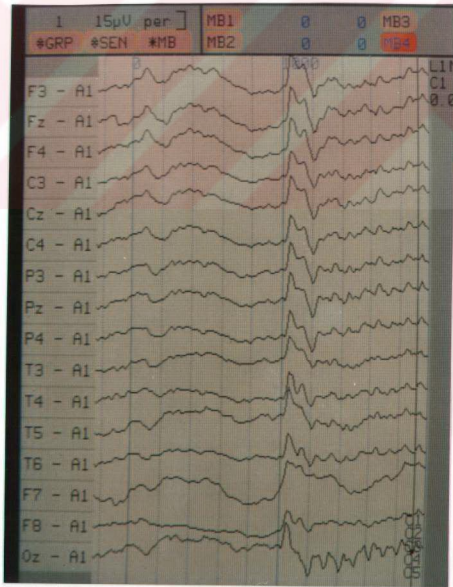
ŞEKİL 4. Epileptik bir hastaya ait P300 kayıtlaması.



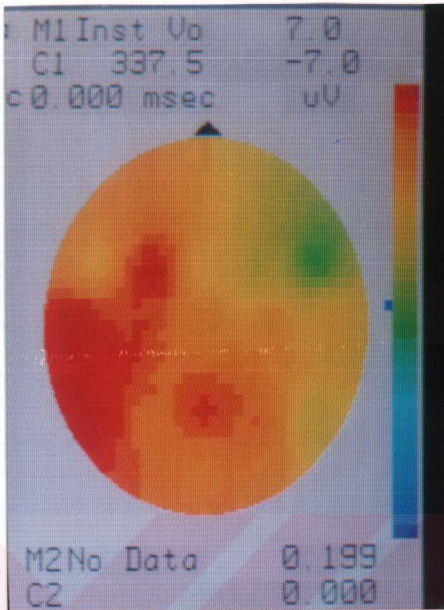
ŞEKİL5. Kontrol bireyine ait P300 kayıtlaması.



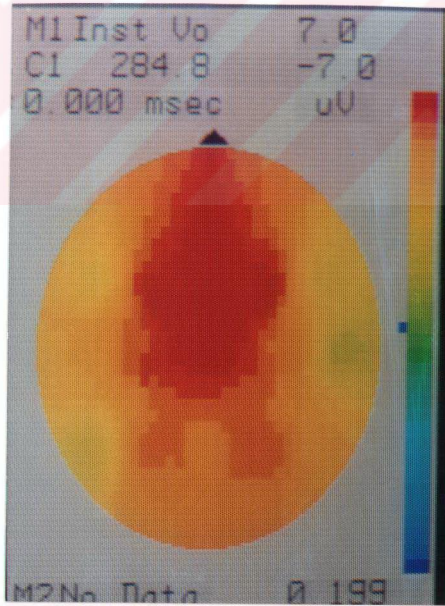
ŞEKİL 6. Epileptik bir hastaya ait CNV kayıtlaması.



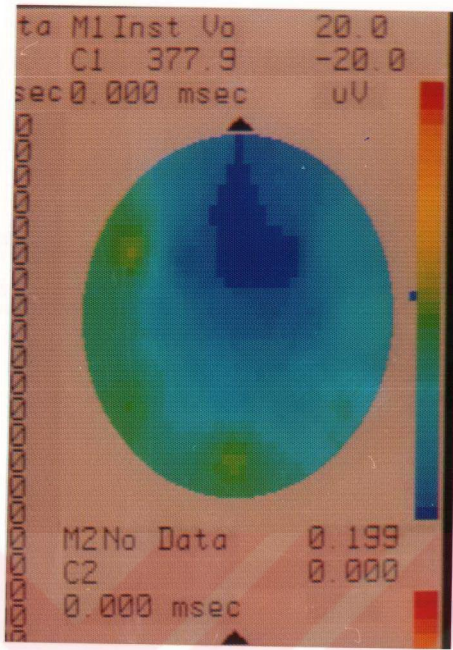
ŞEKİL7. Kontrol bireyine ait CNV kayıtlaması.



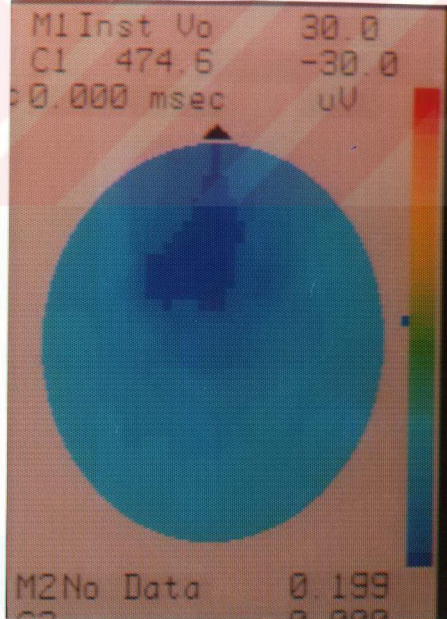
ŞEKİL 8. Epileptik bir hastaya ait P300 haritalaması.



ŞEKİL9. Kontrol bireyine ait P300 haritalaması.



ŞEKİL 10. Epileptik bir hastaya ait CNV haritalaması.



ŞEKİL 11. Kontrol bireyine ait CNV haritalaması.

V. TARTIŞMA

Epilepside bilişsel işlevlerle ilgili çalışmaların başlangıcı, 19. yüzyıla kadar dayanmaktadır. Bu yıllardaki incelemeler daha çok geçirilen nöbetlerin üzerinde odaklaşmıştır (2). Lennox'un 1942 de yayınladığı "epilepside mental bozulmanın nedeni; beyin hasarı, ilaçlar, çevresel etmenler" adlı makalesi, bilişsel işlevleri etkileyen bir çok nedene dikkati çekmiştir (2).

Onbeş , yirmi yıl öncesine dek epilepsi konusunda yayınlanan makaleler arasında, bilişsel işlevlerle ilgili olanlar çok az yer tutmaktadır. Bu işlevleri araştıran ilk çalışmalarda yalnızca klinik gözlemlerden yararlanılmıştır. 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. Son yıllarda epileptik hastaların tanı ve prognozunu belirlemede, entellektüel fonksiyonların araştırılmasının önemi anlaşıldıkça, gelişen nesnel olanaklarla, bu konuda yapılan araştırmaların sayısı da artmaktadır (43).

Epileptik hastalarda, bilişsel işlevlerin değerlendirilmesine ilişkin çalışmalarda, deneysel psikologların bilişsel fonksiyonların genel mekanizmasını değerlendirmede, kullandıkları testler kullanılmış ve uyarlanmıştır. Farklı araştırmacılar, farklı teoriler geliştirmişler ve değişik kognitif fonksiyon modelleri ortaya koymuşlardır. Bunlar için değişik araştırma yöntemleri kullanmışlardır. Bu farklı yöntem ve modeller klinik uygulamalara yansıtılmış, klinisyenler bu testleri değişik bilişsel fonksiyonları incelemek için kullanmışlar ve olasılıkla bu nedenle farklı sonuçlara ulaşmışlardır (43).

Epileptik hastalarda, bilişsel fonksiyonların, nöbet tipi, nöbet sıklığı, hastalık süresi, yapısal lezyonlar, antikonvülzan ilaçlar ve psikososyal stres gibi değişik faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir (62).

İlgili literatür incelendiğinde, epilepsiye bağlı olduğu bildirilen ilk kayıplardan biri bellek yetersizliğidir. Bu hastaların kendilerinin de en sık ifade ettiği yakınmadır (43). Nöbet tipleri arasında, bellek işlevi açısından farklılık olup olmadığı araştırılmış, jeneralize nöbeti olan hastalarla, psikomotor nöbeti olanlar karşılaştırıldığında, psikomotor nöbetleri olanlarda sözel bellekte yetersizlik saptanmıştır (43). Temporal lob epilepsisi ile santrasefalik nöbetleri olan hastaları karşılaştıran bir çalışmada da, temporal lob

epilepsili grupta bellek fonksiyonlarında yetersizlik saptanmıştır (43). Bir başka çalışmada ise bu iki çalışmadan farklı olarak, temporal nöbetleri olan hastaların bellek açısından kontrollerden farklı olmadığı, fakat primer jeneralize nöbeti olan hastalarda, bellek yetersizliği olduğu saptanmıştır. Bunun, sonuncu çalışmada farklı testler kullanılmasından kaynaklandığı, seçilen testlerin sonuçları etkilediği düşünülmektedir (43). Subiktal EEG ve bellek bozukluklarını inceleyen bir başka çalışmada ise, bilateral dalga diken kompleksi olan hastaların bellek testlerinde daha başarısız olduğu saptanmıştır (43).

Nöbetlerin başlangıç yaşının ve nöbet sıklığının bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi bilinmektedir (62). Beklenen akademik başarıya ulaşamayan epileptik çocuklarda yapılan bir çalışmada, yaşam boyu geçirilen nöbet sıklığının, bilişsel işlevlerle sıklık ilişkisi olduğu gösterilmiştir (99).

Bilişsel işlevleri etkileyen faktörlerden en önemlilerinden biri, antikonvülzan ilaçlardır. Çünkü antiepileptik sağaltıma başlandığı zaman yıllarca devam edilir, bir çok olguda da ömür boyu kullanılır. Epileptik hastalar ve bu ilaçları yazan her hekim, bu ilaçların olası yan etkilerini bilmelidir (81).

1985 de "Committee on drugs", daha çok yetişkinlerde yapılan çalışmalarını inceleyerek, antiepileptiklerin davranış ve bilişsel fonksiyonlar üzerine zararlı etkileri olabileceğini bildirmiştir (16). Bu ilaçları kullanan çocuk hekimlerini antiepileptik ilaçları kullanırken, olumlu ve olumsuz etkileri tartarak kullanmaları ve hastalarda görülebilecek davranışsal ve bilişsel işlevsel bozukluklar konusunda dikkatli olmalarını önermiştir (16). Bütün antikonvülzan ilaçların bilişsel işlevler üzerine yan etkileri olduğu, kan düzeylerinin yükselmesi ve birden fazla ilacın birlikte kullanımıyla etkilerinin arttığı düşünülmektedir (62). Bilişsel işlevler üzerinde ilaç etkileşimlerini araştırmak üzere yapılan bir çok araştırmada farklı yöntemler kullanılmıştır. Galassi ve ark (1987) 2 yıldır nöbeti olmayan ve fenitoin kullanan 10 hastayı aynı sayıda normal kontrolle, ilacı kullanırken, yarı dozda ve ilaç kesildikten bir yıl sonra nöropsikolojik testlerle karşılaştırmıştır. Tam doz ilaç alırken kontrollerle anlamlı farklılık saptanmış, yarı doza inildiğinde aradaki farkın kapandığı ancak ayrıntılı incelemelerle fark edilebilecek düzeye geldiği gözlenmiş, ilaç kesildikten bir yıl sonra da anlamlı fark bulunamamıştır (25). Aynı çalışmacıların, fenitoin ve karbamazepinin etkilerini aynı yöntemle araştırdıkları diğer araştırmalarında, tam dozda fenitoinin bilişsel işlevleri

karbamazepinden daha fazla etkilediği saptanmıştır. Yarı doza inildiğinde fenitoin ve karbamazepinin etkileri aynı oranda bulunmuş, ilaçlar kesildikten bir yıl sonra da yapılan incelemede her iki grupta da kontrollerden bir farklılık saptanmamıştır (26). Yine fenitoin ve karbamazepinin etkilerini araştıran bir çalışmada 43 hasta ilaç sağıaltımından önce ve altı ay sonra incelenmiş, her iki ilacın da, özellikle fenitoinin daha fazla olmak üzere, nöropsikolojik testleri etkilediği görülmüştür. Bu farklılık, fenitoin kan düzeylerinin daha yüksek olduğu hastalarda ve kadınlarda daha belirgin olarak saptanmıştır (81). Aldenkamp ve ark (93) 83 epileptik hastayı, ilaç kullanırken ve ilaç kesildikten sonra değerlendirmişler, ilaç yan etkisi olarak sadece bellek işlev bozukluğu saptanmış, absans nöbetleri olan çocuklarda ilaç kesildikten sonra bu bozukluğun devam ettiğini bulmuşlardır (3).

Epileptik hastalarda, bilişsel işlevlere ilişkin yapılmış tüm bu sözünü ettiğimiz çalışmalarda, bilişsel işlevler yalnızca nöropsikolojik testler kullanılarak değerlendirilmiştir. Herbirinde kullanılan nöropsikolojik testlerde farklılıklar olduğu gibi hasta sayısı ve seçilen epilepsi tipleri de farklıdır. Bu nedenle sonuçların her zaman birbiri ile uyuşmadığı düşünülmektedir. Diğer yandan, epileptik hastalarda bilişsel işlevleri, bilişsel işlevlerin elektrofizyolojik yansıtıcısı olarak bilinen "olaya bağlı potansiyeller" le de inceleme ve irdeleme çabaları vardır. Bu çabalar son 15 yıldır giderek artan bir yoğunluk kazanmıştır. Gerçekten, daha öznel görünen nöropsikolojik çalışmaların daha nesnel ve dolayısı ile daha bilimsel değerlendirmeler olduğu düşünülebilir. Bu bakış açısından yola çıkıldığında epileptik hastalarda değişik tasarımlarla yapılmış ya da yapılacak olan "olaya bağlı potansiyel incelemeleri" klinik pratikte nesnel yaklaşımlar getirebilecektir. Bu düşünce ile farklı araştırmacılar, az sayıda da olsa epileptik hastalarda değişik tasarımlarla P300 ve CNV çalışmaları yapmışlardır. P300 ü inceleyen çalışmaların bazılarında yalnızca P300 latansı değerlendirilmiş, amplitüdü incelenmemiştir, ya da sadece nöbet tiplerine göre araştırılmış, hastalık süresi, geçilen nöbet sayısı gibi değişkenler değerlendirilmeye alınmamıştır.

Triantofylla ve ark (1993) 68 epileptik hastayı, 30 normal kontrolle karşılaştırmışlar ve P300 latanslarını hastalarda daha uzun bulmuşlardır (116). Rodin ve ark (1989) çalışmasında ise nöbet tipleri ile latanslar arasında bir ilişki saptanmamıştır (92). Enoki ve ark (91) çocuklarda yaptığı bir çalışmada, P300 latansının nöbet tiplerini

etkilemediğini bildirmesine rağmen, olgu grubunda sadece iki primer jeneralize nöbeti olan çocuk bulunmasının dikkate alınması gerekmektedir, sonuç olarak Rodin ve ark destekler niteliktedir (22).

Sunulan bu çalışmada, P300 latanslarında belirgin bir farklılık saptanmamasına karşın, P300 dalgasının süresini ölçtüğümüz intermik latanslarda tüm hastalarla kontroller ve primer jeneralize epilepsili grupla kontroller arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Elektriksel olarak aktif doku dipol benzeri yayılımlar gösterir. Elektriksel alanların genel özelliği, her hangi bir yükün, her hangi bir uzaklıkla ters orantılı bir elektriksel aktivite yaratmasıdır. Eğer aktif yapı derinde lokalize ve yüzeye uzaksa, bu aksiyon potansiyeli yüzeyde daha geniş süreli olarak kaydedilir (7). Beynin beklenmeyen çevresel olaylara karşı adaptif süreçlerini ölçer (82). P300 dalgasının süresinin uzaması, bu adaptif süreçlerin bir basamağının kesintiye uğradığını düşündürmektedir. **Epileptik hastalar**, sağlıklı kontrol bireyleri ile karşılaştırıldığında, intermik latanslarında anlamlı bir uzamanın saptanması dalganın biçiminin bozulduğunu ve bir başka deyişle beyin işlemlerinde bir bozukluk olduğunu, ancak bunun P300 latansında uzamaya yol açmayacak düzeyde olduğunu düşündürebilir. Normal bireylerden farklılığı gösteren bu bulgu, bilişsel işlevlerin bir basamağında bozulma olduğu yönünde yorumlanabilir.

Sunaga ve ark (1994) da çocuklarda yaptıkları bir araştırmada primer jeneralize epilepsili hastalarla kontroller arasında fark saptamışlardır (108). Yazarlar, primer jeneralize nöbetleri olan hastalarda mezensefalik retiküler formasyon ve talamusun, epilepsinin genezisinde temel bir rol oynayabileceğini ve sistemlerdeki disfonksiyonun P300 latansında uzamaya neden olabileceğini düşünmüşlerdir. Konuya ilişkin başka çalışmalarda hippokampus, talamus ve mezensefalik retiküler formasyonun P300 ün olası jeneratörü olduğu düşünülmektedir (19,35,130). Bunun yanında, kafa derisinden kayıtlanan P300 ün, kaynağının tek bir yapı değil de, kortikal ve subkortikal yerleşimli dağınık ve yaygın yapılar olduğunu ileri süren yayınlar da vardır (19,130). Hayvan deneylerinde kullanılan talamokortikal modeller, subkortikal yapıların, özellikle talamusun jeneralize epilepsilerin genezisinde rol oynayabileceğini işaret etmektedir (38). Retiküler formasyon ve ilgili yapıların jeneralize nöbetlerin ve konvülsif aktivitenin devamına neden olabileceğini ileri süren yayınlar vardır (70,104,128). Bu bilgilerin

ışığında, mezensefalik retiküler formasyon ve talamusun P300 latansını uzatabileceği görüşü, bizim hastalarımızda intermik latanstaki uzamayı açıklayabilir.

Toplam beş nöbetten fazla geçiren hastalarda intermik latanslar araştırma grubumuzda kontrollere göre uzamış olarak bulunmuştur. Bilişsel fonksiyonları etkileyen faktörlerden biri olarak kabul edilen nöbet sıklığının, bizim epileptik grubumuzda da önemli değişken olması, literatürdeki bilgilerle uyumlu görülmüştür. Ancak, **son bir yılda nöbet geçirmeyen hastaların P300 intermik latanslarının** uzamış olarak saptanmasının nedenini açıklamak kolay değildir. İlaç etkileşimlerini nöropsikolojik testler ve nörofizyolojik incelemelerle araştırılan çalışmalar incelenirse, fenitoinin, karbamazepine göre biraz daha fazla bilişsel fonksiyonları etkilediği izlenimi elde edilmektedir (3,81). **Karbamazepin kullanan hastaların intermik latansları** kontrollerden daha uzun olarak bulunmuştur. Karbamazepin kullanan hasta grubumuzun 37, fenitoin kullanan grubun ise 6 olguyu kapsaması, iki ilaç arasındaki etkileşim farkını açıklamak için yeterli olmayabilir. **Hastalık sürelerinin** latans üzerine etkisi incelendiğinde, 5 yıldan daha uzun hastalık öyküsü olanların intermik latansları, 5 yıldan az hastalık öyküsü olanlardan daha uzun olarak bulunmuştur. Bilişsel işlevleri olumsuz etkileyen etmenlerden olan hastalık süresinin, bizim olgularımızda da dikkate değer biçimde bilişsel işlevleri etkilediği kanısına varılmıştır. Hastalık öyküsü daha uzun olan grupta P300 latanslarını daha uzun olarak saptayan, Triantafullu ve ark çalışmasıyla uyumlu bulunmuştur. Antiepileptik ilaçların doza bağlı etkileri dışında, uzun süreli kullanım nedeniyle metabolizmalarının değişebileceği bildirilmiştir (20). Uzun süreli antiepileptik kullanımının sonucu olarak birikime bağlı etkilerinin de beynin işleme hızını etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

EEG si anormal olan olgularla kontrol bireyleri karşılaştırıldığında, EEG si bozuk olan grubun intermik latanslarında uzama saptandı. Triantafyllou ve ark EEG si bozuk olan hastalarda P300 latanslarını daha uzun olarak bulmuşlardır. Aldenkamp ve ark (1992) subklinik EEG deşarjlarının kognitif testlerin hepsini olumsuz etkilediğini bildirmiştir (2). Diğer yandan da, Losiseau ve ark (1983) öznel ve nesnel nöropsikolojik testlerle bilateral interiktal bilateral spike and wave kompleksi olan hastaların bellek işlevlerinin bozulduğunu gözlemlemişlerdir(43).

Sunulan çalışmada, **karbamazepin kullanan hastaların** amplitüdüleri kontrollerle karşılaştırıldığında saçlı derinin ön bölümlerinde daha düşük bulunmuştur. **Fenitoin**

kullanan hastalar, kontrollerle karşılaştırıldığında ise saçlı derinin orta bölümlerinde amplitüdüler daha yüksek olarak bulundu. Fenitoin kullanan hastaların P300 amplitüdülerinin, kontrollerden daha yüksek olarak saptanması, antikonvülzan ilaçların bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilediği görüşüyle karşıttır. Fenitoinin etkilerini inceleyen yayınların bir kısmında, farklı görüşler öne sürülmektedir (25). Yapılan çalışmalarda, yazarların bazıları konsantrasyon, sözel bellek, kontrol ve düşünme üzerine fenitoinin olumlu etkilerini bildirmişlerdir (29,105). Fakat bu çalışmalar genellikle gönüllüler üzerinde yapılmıştır, hastalara göre ilaç kullanım süreleri daha kısadır ve ilaç metabolizmaları bu ilacı uzun süre kullanan hastalardan daha farklı olduğu düşünülmektedir (20). Bizim hastalarımızda amplitüdülerin daha yüksek olarak saptanmasında fenitoinin olumlu katkısı olabilir, ancak çalışma grubumuzda fenitoin kullanan hasta sayısının toplam 6 olgudan oluşmasının bu sonuca ulaşmamızı daha çok etkilediğini düşünmekteyiz. **Karbamazepin kullanan hastalar**, fenitoin kullananlarla karşılaştırıldığında ise saçlı derinin orta ve arka bölüm amplitüdülerinde düşme saptanmıştır. Karbamazepin kullanan hastaların, amplitüdülerinin fenitoin kullanan hastalardan daha düşük bulunması, literatürdeki fenitoinin bilişsel işlemleri daha olumsuz etkilediği konusundaki görüşlerle uyumsuz görülmektedir. Bu konudaki bir başka çalışmada da, Meador ve ark (1990) karbamazepin ve fenitoin arasında latans ve amplitüdüler açısından bir fark bulamamışlardır (62). Ayrıca sunulan çalışmada, hasta popülasyonlarının fenitoin ve karbamazepin bakımından oldukça farklı (karbamazepin kullanan 37, fenitoin kullanan 6 olgu) olması bu sonucun nedeni olarak düşünülebilir.

Karbamazepin kullanan hastalar kendi içlerinde kan düzeyleri normalin alt ve üst sınırı olmak üzere ikiye ayrıldı. Fenitoin grubundaki hasta sayısının çok az olması nedeniyle bu gruba böyle bir değerlendirme yapılmadı. Orta çizgide P300 amplitüdüleri kan düzeyi terapötik düzeyin üst sınırına yakın olan hastalarda daha düşük bulundu. Bu sonuç, bilişsel fonksiyonların, antiepileptiklerin kan düzeyleriyle doğru orantılı bozulduğu görüşüyle uyumlu görünmektedir (16). Bu bulgu kanımızca, klinisyenlere hastalarda en düşük dozla etkin sağaltımın düzenlenmesinin bilişsel işlemlenin korunması açısından ne denli önemli olduğunu nesnel olarak anımsatmaktadır.

Epileptik hastalarda, CNV incelemeleri ile ilgili yayın pek az sayıdadır. Zapoli ve ark (1969) yaptıkları bir çalışmada spontan, jeneralize ve fokal temporal epileptik aktivitenin CNV amplitüdü üzerine etkisi değerlendirilmiştir (131). Belli süredeki patolojik EEG deşarjları özellikle fokal temporal olduğunda CNV ler düşük amplitüdü olarak elde edilmiştir (131). EEG lerinde santrasefalik kökenli epileptik aktivite bulunan bir çalışmada ise 13 olgunun yalnızca 1 inde CVN elde edilmiş diğerlerinde yazdırılamamıştır (69). İdiman (1988) de yaptığı bir çalışmada, 21 fokal kortikal, 13 subkortikal epilepsili hasta ve 20 normal kontrol bireyinde CNV amplitüdülerini değerlendirmiştir. Fokal epilepsi grubunda CNV amplitüdüleri, normal kontrollerle ve subkortikal epilepsi grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçla, araştırmacılar, epilepsinin tipi açısından CNV incelemesinin klinik nörofizyolojiye katkısı bulunabileceğini bildirmişler, özellikle kortikal ve subkortikal epilepsilerin ayırtılmasında güçlük çekildiği durumlarda CNV incelemelerinin yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir (42). Nuzumlalı ve ark (1993) 52 epileptik olguyu inceledikleri çalışmalarında nöbet tipleri arasında CNV amplitüdüleri açısından fark saptamışlar, 5 yıldan uzun nöbet öyküsü olanlarda ve politerapi alan hastalarda amplitüdüde düşme gözlemlemişlerdir (72). Rocksroh ve ark (1991) da sağlıklı gönüllülerde klonazepamın terapötik dozlarda plasebo ile etkisini araştırmışlar, klonazepamın terapötik dozlarda fronto-santral CVN amplitüdülerinde düşme yaptığını saptamışlardır. Aynı çalışma grubu, CBZ nin etkisini araştırdıkları çalışmalarında santro-paryetalde amplitüdü düşmesi gözlemlemişlerdir (90). Bu iki çalışmanın sonuçlarını, farklı ilaç etkilerinin beynin farklı bölgelerini etkilediği şeklinde yorumlamışlardır.

Çalışmamızda, 4 primer jeneralize epilepsili ve 5 parsiyel epilepsili toplam 9 hastada CNV elde edilememiştir. İlgili yayınlarda santrasefalik etkilenmesi olan 13 olgunun sadece 1 inde CVN elde edildiği belirtilmiştir (69). Bizim olgularımızın yalnızca 2 sinin EEG sinde paroksizmal bozukluk saptanmıştır. Olgularımızda CNV elde edilememesinin nedeninin elektrofizyolojik nedenlerden daha çok, hastaların işleme yeterince motive olmamasına bağlamak daha uygun görünmektedir.

Beklenti, dikkat ve güdülenmeyi yansıtan amplitüdüler, hasta grupta normallere göre, nöbet tipleriyle karşılaştırıldığında ise parsiyel epilepsili grupta kontrollere göre daha düşük olarak saptandı. Yüzey negatif potansiyaller, kortikal eksitabilitenin göstergesidir,

aşırı eksitabiliteye bağlı yoğun potansiyeller epileptik atak olarak ortaya çıkarlar (7). Bu bilgi doğrultusunda, sağaltım almamış epileptiklerde, amplitüdlere yüksek olarak saptanması beklenir. Antiepileptik ilaçlarla sağaltımın, bu yavaş potansiyellerin gelişmesini etkileyerek, CNV amplitüdlere düşürmesi beklenen bir sonuçtur.

Hastaların geçirdikleri nöbet sayısı açısından CNV amplitüdlere değerlendirildiğinde, öyküsünde **5 nöbetten fazla olan hastaların** kontrol bireylerine göre amplitüdlere düşük bulundu. P300 incelemesinde de aynı grup hastalarda interpike latans farklılığı bulunması, nöbet sıklığının, bilişsel fonksiyonları etkileyen önemli kriterlerden biri olduğunu düşündürmektedir. İlaç etkileri kendi içlerinde ve kontrollerle karşılaştırıldığında önemli bir farklılık saptanmadı. Bu yönüyle ilaç etkisi olarak amplitüd düşüklüğünü vurgulayan yayınlardan farklıydı. Fakat hasta grubumuzun amplitüdlere kontrollerden düşük olmasının nedenlerinden biri antikonvülzan ilaç kullanmalarıdır. Beş yıldan uzun hastalık öyküsü olanlarda ise amplitüdlere kontrollere göre daha düşük bulundu, bu veri de P300 incelemesinde elde ettiğimiz sonuçla paraleldi.

CNV yi değerlendirmenin bir başka yöntemi olan "alan" değerlendirmeleri, ölçüm gücünün nedeniyle genellikle kullanılmaz. Bu çalışmada, CNV lerin alan ölçümleri de yapılmıştır. Hastalardan elde edilen CNV alanları, kontrollerle karşılaştırıldığında hastalardan elde edilen alanların daha küçük olduğu gözlenmiştir. Hastalık süresi 5 yıldan uzun olanlarda kontrollerle karşılaştırıldıklarında, son bir yılda nöbet geçiren hastalar kontroller ve nöbet geçirmeyenlerle karşılaştırıldığında alanlar daha küçük bulunmuştur. Nöbet tipleri ve geçirilen toplam nöbet sayısının etkisi amplitüdlere yansımışken, alanlara yansımamıştır. Bunun nedeni, alanların yalnızca Cz elektrodundan hesaplanması, amplitüdlere ise tüm elektrodlardan toplam ortalama olarak elde edilmesi yanında yöntemin gücünün ve manuel yapılması nedeniyle hata payının yüksekliği ve alan hesaplamasının bu koşulda daha az duyarlı olduğu olabileceği kanısındayız.

İncelenen hasta ve kontrollerin P300 ve CNV aktivitelerinin topoğrafik dağılımı da elde edilmiştir. CNV aktivitelerinin topoğrafik haritalanmasında, hastalar ve kontroller fark saptanmamıştır. Aktivite yoğunluğunun, P300 haritalamalarında, hastalarda lateralize, kontrollerde ise orta çizgide olduğu gözlenmiştir. Epilepsi tipi ve EEG bozukluğu ile

ilişkili olmadığı saptanmıştır. Normallerle epileptik hastalardaki farklılığın yorumu, bu çalışma sonuçlarıyla vurgulanmamıştır.

Sunulan bu çalışmada, bilişsel işlevlerin olaya bağlı endojen potansiyellerle nörofizyolojik olarak incelenmesinin, nöropsikolojik testlerden daha objektif ve kolay uygulanabilirliği klinik araştırma ve uygulamalarda yararlı olabileceğini düşündürmektedir. İlgili literatür incelendiğinde, P300 intermik latanslarının değerlendirilmeğe alınmadığı görülmektedir. Çalışmamızda P300 kayıtlamalarında, P300 latanslarında hastalar ve kontroller arasında fark saptanmamasına rağmen, P300 dalgasının süresini ölçtüğümüz intermik latanslarda anlamlı farklılıklar elde edilmiştir. Bu bulgumuza dayanarak P300 latansı ile birlikte intermik latanslarında mutlaka değerlendirmeye alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sunulan bu çalışmada, ilaç etkileşimleri incelendiğinde, literatürdeki bilgilerden kısmen farklı sonuçlara ulaşılmıştır. İlaç gruplarını oluşturan hasta sayısının farklı olmasının bu sonucu etkilediğini düşünmekteyiz. 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.

Epilepside bilişsel işlevleri inceleyen yayınlarda, anti epileptik 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 anti epileptik sağaltıma başlanmadan elektrofizyolojik testlerin uygulanmasının oldukça yararlı olacağı kanısındayız.

VI. SONUÇLAR

Epileptik hastalarda P 300 ve CNV çalışması 43 epileptik hasta ve 29 sağlıklı kontrol bireyinde yapılmış ve aşağıdaki sonuçlar alınmıştır.

1. Hastalarda ve primer jeneralize epilepsili hastalarda P300 dalgasının süresini ölçtüğümüz interpik latanslar, kontrollerden daha uzun olarak bulunmuştur. P300 interpik latansı toplam nöbet sayısı 5 ten fazla olan, son bir yılda nöbet geçirmeyen, karbamazepin kullanan ve 5 yıldan uzun hastalık öyküsü olan ve EEG leri anormal olarak değerlendirilen hastalarda kontrollerden daha uzun olarak saptanmıştır. Karbamazepin kullanan hastaların, saçlı deri ön bölüm amplitüdü kontrollerden daha düşük olarak bulunmuştur. Fenitoin kullanan hastaların ise, saçlı deri arka bölüm amplitüdü kontrollerden daha yüksek olarak elde edilmiştir. Karbamazepin düzeyleri normalin üst sınırında olan hastaların orta çizgi amplitüdü, alt sınırdaki hastalardan daha düşük olarak saptanmıştır.
2. CNV incelemesinde, 43 epileptik hastanın 9 unda CNV elde edilememiştir. Hastaların ortalama amplitüd ve alanları kontrollerden daha küçük olarak saptanmıştır.
Parsiyel epilepsili hastalarda CNV amplitüdü, kontrollerden daha düşük bulunmuştur. Son bir yılda nöbet geçiren hastaların CNV alanları, geçirmeyenlerden daha küçük, 5 yıldan uzun hastalık öyküsü, nöbet sayısı 5 ten fazla olan hastaların CNV amplitüdü kontrollerden daha düşük olarak elde edilmiştir.
3. P300 ve CNV kayıtlamalarının topoğrafik dağılımı incelendiğinde CNV haritalamalarında kontrollerle hastalar arasında fark saptanmamıştır. P300 topoğrafik incelemesinde ise hastalarda kontrollerden farklı olarak orta hat aktivitesi yerine hemisferik lateralizasyon saptanmıştır.
4. P300 kayıtlamaları değerlendirilirken latans ve amplitüdülerin yanısıra P300 dalgasının süresini ölçtüğümüz interpik latanslarında mutlaka değerlendirmeye alınması gerektiğini düşünmekteyiz.
5. İlaçların etkilerini daha sağlıklı araştırmak için fazla sayıda olguyu içeren ve politerapi de alan hastaları kapsayan çalışmaların yapılmasının uygun olacağı görüşündeyiz.

6. Bilişsel işlevlerin, nöropsikojik testlere göre daha objektif olan nörofizyolojik testlerle incelenmesinin uygulanım ve yorumlama kolaylığı nedeni ile klinik kullanımda daha yaygın olarak kullanılacağı kanısındayız.



VII. ÖZET

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Epilepsi polikliniğine kayıtlı 43 epileptik hasta ve 29 sağlıklı kontrolde P300 ve CNV incelemesi yapılmıştır. Hastaların 23 ü kadın, 20 si erkek, yaş ortalaması 27.883 ± 9.12 , yaş aralığı 15-43 idi. Kontrollerin ise 14 ü kadın, 15 l erkek, yaş ortalaması 25.103 ± 712 , yaş aralığı 15-41 idi. P300 kayıtlaması standart oddball paradigması uygulanarak yapılmıştır. CNV incelemesi ise beklentisel uyaran olarak ışık, buyruksal uyaran olarak ses kullanarak gerçekleştirilmiştir.

P300 değerlendirmesinde, P300 dalgasının süresini ölçtüğümüz intermik latanslar, hastalarda ve primer jeneralize epilepsili grupta kontrollere göre daha uzamış olarak bulunmuştur. Son bir yılda nöbet geçirmeyen, toplam 5 nöbetten fazla geçiren, hastalık süresi 5 yıldan uzun, EEG leri bozuk ve karbamazepin kullanan hastaların intermik latanslarında uzama saptanmıştır.

Orta çizgi ön bölüm amplitüdüleri karbamazepin kullanan hastalarda kontrollerden daha düşük, fenitoin kullanan hastaların orta çizgi amplitüdüleri kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. Karbamazepin kullanan hastalarda orta çizgi arka bölüm amplitüdüleri fenitoin kullananlara göre daha düşük olarak saptanmıştır. Karbamazepin kullanan hastalar, kan düzeylerine göre normalin alt ve üst sınırı olarak gruplara ayrılarak incelendiğinde ise orta amplitüdüleri kan düzeyi üst sınırdaki olan hastalarda daha düşük olarak bulunmuştur.

CNV incelemeleri değerlendirildiğinde ise, 5 primer jeneralize epilepsili, 4 parsiyel epilepsili toplam 9 hastada CNV elde edilememiştir. Hastaların ortalama amplitüdüleri kontrollerden daha düşük, CNV alanları ise daha küçük olarak bulunmuştur. Parsiyel epilepsili hastalarda ortalama amplitüdüleri kontrollerden daha düşük olarak bulunmuştur. Son bir yılda nöbet geçiren hastaların CNV alanları, nöbet geçirmeyen hastalardan daha küçük, son bir yılda nöbet öyküsü olan hastalar kontrollerle karşılaştırıldığında ise, ortalama amplitüdüleri nöbet hastalarda daha düşük olarak saptanmıştır. Geçirdikleri toplam nöbet sayısı 5 ten fazla ve hastalık öyküsü 5 yıldan uzun, EEG si normal olan epileptik hastaların ortalama amplitüdüleri kontrollere göre daha düşük olarak saptanmıştır.

P300 ve CNV kayıtlamalarının topoğrafik incelenmesinde ise CNV haritalamasında kontrollerle hastalar arasında fark saptanmazken, P300 haritalamasında hastalarda kontrollerden farklı olarak orta hat aktivitesi yerine hemisferik lateralizasyon saptanmıştır.

Bu çalışmadan elde edilen izlenimlerimize göre bilişsel fonksiyonların, nöropsikojik testlere göre daha objektif olan nörofizyolojik testlerle incelenmesinin uygulanım ve yorumlama kolaylığı nedeni ile klinik kullanımda daha yaygın olarak kullanılacağı kanısındayız.



VIII. KAYNAKLAR

- 1- Aguirre M, Broughton RJ. Complex event related potentials (P300 and CNV) and MSLT in the assesment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy - cataplexy. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1987; 67: 289-316.
- 2- Aldenkamp AP, Gutter Th, Beun AM. The effect of seizure activity and paroxysmal electroencephalografic discharges on cognition. *Acta Scandina Neurol* 1992; supp 140: 80: 111-121.
- 3- Aldenkamp AP, Alpherts WC, Blennow G et al. Withdrawal of antiepileptic medication in children - effects on cognitive function. *Neurol* 1993; 43 : 41.
- 4- Amabile G, Fattaposta F, Pozzessere G. Parkinson Disease. Electrophysiological (CNV) analysis related to pharmacological treatment. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1986; 64: 521-524.
- 5- Ashton H, Millman JE, Telford R, Thompson JW. The effect of caffeine, nitrazepam and cigarette smoking on the contingent negative variation in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1974; 37: 59- 71.
- 6- Besken E, Pothmann R, Sartory G. Contingent negative variation in childhod migraine. *Cephalalgia* 1993; 13 (1): 42-43.
- 7- Birbaumer N, Elbert T, Canavan GMA. Slow potentials of cerebral cortex and behavior. *Physiological Reviews* 1990; 70: 1-41.
- 8- Blackwood DHR, Walley LJ, Christie JE et al. Changes in auditory P3 event-elated potential in schizophrenia and depression. *Biol Psychiatry* 1987; 150: 154-160.
- 9- Borda RP: The effects of altered drive state on the contingent neagtive variation (CNV) in rhesus monkies. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1970; 29:173- 180.
- 10- Bosten F, Rousseau JC, Degossely M, Dongier M. Psychopathological correlation of the non-specific portion of visual and auditory evoked potentials and the associated contingent negative variation. *The evoked potential*; Ed. Cobb- Morocutti, Elsevier publishing company, Amsterdam, 1967:131.
- 11- Canter NL Hallett M, Growden JH. Lecithin does not affect EEG spectral analysis or P300 in Alzheimer”s disease. *Neurol* 1982; 32: 1260-1266.

- 12- Chayo- Dichy R, Ostrosky-Solis F, Meneses S et al. The late event related potentials CVN and PINV in normal and dyslexic subjects. *Int J Neurosci* 1990; 54:347-357.
- 13- Chiarini RJ: Slow potential changes from cat cortex and classical aversive conditioning. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1969; 26: 399- 406.
- 14- Chouinard G, Annable L, Dubrovsky B and Dongier M. Postimperative negative variation (PINV) in ambulatory schizophrenic patients. *Comprehensive Psychiatry* 1975 ; 16: 5 ; 457-460.
- 15- Cohen SN, Syndulko K, Rever B et al . Visual evoked potentials and long latency event-related potentials in chronic renal failure. *Neurology* 1983; 33: 1219-1222.
- 16- Committee on Drugs. Behavioral and cognitive effects of anticonvulsant therapy. *Pediatrics* 1995; Vol 96: 3: 538- 540.
- 17- Creutzfeld O, Houchin C. Cortical DC potentials and neuronal activity. *Handbook of EEG and clinical neurophysiology*, ed. ch. Remond A, vol 2, Elsevier scientific publishing company, Amsterdam, 1974: 20-24.
- 18- Çakmur R, İdman F, Yener GG et al . Brain mapping of P300 activity in Alzheimer and Parkinson's diseases. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1995; 97:4:205.
- 19- Desmedt JE, Debecker J. Wave form and neural mechanism of the decision P 350 elicited without pre- stimulus CNV of readiness potential in random sequences of near-threshold auditory clicks and finger stimuli. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1979; 47: 648-670.
- 20- Dodrill CB. Neuropsychology of epilepsy (chap 11). In : Filskov SB, Boll JJ, eds. *Handbook of clinical neuropsychology* . New York: Wiley, 1981: 366-395.
- 21- Dongier M. Clinical applications of the CNV a review. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1973; supp 33: 309-324.
- 22- Enoki H, Ohtsuka Y, Yamatogi et al. P300 in epileptic children: cognitive effects of antiepileptic drugs. *Jpn J Psychiatry. Neurol* 1991; 45: 430-432.
- 23- Friedman D, Hakerem G, Sutton S, Fleiss JL: Effect of stimulus uncertainty on the pupillary dilation response and vertex evoked potential. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1973; 34: 475- 484.

- 24- Gaillard AWK: The effects of warning- signal modality on the contingent negative variation (CNV). *Biological Psychology* 1976; 4: 139- 154.
- 25- Gallassi R, Morreale A, Lorusso S et al. Cognitive effects of phenytoin during monotherapy and after withdrawal. *Acta Neurol Scand*; 1987; 75: 258-261.
- 26- Galassi R, Morreale A, Lorusso S et al. Carbamazepine and phenytoin comparison of cognitive effects in epileptic patients. During monotherapy and withdrawal. *Arch Neurol* 1988; 45: 892-894.
- 27- Gil R, zai L, Neau JP et al. Event-related auditory evoked potentials and multiple sclerosis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1993; 88: 182-7.
- 28- Gobel H, Krapat S, Ensik FB, Soyka D. Comparison of contingent negative variation between migraine interval and migraine attack before and after treatment with sumatriptan. *Headache* 1993; 33(10): 570-572.
- 29- Goldberg JB, Kurland AA. Dilantin treatment of hospitalized cultural -familial retardates. *J Nerv Ment Dis* 1970; 2: 133-137.
- 29- Goodin DS, Squires KC, Star A.: Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain* 1978b; 101: 635-648.
- 30- Goodin DS, Starr a, Chippendale T, Squires KC. Sequential changes in the P3 component of the auditory evoked potential in confusional states and dementing illnesses. *Neurology* 1983; 33: 1215-1218.
- 31- Goodin DS, aminoff MJ, Chernoff DN, Hollander H: Long latency event- related potentials in patients infected with human immunodeficiency virus. *Ann Neurol* 1990; 27:414.
- 33- Goodin DS. Event-related (endogenous) potentials . *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, Aminoff MJ (ed), Churchill Livingstone, New York 1992; 627-642.
- 34- Grunwald T, Elger CE, Lehnertz K, Van Roost D, Heinze HJ. Alterations of intrahippocampal cognitive potentials in temporal lobe epilepsy. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1995; 95: 53-62.
- 35- Halgren E, Squires NK, Wilson CL et al. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation by infrequent events. *Science* 1980; 2: 10: 803-805.

- 36- Hansch EC, syndulko K, Cohen SN et al. Cognition in Parkinson disease.: An event- related potential perspective . Ann Neurol 1982; 11: 599-607.
- 37- Hillyard SA, Galanbos R: Effects of stimulus and responce contingencies on a surface negative slow potentila shift in man. Electroenceph Clin Neurophysiol 1967; 22: 297- 305.
- 38- Hori M, Ito T, Shimizu M. Thalamic generalized seizure induced by tungstic acid gel in cats and its suppression by anticovulsants. Jpn J Pharmacol 1981; 771-779.
- 39- Irwin DA, Knott JR, Mc Adam DW, Rebert CJ. Motivational determinants of the CNV. Electroenceph Clin Neurophysiol 1966; 21: 538- 543.
- 40- İdiman F. Normalde ve santral sinir sistemi hastalıklarında "contingent negative variation". Doçentlik tezi 1980.
- 41- İdiman F, Okyay Y. (1987). Post imperative Negative Variation in psychiatric disorders. In advances in Biological Psychiatry Edited by: J Mendlewisz, HM van Praag. vol.16,pp191-198, Karger Basel.
- 42- İdiman F. Fokal kortikal ve subkortikal epilepsilerde beyin DC- yavaş potansiyellerinin incelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1988; 3:2; 66-87.
- 43- Jolanta Ossetin. 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.
- 44- Klorman R, Bertsen E: Effects of warning-signal duration on the early and late components of the contingent negative variation . Biological Psychology 1975; 3: 263- 275.
- 45- Knight RT. Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. Electroenceph Clin Neurophysiol 1984; 59: 9-20.
- 46- Kofler B, Erhart C, Erhart P. et al .Die Brauchbarkeit der eneigniskorrelierten Neaktivita zum Nachweis therapeutischer Wikungen von Nootropika am Beispiel von Cerebrolysin EEG EMG Verwandte Geb 1990; 2:145-149.
- 47- Köse S. Konversiyon bozuklarında olaya bağlı işitşel uyarılmış potansiyeller (P300) : Depresyon ve anksiyete ile ilişkileri. Uzmanlık tezi.

- 48- Kuda K: The effect of diazepam, chlorpomazine and amobarbital on the contingent negative variation. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* 1977; 31:1-77.
- 49- Kutas M, Hillyard SA. Event-related potentials and psychopathology in *Psychiatry* Wilner PJ (ed), JB. Lippincott Company, Philadelphia 1990; vol 3, chapter 62: 1-17
- 50- Lamarch M, Louvel J, Buser P et al. Intracerebral recordings of slow potentials in a contingent negative variation paradigm: an exploration in epileptic patients. *Electroenceph Clin* 1995; 95: 268-276.
- 51- Loiseau P, Strube E, Broustet D et al. Learning impairment in epileptic patients. *Epilepsia* 1983; 24 (2): 183-192.
- 52- Loveless NE. The contingent negative variation related to preparatory set in a reaction time situation with variable foreperiod. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1973; 35: 369-374.
- 53- Loveless NE, Sanford AJ: Effects of age on the contingent negative variation and preparatory set in a reaction-time task. *J. Gerontol* 1974; 29: 52- 63.
- 54- Loveless NE, Sanford AJ: Slow potential correlates of preparatory set. *Biological Psychology* 1974; 1: 303.
- 55- Loveless NE, Sanford AJ: The impact of warning signal intensity on reaction time and components of the contingent negative variation. *Biological Psychology* 1975; 2: 217-226.
- 56- Low MD, Mc Sherry JW: Further observations of psychological factors involved in CNV genesis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1968; 25:203- 207.
- 57- Low MD: Event- related potentials and the electroencephalogram in patients with proven brain lesions. *Cognitive components in cerebral event-related potentials and selective attention*, prog. clin. Neurophysiol, vol 6, ed.Desmed JE Karger, Basel, 1979, p:258.
- 58- Mc Adam DW, Knott JR, Rebert CS: Cortical slow potential changes in man related to interstimulus interval and to pretrial prediction of interstimulus interval: *Psychophysiology* 1969; 5: 349-1965.

- 59- Mc Callum WC: The CNV as a cortical sign of attention in man. *Attention in Neurophysiology*, ed. Evans CR and Mulpollard TP, Butterworths, London, 1969,p:40-63.
- 60- Mc Callum WC, Cummins B. The effects of brain lesions on the contingent negative variation in surgical patients. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1973; 35 :449-456.
- 61- Mc Callum WC: Cognitive aspects of slow potential changes. Cognitive components in cerebral event-related potentials and selective attention. *Prog. Clin. Neurophysiol* Vol6, ed Desmendt JE; Karger, Basel, 1979, p:151- 171.
- 62- Meador KJ, Lorin DW, Huh K et al. Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurol* 1990; 40; 391-394.
- 63- Meador KJ, Loring DW, Allen ME et al. Comparative effects of carbamazepine and phenytoin in healthy adults. *Neurology* 1991; 41: 1537-1540.
- 64- Merrin EL, Floyd TC. P 300 responses to novel auditory stimuli in hospitalized schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 527-542.
- 65- Michalewski HJ, Thompson LW, Smith DBD, et al. Age difference in the CNV; Reduced frontal activity in the elderly . *J Gerontol*1980; 35: 542-549.
- 66- Milstein W, Small JG: CNV studies of motivation and frustration. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 33:249-1972.
- 67- Nakuramara M, Fukui Y, Kadobayash I, Kato N. The effect of motor-response - deprivation on contingent negative variation (CNV), II: Information of the warning stimulus. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* 1976; 30: 1-11.
- 68- Nakuramara M, Fukui Y, Kadobayash I, Kato N. A comparison of the CNV in young and old subjects: Its relation to memory and personality. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1979; 46: 337- 344.
- 69- Narikshuili s and Kadjara D. Cortical inhibition of thalamic relay nuclei. *Progresse in brain research vol 22, Elsevier publishing company . Amsterdam 1968; 340-354.*
- 70- Neshige R, Lüders H. Identification of a negative bitemporal component (P 300) of the event- related potentials demonstrated by noncephalic recording. *Neurology* 1988; 38: 1803-1805.

- 71- Nuzumlalı D, Yaltkaya K, Oğuz Y, Özkaynak S. Parkinson hastalığında olaya bağlı potansiyeller. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1990;9 (3-4):13-19.13
- 72- Nuzumlalı D, Yaltkaya K, Özkaynak S. Epilepside Bilişim; Multi modal olaya bağlı potansiyel çalışması. Düşünen Adam; 1993; 6 (3): 45-49.
- 73- Okada YC, Kaufman L. The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroenceph Clin Neurophysio* 1983;55 :417-426.
- 74- Oken BS. Endogenous event- related potentials. Edit by, Chiappa KH. *Evoked Potentials in Clinical Medicine* New York, Raven Press,1990; 563-584.
- 75- Onorfrj M, Curatola L, Malatesta G et al. Delayed P3 event-related (ERP) in thalamic hemorrhage. *Electroenceph Clin Neurophysio* 1992; 83: 52-62.
- 76- Pfefferbaum A, Ford JM; Roth WT, Hopkins WF, Kopell BS: Event-related potential changes in healthy aged females. *Electroenceph Clin Neurophysiol*1979; 46:81-86.
- 77- Pfeferbaum A, Ford JM, Wenegrat BG et al. clinical application of the P3 component of event-related potentials. II Dementia, depression and schizophrenia. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1984; 59:104-124.
- 78- Polich J, Ehlers CI, Otis C, Mandell AJ, Bloom FE. P300 latency reflects the degree of the cognitive decline in dementing illness. *Electroenceph Clin Neurophysio* 1986; 63: 138-144.
- 79- Pritchard WS . Pscychophysiology of P300. *Psychological Bulletin* 1981; 89:506-540.
- 80- Puce A, Kalrins RM, Berkovic SF et al. Limbic P3 potentials, seizure localization and surgical pathology in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1989b; 26: 377-385.
- 81- Pullianen V, Jokelainen M. Effects of phenytoin and carbamazepine on cognitive function in newly diagnosed epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 81-86.
- 82- Reagan D. Exogenous and endogenous evoked potentials. Edit by Reagan D. *Human Brain Electrophysiology*. New York, Elsevier, 1989; 195.
- 83- Reagan D. The late positive complex and N2 : Squence of processing. Edit by Reagan D. *Human Brain Electrophysiology*. New York, Elsevier, 1989; 237.

- 84- Reagan D. The late positive complex and N2 : Sequence of processing. Edit by Reagan D. Human Brain Electrophysiology. New York, Elsevier, 1989; 244.
- 85- Rebert CS, Knott JR: The vertex non-specific evoked potential and latency of contingent negative variation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1970; 28: 561-565.
- 86- Rebert CS. The effect of reaction time feedback on reaction time and contingent negative variation. *Psychophysiology* 1972; 9: 334-339.
- 87- Rizzo PA, Albani GF, Spadaro M et al. Brain slow potentials (CNV), prolactin and schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1983; 18: 175-334.
- 88- Rockstroh B, Elbert T, Lutzenberger W, Birbaumer .The effects of slow cortical potentials on response speed. *Psychophysiology* 1982; 19: 211-217.
- 89- Rockstroh B, Elbert T, Lutzenberger W et al. Effect of the anticonvulsant carbamazepin on event-related brain potentials in man. In C. Barber and T. Blum (Eds), *Evoked potentials III*. Butterworth, London. 1987: 361-369.
- 90- 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.
- 91- Rockstroh B, Müller M, Wagner M et al. "Probing " the nature of the CNV . *Electroencephal and Clinical Neurophysiol* 1993; 87; 235-241.
- 92- Rodin E, Khabbazen Z, Twitty G et al. The cognitive evoked potentials in epilepsy patients. *Clin Electroencephal* 1989; 20: 176-182.
- 93- Rohrbaugh JW, Syndulko K, Lindsley DB: Brain wave components of the contingent negative variation in humans. *Science* 1975; 191: 1055-1057.
- 94- Rosenberg C, Nudleman K, Starr A . cognitive evoked potentials (P300) in early Huntingtons"s disease. *Arch Neurol* 1985; 42: 984-987.
- 95- Rugg MD, Cowan CP, Nagy ME et al. Event related potentials from closed head injury patients in an auditory " Oddball" task: evidence of dysfunction in stimulus categorisation. *Journal Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1988; 51: 691-698.
- 96- Rugg MD, Cowen CP, Nagy ME et al. CNV abnormalities following closed head injury. *Brain* 1989; 112: 489-506.

- 97- Schoenen J, Timsit Berthier M. Contingent negative variation: methods and potential interest in headache. *Cephalalgia* 1993; 13 (1): 28-32.
- 98- Shagas C. Evoked brain potentials in psychiatry. Planum Press. New York, 1972: 49.
- 99- Siedenberg M, Beck N, Geisser M et al. Academic achievement of children with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27: 753-759.
- 100- Simpson R, Vaughan HG and Ritter W: The scalp topography of potentials in auditory and visual go/no go tasks. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1977; 43: 864-875.
- 101- Small JG, Small IF: CNV correlations with psychiatric diagnosis. *Archs. Gen Psychiat* 1975; 25: 550-554.
- 102- Smith DBD. Some interrelations between the contingent negative variation and evoked potential. *Psychophysiology* 1976; 13: 399-404.
- 103- Smith ME, Stapleton JM, Halgren E (1986): Human medial temporal lobe potentials evoked in memory and language tasks. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1986; 63: 145-159.
- 104- Smith ME, Halgren E, Sokolic M et al. The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 76: 235-248.
- 105- Smith WL, Lowrey JB. Effects of diphenylhydantoin on mental abilities in the elderly. *J Am Ger Soc* 1975; 23: 207-211.
- 106- Stapleton JM, Halgren E, Morena Ka. Endogenous potentials after anterior temporal lobectomy. *Neuropsychologia* 1987; 25: 549-557.
- 107- Sumitsuji N: BSP in emotional expression. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1975; 15: 399.
- 108- Sunaga Y, Hikima A, Otsuka T. P300 event-related potentials in epileptic children. *Clin Electroenceph* 1994; 25: 13-17.
- 109- Syndylko K, Hansch EC, Cohen SN et al. Long-latency event-related potentials in normal aging and dementia. In: *Clinical Application of Evoked Potentials in Neurology*,

edited by J Courijon, Mauguiere F and Revol M, pp 279-285 1982b. Raven Press, New York.

110- Tecce JJ. Contingent negative variation and individual differences. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 24: 1- 16.

111- Tecce JS: Contingent negative variation (CNV) and psychological processes in man . *Psychological Bulletin* 1972; 77: 73- 108.

112- Tecce JJ, Colle JO, Savignano- Bowman J: Clorpromazine effects on brain activity (Contingent negative variation) and reaction time in normal women. *Psychopharmacologia* 1975; 43: 293-297.

113- Tecce JJ, Savignano- Bowman J, Meinbress D: and distraction- arousal hypothesis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1976; 41: 277- 286.

114- Tecce JJ. contingent negative variation. *Electroencephalography*, Ed. Ernst Niedermeyer F, Lopes de Silva, Urban and Schwarzenberg, Baltimore- München 1982 p; 543- 562.

115- Timsit-Berthier M, DelaunayJ, Konickx N et al. Slow potential changes in psychiatry. I. Contingent negative variation. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1973; 35: 335-361.

116- Triantofyllou NI, Zalonis I, Kokotis P et al. Cognition in epilepsy: A multichannel event related (P 300) study. *Acta Neurol Scand* 1992; 86 : 462-65.

117- Tsherkassova VI, Zimkina AM, zolatarev FY. et al . Neurophysiological mechanism of CNS potentialities in functional state disturbances. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1977; 43: 458.

118- Vesco KK, Bone RC, Ryan RC et al. P300 in young and elderly: subjects auditory frequency and intensity effects. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1986; 64:199-210.

119- Walter WG, Cooper R; Aldridge VJ, Mc Callum WC and Winter A: Contingent negative variation an electronic sign of sensorimotor association and expentancy in the human brain. *Nature* 1964; 203: 380.

120- Walter WG, Cooper R, Mc Callum WC, Cohen J: The origin and significance of the contingent negative variation or ' Expentancy Wave'. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 18: 720-1965.

- 121- Walter WG. Effects on anterior brain responses of an expected association between stimuli. *J. Psychosomatic Res.* 1965; 9: 45 .
- 122- Walter WG: The contingent negative variation : an electrocortical sign of significant association in the human brain *Science* 1964; 146: 434.
- 123- Waszak M, ObristWD. Relations of slow potential changes to response speed and motivation in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1969; 27:113-120.
- 124- Watanebe, Minaro T, Matsuda T et al. P300 in sphenoidal recordings and depth recordings in temporal lobe epilepsy. *Jpn J Psychiat Neurol* 1980; 42: 635-637.
- 125- Weerts TC, Lang PJ: The effects of eye fixation and stimulus and response location on the contingent negative variation (CNV). *Biological Psychology*1973; 1: 1 - 19.
- 126- Weinberg H, Michalewshitt H, Koopman R. The influence of disriminations on the form of the contingent negative variation. *Neuropsychologia*1976; 14: 87- 95.
- 127- Wilkinson RT, spence MT. Determinants of the post-stimulus resolution of the contingentnegative variation (CNV). *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1973;35 :503-509.
- 128- Wood CC, Allison T, Goff WR. On the neural origin of P300 in man. *Prog Brain Res* 1980; 54: 54-56.
- 129- Yaltkaya K, Nuzumlalı D. Olaya ilişkin endojrn potansiyeller . Ege universştesi Basımevi, Bornova -İzmir. Klinik Nörofizyoloji EEG- EMG Derneği Yayınları 1994; 2:1-35.
- 130- Yingling CD, Hosobuchi Y. A subcortical correlate of P300 in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1984; 59: 72-76.
- 131- 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.
- 132- Zappoli R, Papinim, Bervenuti P and Pasunelli A: Contingent negative variation (CNV) in patients with known frontal lobe lesions . *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1975; 39: 216-217.

133- Zappoli R, Versari A, Arnetoli G et al. Cognitive event- related potentials and reaction time in presenile subjects with initial mild cognitive decline or probable Alzheimer -type dementia. *Italian J Neurol Science* 1990;11:113-130.

134- Zappoli R, Versari A, Arnetoli G et al .Topographic CNV activity mapping, presenile mild primary cognitive decline and Alzheimer type dementia . *Neurophysiol Clin* 1991; 21: 473-483.



IX. VERİLER

Hasta	cins	yaş	Nöbet tipi	ilaç	p3lat	iplat	Ortp3 amp	ort cnv amp	cnv alan
AA	K	30	PJE	CBZ	334	161.72	1.94	-0.57	0
FY	K	21	PJE	Fenitoin	323.4	246.2	3.17	-12.06	150
EK	E	31	PJE	CBZ	376.2	506.2	2.33	-7.52	147
ÖU	E	19	PJE	CBZ	298.8	221.4	0.82	-2.59	126
TA	E	15	PJE	CBZ	312.9	126.56	4.8	-8.39	238
TÜ	K	31	PJE	Fenitoin	312.9	225	2.18	-21.12	17
YF	E	39	PJE	CBZ	309.4	383.2	0.62	-11.97	203
GK	E	18	PE	CBZ	288.3	225	2.26	-28.38	218
SS	K	38	PJE	CBZ	274.2	112.5	3.61	-18.7	131
BG	K	27	PJE	CBZ	295.3	246	1.11	-4.1	59
IH	E	35	PJE	CBZ	362.1	98.44	-2.43	-1.08	0
AÖ	K	40	PE	Fenitoin	383.2	253.2	-1.59	-11.09	368
VE	E	15	PJE	CBZ	309.4	137.3	-1.95	-32.47	210
TK	K	40	PE	Fenitoin	312.9	221.4	4.54	-3.37	166
PE	K	34	PE	CBZ	305.9	172.26	4.53	0	0
ŞT	K	42	PE	CBZ	348	228.6	1.25	-5.53	252
ÖÇ	K	17	PJE	CBZ	305.9	341	5.87	-16.7	235
GK	E	34	PE	CBZ	295.3	186.32	1.16	-14.06	201
EF	E	30	PJE	CBZ	302.3	218	3.55	-1.74	15
SB	K	36	PE	CBZ	348	270.8	2.5	-9.08	97
MA	K	18	PE	CBZ	330.5	225	0.22	0	0
GG	K	19	PJE	CBZ	267.2	327	-0.05	-15.12	199
ÇU	K	18	PJE	CBZ	372.7	147.66	4	-2.2	182
ME	E	29	PJE	CBZ	341	218	1.9	-3.46	27
UI	E	19	PJE	CBZ	260.2	101.94	1.89	-2.71	75
ES	K	29	PE	CBZ	284.8	232	-0.29	0	0
FG	K	20	PE	CBZ	305.9	200.4	3.09	-9.53	188
MD	K	31	PJE	CBZ	327	239	3.03	-5.52	183
MN	E	43	PJE	CBZ	348	214.4	1.63	0	0
FK	E	18	PJE	CBZ	344.5	242.6	0.12	-22.89	281
EO	K	23	PE	CBZ	348	221.4	2.36	-8.97	42
AY	K	15	PE	CBZ	295.3	179.3	6.05	-6.61	15
FÇ	K	32	PJE	CBZ	334	116.02	1.85	-6.38	19
HK	E	16	PE	CBZ	348	327	2.49	-2.31	69
FÖ	E	19	PJE	CBZ	270.7	305.8	0.53	-9.34	120
BC	K	21	PJE	CBZ	316.4	274.2	0.19	0	0
MA	K	25	PE	CBZ	344.5	284.8	2.24	-8.41	98
İO	E	35	PJE	Fenitoin	112.5	670.4	4.72	1.29	170
EG	E	42	PJE	CBZ	305.9	416.6	2.17	-10.65	180
MÖ	E	40	PJE	CBZ	298.8	274.2	-0.5	-2.98	82
AÇ	E	29	PE	Fenitoin	277.7	182.8	2.14	0	0
GK	K	43	PE	CBZ	312.9	274.2	2.33	-2.62	117
BP	E	23	PE	CBZ	309.4	200.4	3.59	-2.62	0

Kontrol	Cinsiyet	Yaş	P3 lat	P3 iplat	O P3 amp	OCNVamp	Cnv Alan
K	K	29	334	144.14	1.65	-13.18	106
K	K	27	362.1	204	4.03	-12.89	180
K	E	19	316.4	200.4	1	-7.18	175
K	E	24	348	196.86	-0.45	-26.46	90
K	E	18	348	126.56	1.45	-9.36	158
K	E	19	337	221.4	2.03	-4.96	154
K	E	17	305.9	214.4	3.33	-3.88	182
K	E	15	295.3	211	6.71	-6.85	253
K	E	38	355.1	207.4	1.14	-6.57	231
K	K	21	298.8	182.8	2.63	-5.28	146
K	E	27	284.8	116	13.37	-4.95	120
K	K	24	305.9	221.4	1.63	-7	172
K	K	19	316.4	390.2	5.55	-12.16	90
K	E	29	305.9	189.84	5.01	-5.41	103
K	E	27	344.5	98.44	2.37	-11.4	90
K	E	25	291.8	256.6	0.65	-9.81	221
K	K	34	337.5	182.82	3.64	-5.84	207
K	K	32	351.6	235.6	2.86	-5.47	215
K	K	25	274.2	105.58	2.4	-5.91	110
K	E	18	323.4	204	2.5	-18.45	35
K	K	41	319.9	161.7	-0.34	-6.02	122
K	E	35	341	214.4	2.21	-4.93	155
K	E	34	319.9	200.4	0.68	-15.44	130
K	E	32	309.4	242.6	2.83	-13.98	145
K	K	26	288.3	189.84	3.6	-12.4	276
K	K	21	362.1	200.4	2.94	-14.22	80
K	K	20	298.8	256.6	2.42	-16.56	196
K	K	16	298.8	207.4	3.66	-17.46	253
K	K	16	323.4	253.2	1.18	-3.38	160