

Epilepsili Hastalarda İşitsel Olaya Bağlı Potansiyeller (P300) ile Nöbet Tipi, Nöbet Sıklığı, Hastalık ve Tedavi Süreleri, Kullanılan Antiepileptik İlaç ve EEG Bulguları Arasındaki İlişki

Correlations between Auditory Event-Related Potentials (P300) and the Type and Frequency of Seizures, Duration of the Disease and Therapy, Anticonvulsant Drugs, and EEG Findings in Epilepsy Patients

Gonca Oğuz KUŞÇUOĞLU, Aytül MUTLU, Özlem ÇOKAR, Feriha ÖZER

Epilepsi 2003;9(3):133-143

Amaç: Bu çalışmada epilepsili hastalarda işitsel olaya bağlı potansiyeller (P300) ile nöbet tipi, nöbet sıklığı, hastalık ve tedavi süreleri, kullanılan antiepileptik ilaç ve EEG bulguları arasındaki ilişkiler araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya epilepsili 45 hasta (29 kadın, 16 erkek; ort. yaş 27.4; dağılım 16-57) ve 15 sağlıklı gönüllü (10 kadın, 5 erkek; ort. yaş 28.3; dağılım 20-36) alındı. Hastalar nöbet tipi, kullanılan antiepileptik ilaç, nöbet sıklığı, EEG bulguları, tedavi süresi ve hastalık süresine göre gruplara ayrıldı. Hasta ve kontrol gruplarında P300 kayıtlaması ve standardize Mini Mental Test (SMMT) uygulandı.

Bulgular: P300 latansı epilepsili grupta, kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun, SMMT skorları ise düşük bulundu. Politerapi alan, sık nöbet geçiren ve EEG'sinde fokal anormallik (veya epileptiform deşarj) saptanan hastalarda P300 latansının anlamlı derecede uzadığı görüldü.

Sonuç: Epilepsi hastalarında politerapinin, EEG'de saptanan fokal anormalliklerin (veya epileptiform deşarj), sık nöbet geçirmenin P300 latansında uzama yaptığı ve kognisyonu etkileyebileceği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Kognisyon; epilepsi/ilâç tedavisi; epilepsi, jeneralize; epilepsi, parsiyel; olayla ilişkili potansiyeller, P300; uyarılmış potansiyeller, işitsel; bellek.

Objectives: We investigated correlations between auditory event-related potentials (P300) and the type and frequency of seizures, duration of the disease and therapy, anticonvulsant drugs, and EEG findings in epilepsy patients.

Patients and Methods: The study included 45 epilepsy patients (29 females, 16 males, mean age 27.4 years; range 16 to 57 years) and 15 healthy controls (10 females, 5 males, mean age 28.3 years; range 20 to 36 years). The patients were classified according to the type and frequency of seizures, antiepileptic drugs, EEG findings, and the duration of the disease and therapy. Both groups underwent P300 recordings and a standardized Mini Mental Test (SMMT).

Results: Compared to the controls, P300 latencies were significantly prolonged and SMMT scores were lower in epilepsy patients. Prolonged P300 latencies were significantly correlated with the number of antiepileptic drugs, the frequency of seizures, and the presence of a focal epileptogenic focus.

Conclusion: Our data suggest that polytherapy, EEG abnormalities, and a high frequency of seizures may be associated with a prolonged P300 latency and impaired cognitive functions.

Key Words: Cognition; epilepsy/drug therapy; epilepsy, generalized; epilepsies, partial; event-related potentials, P300; evoked potentials, auditory; memory.

Dergiye geliş tarihi: 25 Temmuz 2003 Düzeltme isteği: 21 Eylül 2003 Yayın için kabul tarihi: 03 Ekim 2003

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği.

İletişim adresi: Dr. Gonca Oğuz Kuşçuoğlu, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, 34300 Haseki, İstanbul.
Tel: 0212 - 529 44 00 / 1452 Faks: 0212 - 589 62 29 e-posta: ffozer@yahoo.com

Epilepsi ile kognitif fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki uzun zamandır araştırılmaktadır. Epilepsili hastalarda değişik tipte mental işlev bozukluklarının görülmesi, bu kişilerin takip ve tedavilerini büyük ölçüde etkilemektedir.^[1] Epilepsili hastalarda nöropsikolojik performansı, yapısal beyin hasarı, nöbet tipi, nöbetin başladığı yaş, nöbet süresi, sıklığı, şiddeti, toplam nöbet sayısı, nöbet odağının yeri, kullanılan antiepileptik ilaç ve EEG ile ortaya konan bulgular etkileyebilmektedir.^[2-4]

Olaya ilişkin endojen potansiyeller (OİEP), uyarana ve spesifik olaylara yanıt olarak beyin yapılarından kaynaklanan, kognisyon ile ilişkili olduğu düşünülen, çok küçük voltajlı potansiyellerdir.^[5] Bu potansiyellerden P300 iki değişik uyarının ayırt edilmesiyle ilişkilidir. İlk olarak Sutton ve ark. tarafından 1965'de tanımlanmıştır. P300 dalgasının kesin olarak hangi yapılardan kaynaklandığı ortaya konamamış,^[6] bu yapıların diensefalon,^[7] medial temporal lob yapıları,^[8,9] çeşitli neokortikal alanlar,^[10,11] hipokampus^[8,12] olabileceği öne sürülmüştür.

P300, kognitif fonksiyonların objektif bir ölçüsü olarak kullanılmaktadır. P300 anormallikleri (latans uzaması, amplitüt düşüşü) kognitif fonksiyon bozulmasının bir kanıtı olmaktadır.^[13] P300 çeşitli hastalık gruplarının kognitif değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Goodin ve ark.^[14] demanslı hastaların %80'inde P300 latansını uzamış bulmuşlardır. Parkinson, Huntington, ilerleyici supranükleer felç gibi subkortikal demans tablosu ile seyreden hastalıklarda P300 latansında uzama, amplitüdünde düşme saptanmıştır.^[15-17] Şizofrenide de P300 latansında uzama, amplitüdünde düşme saptanmıştır.^[18] Multipl sklerozda P300 latansındaki uzama ile hastalığın süresi ve oluşturduğu bozukluk derecesi arasında anlamlı derecede ilişki bulunmuştur.^[19]

Bu çalışmada epilepsili hastalarda P300'ün nöbet tipi, hastalık süresi, nöbet sıklığı, EEG bulguları ve kullanılan antiepileptik ilaçlarla olan ilişkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Epilepsi Polikliniği'nde izlenen epilepsili 45 has-

ta (29 kadın, 16 erkek; ort. yaş 27.4; dağılım 16-57) ve 15 sağlıklı kontrol (10 kadın, 5 erkek; ort. yaş 28.3; dağılım 20-36) çalışmaya alındı. Epilepsili hasta grubunda önemli kafa travması, doğuştan yapısal bozukluk, psikiyatrik hastalık, intrakraniyal ameliyat, alkol ya da ilaç alışkanlığı, antiepileptik ilaç dışında kronik ilaç kullanım öyküsü bulunmuyordu. Antiepileptik ilaç serum düzeyleri tedavi edici sınırlar içindeydi. Geçirilmiş son nöbet ile çalışmanın yapıldığı zaman arası en az 48 saat idi. Epilepsili olguların özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Kontrol grubu, hiçbir nörolojik ve psikiyatrik yakınması olmayan sağlıklı ve gönüllü kişiler arasından uygun yaş ve cins gözetilerek seçildi. Bu kişilerde herhangi bir ilaç kullanımı; alkolizm veya madde bağımlılığı yoktu.

Epilepsili hastaların nöbet tipleri International League Against Epilepsy (1981) sınıflamasına göre, primer jeneralize nöbet, basit parsiyel+sekonder jeneralize nöbet ve kompleks parsiyel nöbet olarak gruplandırıldı. Yirmi beş olgu (%56) primer jeneralize tip nöbet (ort. yaş 16.08±6.1), yedi olgu (%16) basit parsiyel+sekonder jeneralize nöbet (ort. yaş 9.8±3.4), 13 olgu (%28) kompleks parsiyel nöbet (ort. yaş 19±10.2) grubunda idi. Nöbetlerin başlangıcından itibaren geçen süre 11 olguda beş yıldan az (%24), 14 olguda 5-10 yıl (%31), 20 olguda ise 10 yıldan fazlaydı (%44). Nöbet kontrolü sağlanan hastalarda daha önce başlanmış olan tedaviler değiştirilmedi.

On sekiz olgu karbamazepin (%40), 11 olgu valproik asit (%24) olmak üzere tek antiepileptik ilaç alırken; 10 olgu ikili ilaç kombinasyonu (%22), altı olgu üçlü ilaç kombinasyonu (%13) kullanıyordu (Tablo 1). EEG bulguları 16 olguda (%36) normal idi; 12 olguda (%27) yaygın organizasyon bozukluğu, yedi olguda (%16) fokal bozukluk, 10 olguda (%22) jeneralize epileptiform deşarjlar izlendi. Sekiz olguda (%18) son iki yıl, iki olguda (%4) son bir yıl nöbet görülmezken, nöbetlerin dağılımı 28 olguda (%62) ayda bir, yedi olguda (%16) haftada ya da günde bir şekildeydi.

Tüm hastalarda interiktal EEG çekimleri ve kraniyal görüntüleme yapıldı. Nöroradyolojik görüntülemelerde beş olguda mezial temporal skleroz (MTS) saptandı, 40 olgu normal bulundu.

P300 kayıtlamaları Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Elektrofizyoloji Laboratuvarı'nda izole bir odada yapıldı. Kayıtlar öncesinde hasta ve kontrollere uygulanacak işlemler anlatıldı ve onayları alındı. Ayrıca, kendilerinden işlem sırasında olabildiğince hareket etmemeleri, çiğneme ve yutkunma gibi hareketlerden kaçınmaları, göz küreleri ve göz kapaklarını oynatmamaları, gözlerini hafifçe kapatmaları istendi. Deney sessiz bir ortamda, hastaların rahat bir koltuğa oturmaları sağlanarak gerçekleştirildi.

Kayıtlarda Medelec-Synergy 5 kanallı EMG-EP cihazı kullanıldı. Kayıtlama, gerekli cilt temizliğinden sonra, Ag/AgCl disk elektrotlar iletken madde ile doldurularak uluslararası 10-20 yöntemine göre C_z ve P_z yerleşimli aktif elektrotlar, kulak memesine yerleştirilen referans elektrot ve alın bölgesine yerleştirilen toprak elektrot ile yapıldı. Elektrot impedansları 5 KOhm'un altında tutuldu. Frekans limitleri 0.1-50 Hz arasında, amplifikasyon 20 μ v-birim, analiz zamanı uyarandan 100 msn önce başlamak üzere toplam 1 sn idi.

TABLO 1
Epilepsili olguların özellikleri

	Olgu sayısı	Yüzde	Başlangıç yaşı (ort.)
Nöbet tipi			
Basit parsiyel sekonder jeneralizasyon gösteren	7	16	9.8
Kompleks parsiyel nöbet	13	28	19.0
Primer jeneralize nöbet	25	56	6.1
Nöbet sıklığı			
2 yıl nöbetsiz	8	18	
1 yıl nöbetsiz	2	4	
Ayda bir nöbet	28	62	
Haftada ya da günde bir nöbet	7	16	
Hastalık süresi (yıl)			
<5	11	24	
5-10	14	31	
>10	20	44	
İlaç			
Valproat	11	24	
Karbamazepin	18	40	
2'li ilaç	10	22	
Valproat + karbamazepin	5	11	
Karbamazepin + fenobarbital	2	4	
Karbamazepin + lamotrijin	1	2	
Valproat + vigabatrin	1	2	
Fenitoin + fenobarbital	1	2	
3'lü ilaç	6	3	
Karbamazepin + lamotrijin + fenobarbital	2	4.2	
Karbamazepin + lamotrijin + valproat	1	2.2	
Karbamazepin + valproat + vigabatrin	1	2.2	
Fenitoin + lamotrijin + valproat	1	2.2	
Fenitoin + fenobarbital + valproat	1	2.2	
EEG			
Normal	16	36	
Yaygın organizasyon bozukluğu	12	27	
Fokal anormallik (veya epileptojenik odak)	7	16	
Jeneralize epileptiform deşarj (senkron, iki taraflı diken-yavaş ya da keskin dalga paroksizmleri)	10	22	
Tedavi süresi (ort. yıl)	9		

Stimülasyon yöntemi standart bir program olup, %80 sıklıkta yineleyen kalın (3 Hz) tondaki sesler arasından %20 sıklıkta yineleyen ince (1 Hz) tondaki daha nadir seslerin ayırt edilmesi şeklindeydi.

Kulaklık takılarak her iki kulağa sesler verildi; sesler iyice tanımlanıp, alıştırma yapıldıktan sonra hastadan sık gelen sesleri ihmal edip, seyrek gelen sesleri tanıması ve sayması istendi. Kayıtlama iki kez tekrarlandı. Epilepsili hasta grubuna ve sağlıklı kontrol grubuna eğitim durumlarına göre standartlaştırılmış Mini Mental Test (SMMT),^[20] eğitimsizler için standartlaştırılmış mini mental test (SMMT-E)^[21] uygulandı. İstatistiksel analizde hasta ve kontrol grubu karşılaştırmalarında Student t-testi, hasta grubunun çeşitli alt gruplarının değerlendirilmesinde ANOVA testi kullanıldı.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunda yapılan C_z ve P_z kayıtlamalarında N_1 , P_2 , N_2 ve P_3 latansları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde uzun bulundu (Tablo 2).

Hasta grubunda SMMT alt gruplarının dikkat, hesaplama, hatırlama puanları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü.

Nöbet tipi: Hasta grubunda nöbet tipleri ile N_1 , P_2 , N_2 , P_3 latanslarının ve SMMT alt grupla-

rının karşılaştırılmasında anlamlı fark elde edilmedi.

Antiepileptik ilaç: Üçlü antiepileptik kullanan hastalarda C_z 'den kaydedilen P_3 latansında valproat veya karbamazepin kullanan hastalara göre anlamlı derecede uzama; P_z 'den kaydedilen P_3 latansında da hem valproat veya karbamazepin alan hastalara, hem de ikili antiepileptik alan hastalara göre anlamlı derecede uzama saptandı (Tablo 3). Antiepileptikler ile SMMT alt gruplarının karşılaştırılmasında ise anlamlı fark elde edilmedi.

P_z kayıtlamasında EEG'sinde yaygın organizasyon bozukluğu ve fokal anormallik saptanan hastalarda, EEG'si normal olan hastalara göre N_2 ve P_3 latanslarında anlamlı derecede uzama saptandı. Ayrıca EEG'sinde fokal anormallik saptanan hastalarda, jeneralize epileptiform deşarjı olan hastalara göre P_3 latansında anlamlı derecede uzama vardı (Tablo 4). EEG bulguları ile SMMT alt grupları karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı.

Nöbet sıklığı: C_z 'den kaydedilen P_3 latansında haftada ya da günde bir nöbet geçiren grupta, iki yıl nöbetsiz olan gruba göre anlamlı derecede uzama saptandı (Tablo 5). Nöbet sıklığı ile SMMT alt grupları karşılaştırılmasında anlamlı fark elde edilmedi.

Tedavi süresi ve hastalık süresi ile P300 parametreleri ve SMMT skorları arasında ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Epilepsili hastalardaki kognitif hasar, değişken ve çok etkenlidir. Bu çalışmada işitsel olaya ilişkin potansiyel parametreler ile nöbet tipi, nöbet sıklığı, epilepsi süresi, monoterapi/politerapi, tedavi süresi, SMMT arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, epilepsili grupta olaya ilişkin endojen potansiyel parametreleri N_1 , P_2 , N_2 , ve P_3 latanslarında anlamlı derecede uzama, P_2 amplitüdünde anlamlı derecede düşme saptandı. P_3 amplitüdünün karşılaştırılmasında ise hasta ve kontrol grubu arasında fark yoktu. Bu bulgular daha önce yapılmış çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur.^[13,22-25]

Literatürde nöbet tipleri ile P300 parametreleri arasındaki ilişki konusunda çeşitli görüşler bulunmaktadır. Bir grup çalışmada nöbet tipleri ile P300 latans uzaması arasında bir

TABLO 2

Hasta ve kontrol grubunda N_1 , P_2 , N_2 , P_3 latans, P_2 ve P_3 amplitüd değerleri

	Hasta (n=45)	Kontrol (n=15)	<i>p</i>
C_z elektrot kaydı			
N_1 latans (ms)	129±47	98±22	0.01
P_2 latans	203±47	168±34	0.01
N_2 latans	270±57	210±65	0.004
P_3 latans	350±63	295±27	0.002
P_2 amplitüd (μ V)	5±2	8±3	0.01
P_3 amplitüd	4±2	4±2	0.8
P_z elektrot kaydı			
N_1 latans	137±37	97±20	0.0001
P_2 latans	210±48	171±35	0.002
N_2 latans	267±60	219±41	0.001
P_3 latans	345±61	283±26	0.0001
P_2 amplitüd	5±2	7±3	0.002
P_3 amplitüd	5±2	4±2	0.09

ilişki saptanmadığı bildirilmişken,^[23,26,27] bazı çalışmalarda temporal lob nöbeti geçiren hastaların P300 latansındaki uzamanın idiyopatik jeneralize epilepsili hastalar ile kıyaslandığında anlamlı olarak uzun olduğu bulunmuştur.^[13,28,29]

İntrakraniyal kayıtlamalar en yüksek amplitüdü P300'ün medial temporal lobda oluştuğunu desteklemektedir.^[9] Halgren ve ark.^[8] P300'ün aktivitesini epilepsili altı hasta üzerinde inceleyerek intrakraniyal işitsel olaya ilişkin potansiyel parametrelerin hipokampal kaynak-

TABLO 3
C_z ve P_z kayıtlamalarında antiepileptik tedavi ile N₁, P₂, N₂, P₃ latans ve P₂, P₃ amplitüdüleri arasındaki ilişki

C _z elektrot	İlaç	İlaç	p	F _z elektrot	İlaç	İlaç	p
N ₁	Valproat	Karbamazepin	0.2	N ₁	Valproat	Karbamazepin	0.5
		2'li	0.2			2'li	0.7
		3'lü	0.6			3'lü	0.05
	Karbamazepin	2'li	0.8		Karbamazepin	2'li	0.7
		3'lü	0.1			3'lü	0.1
		2'li	0.1			2'li	0.1
P ₂	Valproat	Karbamazepin	0.6	P ₂	Valproat	Karbamazepin	0.5
		2'li	0.9			2'li	0.3
		3'lü	0.5			3'lü	0.07
	Karbamazepin	2'li	0.5		Karbamazepin	2'li	0.7
		3'lü	0.2			3'lü	0.01
		2'li	0.6			2'li	0.01
N ₂	Valproat	Karbamazepin	0.8	N ₂	Valproat	Karbamazepin	0.4
		2'li	0.4			2'li	0.9
		3'lü	0.1			3'lü	0.1
	Karbamazepin	2'li	0.3		Karbamazepin	2'li	0.5
		3'lü	0.8			3'lü	0.02
		2'li	0.3			2'li	0.1
P ₃	Valproat	Karbamazepin	0.6	P ₃	Valproat	Karbamazepin	0.7
		2'li	0.2			2'li	0.5
		3'lü	0.01			3'lü	0.002
	Karbamazepin	2'li	0.09		Karbamazepin	2'li	0.3
		3'lü	0.003			3'lü	0.001
		2'li	0.1			2'li	0.01
P ₂ -AMP	Valproat	Karbamazepin	0.1	P ₂ -AMP	Valproat	Karbamazepin	0.7
		2'li	0.1			2'li	0.1
		3'lü	0.2			3'lü	0.6
	Karbamazepin	2'li	0.7		Karbamazepin	2'li	0.2
		3'lü	0.9			3'lü	0.8
		2'li	0.8			2'li	0.4
P ₃ -AMP	Valproat	Karbamazepin	0.1	P ₃ -AMP	Valproat	Karbamazepin	0.2
		2'li	0.7			2'li	0.02
		3'lü	0.1			3'lü	0.1
	Karbamazepin	2'li	0.2		Karbamazepin	2'li	0.1
		3'lü	0.6			3'lü	0.5
		2'li	0.2			2'li	0.5

İkili ve üçlü kombinasyonlarda hasta toplam sayısı alındığından ilaç isimleri belirtilmemiştir.

lı olduğunu ileri sürmüşlerdir. P300 latansında uzamanın potansiyel epileptogenetik odak olan hipokampusun hasarlanması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda nöbet tipi sınıflamasında kompleks parsiyel nöbetlerde, temporal ve

ekstratemporal parsiyel nöbet ayırımına gidilememiştir. Epilepsili hasta grubunda nöbet tipleri arasında P300 latans uzaması yönünden anlamlı bir fark elde edilememiştir. Çalışmamızda hastalar nöbet tipine göre gruplandırıldığına, gruplardaki hasta sayısının az olması

TABLO 4
C_z ve P_z kayıtlamalarında EEG bulguları ile N₁, P₂, N₂, P₃ latans ve P₂, P₃ amplitüdüleri arasındaki ilişki

C _z elektrot	EEG	EEG	p	P _z elektrot	EEG	EEG	p
N ₁	Normal	Org. bozukluğu	0.6	N ₁	Normal	Org. bozukluğu	0.4
		Fokal bozukluk	0.4			Fokal bozukluk	0.2
		Jeneralize	0.06			Jeneralize	0.9
	Org. bozukluğu	Fokal bozukluk	0.7		Org. bozukluğu	Fokal bozukluk	0.6
		Jeneralize	0.03			Jeneralize	0.4
		Fokal bozukluk	0.03			Fokal bozukluk	0.2
P ₂	Normal	Org. bozukluğu	0.8	P ₂	Normal	Org. bozukluğu	0.03
		Fokal bozukluk	0.3			Fokal bozukluk	0.09
		Jeneralize	0.9			Jeneralize	0.7
	Org. bozukluğu	Fokal bozukluk	0.4		Org. bozukluğu	Fokal bozukluk	0.9
		Jeneralize	0.8			Jeneralize	0.1
		Fokal bozukluk	0.3			Fokal bozukluk	0.1
N ₂	Normal	Org. bozukluğu	0.2	N ₂	Normal	Org. bozukluğu	0.01
		Fokal bozukluk	0.2			Fokal bozukluk	0.02
		Jeneralize	0.6			Jeneralize	0.3
	Org. bozukluğu	Fokal bozukluk	0.9		Org. bozukluğu	Fokal bozukluk	0.9
		Jeneralize	0.5			Jeneralize	0.1
		Fokal bozukluk	0.5			Fokal bozukluk	0.1
P ₃	Normal	Org. bozukluğu	0.1	P ₃	Normal	Org. bozukluğu	0.002
		Fokal bozukluk	0.04			Fokal bozukluk	0.001
		Jeneralize	0.4			Jeneralize	0.1
	Org. bozukluğu	Fokal bozukluk	0.3		Org. bozukluğu	Fokal bozukluk	0.3
		Jeneralize	0.5			Jeneralize	0.1
		Fokal bozukluk	0.1			Fokal bozukluk	0.04
P ₂ -AMP	Normal	Org. bozukluğu	0.2	P ₂ -AMP	Normal	Org. bozukluğu	0.1
		Fokal bozukluk	0.8			Fokal bozukluk	0.8
		Jeneralize	0.2			Jeneralize	0.04
	Org. bozukluğu	Fokal bozukluk	0.4		Org. bozukluğu	Fokal bozukluk	0.1
		Jeneralize	0.03			Jeneralize	0.4
		Fokal bozukluk	0.2			Fokal bozukluk	0.05
P ₃ -AMP	Normal	Org. bozukluğu	0.3	P ₃ -AMP	Normal	Org. bozukluğu	0.9
		Fokal bozukluk	0.02			Fokal bozukluk	0.1
		Jeneralize	0.02			Jeneralize	0.1
	Org. bozukluğu	Fokal bozukluk	0.1		Org. bozukluğu	Fokal bozukluk	0.1
		Jeneralize	0.2			Jeneralize	0.2
		Fokal bozukluk	0.7			Fokal bozukluk	0.8

Org. bozukluğu: Organizasyon bozukluğu.

nın ve işitsel P300 kayıtlamasının saçlı deriden yapılmış olmasının sonuçlarda etkili olabileceği düşünülmüştür.

Kompleks parsiyel nöbetlerden temporal lob nöbetleri, diğer tip epileptik nöbetlere ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında öğren-

me ve bellek testleri yönünden belirgin azalma göstermektedir.^[30-33] Hafıza bozukluğuna en sık temporal bölgeden kaynaklanan nöbetler yol açmaktadır.^[31-33] Jeneralize nöbetler ise fokal nöbetlere göre daha fazla dikkat ve konsantrasyon bozukluğuna neden olmaktadır.^[32,34,35]

TABLO 5

C_z kayıtlamalarında nöbet sıklığı ile N₁, P₂, N₂, P₃ latans ve P₂, P₃ amplitüdü arasındaki ilişki

C _z elektrot	Nöbet sıklığı	Nöbet sıklığı	p
N ₁	2 yıl nöbetsiz	1 yıl nöbetsiz	0.2
		Ayda	0.9
		Hafta-gün	0.7
	1 yıl nöbetsiz	Ayda	0.2
		Hafta-gün	0.3
		Hafta-gün	0.6
P ₂	2 yıl nöbetsiz	1 yıl nöbetsiz	0.7
		Ayda	0.5
		Hafta-gün	0.8
	1 yıl nöbetsiz	Ayda	0.9
		Hafta-gün	0.6
		Hafta-gün	0.4
N ₂	2 yıl nöbetsiz	1 yıl nöbetsiz	0.9
		Ayda	0.2
		Hafta-gün	0.4
	1 yıl nöbetsiz	Ayda	0.4
		Hafta-gün	0.5
		Hafta-gün	0.9
P ₃	2 yıl nöbetsiz	1 yıl nöbetsiz	0.8
		Ayda	0.06
		Hafta-gün	0.03
	1 yıl nöbetsiz	Ayda	0.2
		Hafta-gün	0.1
		Hafta-gün	0.4
P ₂ -AMP	2 yıl nöbetsiz	1 yıl nöbetsiz	0.5
		Ayda	0.4
		Hafta-gün	0.9
	1 yıl nöbetsiz	Ayda	0.7
		Hafta-gün	0.5
		Hafta-gün	0.5
P ₃ -AMP	2 yıl nöbetsiz	1 yıl nöbetsiz	0.2
		Ayda	0.2
		Hafta-gün	0.7
	1 yıl nöbetsiz	Ayda	0.5
		Hafta-gün	0.2
		Hafta-gün	0.1

Çalışmamızda da epilepsili grupta SMMT skorları kontrol grubuna göre düşüktü, P300 latansı ise uzundu. SMMT alt gruplarında dikkat ve hesaplama, lisan ve hatırlama becerilerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bozulma saptandı. Ancak nöbet tipleri ile SMMT alt grupları karşılaştırıldığında anlamlı sonuçlar elde edilmedi. Bu nedenle, nöbet tiplerine göre nöropsikolojik bozulmanın alt gruplarını belirlemede daha ayrıntılı nöropsikolojik testler uygulanmasının uygun olacağı düşünüldü.

Triantafyllou ve ark.^[28] normal EEG'si olan hastalarda, anormal EEG'si olan hastalarla kıyaslandığında N₂ ve P₃ latansındaki uzamanın daha az olduğunu saptamışlardır. Nuzumlalı ve ark.^[22] EEG'si normal olan olgularda da belirgin N₂ ve P₃ latans uzaması saptadıklarını belirtmişlerdir.

Jeneralize EEG anormalliği olan olgularda, fokal anormallik olanlardan daha fazla nöropsikolojik bozukluk bulunmuştur.^[33,34] Ayrıca, fokal veya asimetric EEG deşarjı olanlarda temporal kognitif bozulma daha sık gözlenmiştir.^[36]

Çalışmamızda P300 latansında, EEG'sinde yaygın organizasyon bozukluğu ve fokal anormallik (veya epileptiform odak) olan hastalarda, EEG'si normal olanlara göre anlamlı ölçüde uzama saptandı. EEG'sinde fokal epileptiform anormalliği olan hastalar ile jeneralize epileptiform deşarjı olan hastalar karşılaştırıldığında ise, fokal epileptiform odağı olan hastalarda P300 latansının anlamlı ölçüde uzadığı görüldü. SMMT ve alt grupları ile EEG bulgularının karşılaştırılmasında ise anlamlı sonuç elde edilemedi. Gruplardaki hasta sayısının artırılarak bu fokal odakların yerinin belirlenmesinin ve ayrıntılı nöropsikolojik testlerle sonuçların değerlendirilmesinin uygun olacağı düşünüldü.

Fukai ve ark.^[13] temporal lob epilepsisi ve idiyopatik jeneralize epilepsili hastalarda

P300 komponenti ile epilepsinin süresi arasında ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir. Uysal ve ark.^[37] da epilepsi süresi ile P300 arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Chen ve ark.^[29] da nöbet başlangıç yaşı ve hastalık süresi ile P300 latans uzaması arasında anlamlı ilişki bulmamışlardır. Dikmen ve ark.^[38] ise, nöbetleri erken yaşta başlayanlarda kognitif hasarın daha ciddi olduğunu göstermişlerdir. Caravaglios ve ark.^[26] P300 latansı ile epilepsi süresi arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Nöbetin erken yaşta başlaması düşük IQ düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur.^[3] Epilepsi süresi ile IQ arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Rodin ve ark.^[23] nöbetlerin erken yaşta başlamasının ve epilepsi süresinin uzun olmasının öğrenme güçlüklerine neden olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda hastalık süresi ile P₃ parametreleri ve SMMT alt grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu sonuçlar, Dodrill'in^[39] belirttiği gibi, bilişsel işlev bozukluğunun gelişmesinde hastalığın süresinden çok, nöbetli geçirilen yılların sayısının daha önemli olabileceğini düşündürmüştür.

Drake ve ark.^[24] antiepileptik kullanma süreleri uzadıkça P300 latans değerlerinde uzama saptandığını bildirmişlerdir. Triantafyllou ve ark.^[28] daha kısa süreli antiepileptik alan hastaların P₃ latanslarındaki uzamanın, uzun süredir antiepileptik alan hastalardaki uzamadan daha az olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda tedavi süresi ile P300 parametreleri arasında korelasyon olmadığı görüldü. SMMT alt gruplarıyla tedavi süresinin karşılaştırılmasında da anlamlı sonuçlar elde edilmedi. Tedavi süresinin, kullanılan antiepileptik dozu ve sayısı ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği düşünüldü.

Caravaglios ve ark.^[26] haftalık/günlük nöbet geçirenlerin P300 latanslarını, aylık, yıllık nöbet geçiren veya nöbetsiz olanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Kubota ve ark.^[40] nöbet sıklığı ile P300 latans uzaması arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Chen ve ark.^[29] yüksek nöbet sıklığı ile P300 latansı arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Köseoğlu ve ark.^[1] da kognitif bozukluklar ile toplam nöbet sayısı ve nöbet sıklığı arasında ilişki bulmuşlardır.

İdiyopatik ve semptomatik epilepsilerde nöbet sıklığının IQ üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir.^[3] Nöbet kontrolünün önemli olduğu ve iyi nöbet kontrolü sağlanan epilepsili hastalarda IQ düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, beceri ve öğrenmenin nöbet sıklığı ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir.^[3]

Nöbet sıklığının yüksek olması ile kognitif bozukluk arasında ilişki olduğu bildirilmiş; bu hastalarda işlevlerin hızında yavaşlama ve/veya yakın bellek bozuklukları saptanmıştır.^[41] Uysal ve ark.^[37] nöbet sıklığı ile P300 latansı arasında, Soysal ve ark.^[42] ise nöbet kontrolü ile P300 latansı arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda P300 latansında haftada/günde nöbet geçiren hastalarda, iki yıldır nöbetsiz olan hastalara göre anlamlı ölçüde uzama saptanmıştır. Yüksek nöbet sıklığı P300 latansında uzamaya neden olan bir faktör olarak değerlendirilmiştir.

Epilepsili hastalarda yapılan çalışmalarda önemli tüm antikonvulzanların kognitif defisit meydana getirdiği görülmektedir. Bu etkiler doza bağımlı olmakla birlikte, terapötik aralıkta dahi ortaya çıkmaktadır. Bu etkiler polifarmaside belirgindir.^[43] Birçok çalışmada antikonvulzanların değişik kognitif etkileri olduğu ileri sürülmüştür.^[43,44]

Meador ve ark.^[45] epilepsili hastalarda karbamazepin ve fenitoinin kognitif fonksiyonlarda değişiklik yaratmadığını, fenobarbital ile bu iki ilaç arasındaki karşılaştırmada fenobarbitalin daha kötü performansına neden olduğunu belirtmişlerdir. Vining ve ark.^[46] epilepsili 21 çocukta fenobarbital ve valproatın nörofizyolojik etkilerini araştırmışlar, yapılan birçok ölçümde fenobarbital alan çocuklarda kötüleşme olduğunu saptamışlardır. Fenobarbital, fenitoin ve valproatın etkilerinin incelendiği bir çalışmada, fenobarbital ile diğer iki ilaca göre anlamlı ölçüde kötüleşme saptanmıştır.^[47]

Çalışmamızda karbamazepin ve valproat kullanan hastaların P300 latanslarında anlamlı değişiklik saptanmadı. Ancak üçlü antiepileptik kullanan hastalarda (Tablo 3); C_z'den kaydedilen P300 latansında valproat veya karbamazepin kullanan monoterapili hastalara göre; P_z'den kaydedilen P300 latansında ise

valproat veya karbamazepin alan monoterapi- li hastalara ve ikili antiepileptik alan hastalara göre anlamlı ölçüde uzama saptandı. Triantafyllou ve ark.^[28] da monoterapi alan hastalarda P300 latansını politerapi alanlara göre daha düşük bulmuşlardır. Caravaglios ve ark.^[26] yaptığı bir çalışmada, politerapi alan hastalarda P300 latansı uzun bulunmuş, ancak karbamazepin, valproat, fenobarbitalden hiçbirinin tek başına P300 latansında uzamaya yol açmadığı belirtilmiştir. Shorvon ve Reynolds^[48] psikometrik testlerde, politerapi alan epilepsili hastalarda monoterapi alanlardan daha düşük skor elde edildiğini, bu hastaların P300 latanslarının daha uzun olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda SMMT ile değerlendirmede anlamlı bir fark elde edilememesine karşın, daha ayrıntılı nöropsikolojik testler ile değerlendirildiğinde farklılık saptanabileceği düşünülmüştür.

Antiepileptik ilaç konsantrasyonu ile P300 latansı arasında ciddi ilişki olduğu bildirilmiştir.^[13,49-51] Çalışmamızda, serum antiepileptik düzeyleri terapötik sınırlar içerisinde olan hastalara P300 uygulandı. Terapötik serum düzeylerinde bile P300'ün uzayabileceği saptandı ve bu uzamanın kullanılan antiepileptik sayısının artışı ile orantılı olduğu görüldü. Bu nedenle, politerapinin kognitif fonksiyonlar üzerinde daha önemli etkisinin olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda karbamazepin ve valproatin tek başlarına kullanıldıklarında P300 latansında uzamaya yol açmadığı görüldü. Ancak üçlü antiepileptik alan hastalarda tek veya ikili antiepileptik alan gruplara göre anlamlı ölçüde P300 latans uzaması vardı. Politerapide her hasta için farklı kombinasyonlar olduğundan ve aynı kombinasyonu kullanan yeterli sayıda hasta olmadığı için, istatistiksel olarak hangi üçlü kombinasyonun P300 latans uzaması yaptığı saptanamadı. Bu durumda, kognitif fonksiyonların etkilenmesinde, kullanılan antiepileptiklerden çok politerapinin etkisi olabilir. Bu nedenle, politerapi uygulanan hastalarda kognitif fonksiyonların yakından izlenmesi gerektiği ve P300 latansının bu izlemde değerli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda epilepsili grupta P300 latansının anlamlı ölçüde uzun olduğu; bu uzamada

daha çok politerapinin, EEG'de saptanan fokal epileptik odakların ve sık nöbet geçirmenin etkili olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Köseoğlu E, Karaman Y. Epilepsilerde kognitif işlevlerin klinik değerlendirilmesi ve EEG bulgularıyla ilişkisi. *Epilepsi* 1999; 5:16-23.
2. Aldenkamp AP, Gutter T, Beun AM. The effect of seizure activity and paroxysmal electroencephalographic discharges on cognition. *Acta Neurol Scand Suppl* 1992;140:111-21.
3. Ossetin J. Methods and problems in the assessment of cognitive function in epileptic patients. In: Trimble MR, Reynolds EH, editors. *Epilepsy, behavior and cognitive function*. 1st ed. Chichester: John Wiley & Sons; 1987. p. 9-127.
4. Bornstein RA, Pakalnis A, Drake ME Jr, Suga LJ. Effects of seizure type and waveform abnormality on memory and attention. *Arch Neurol* 1988;45: 884-7.
5. Blackwood DH, Muir WJ. Cognitive brain potentials and their application. *Br J Psychiatry Suppl* 1990;9:96-101.
6. Oken BS. Endogenous event-related potentials. In: Chiappa KH, editor. *Evoked potentials in clinical medicine*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1990. p. 563-92.
7. Katayama Y, Tsukiyama T, Tsubokawa T. Thalamic negativity associated with the endogenous late positive component of cerebral evoked potentials (P300): recordings using discriminative aversive conditioning in humans and cats. *Brain Res Bull* 1985;14:223-6.
8. Halgren E, Squires NK, Wilson CL, Rohrbaugh JW, Babb TL, Crandall PH. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* 1980;210: 803-5.
9. Okada YC, Kaufman L, Williamson SJ. The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;55:417-26.
10. Simson R, Vaughan HG Jr, Ritter W. The scalp topography of potentials in auditory and visual Go/NoGo tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977; 43:864-75.
11. Vaughan HG Jr, Ritter W. The sources of auditory evoked responses recorded from the human scalp. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1970;28: 360-7.
12. Smith ME, Halgren E, Sokolik M, Baudena P, Musolino A, Liegeois-Chauvel C, et al. The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;76:235-48.
13. Fukai M, Motomura N, Kobayashi S, Asaba H, Sakai T. Event-related potential (P300) in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1990;82:197-202.
14. Goodin DS, Squires KC, Starr A. Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain* 1978;101:635-48.

15. Nuzumlalı D, Yaltkaya K, Özkaynak S. Parkinson hastalığında olaya bağlı potansiyeller. Akdeniz Üniversitesi Tıp Dergisi 1992;9(3-4):13-9.
16. Johnson R Jr, Litvan I, Grafman J. Progressive supranuclear palsy: altered sensory processing leads to degraded cognition. Neurology 1991;41:1257-62.
17. Rosenberg C, Nudleman K, Starr A. Cognitive evoked potentials (P300) in early Huntington's disease. Arch Neurol 1985;42:984-7.
18. Brecher M, Porjesz B, Begleiter H. The N2 component of the event-related potential in schizophrenic patients. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1987;66:369-75.
19. Gil R, Zai L, Neau JP, Jonveaux T, Agbo C, Rosolacci T, et al. Event-related auditory evoked potentials and multiple sclerosis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1993;88:182-7.
20. Gürgen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental testin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2002;13:273-81.
21. Ertan T, Eker E, Güngen C, Engin F, Yaşar R, Kılıç G, et al. The standardized mini mental state examination for illiterate Turkish elderly population. In: 2nd International Symposium on Neurophysiological and Neuropsychological Assessment of Mental and Behavioral Disorders; October 22-24, 1999; Bursa, Turkey. p. 13.
22. Nuzumlalı D, Yaltkaya K, Özkaynak S. Epilepside bilişim: Multimodal olaya bağlı potansiyel çalışması. Düşünen Adam 1993;6(3):45-9.
23. Rodin E, Khabbaze Z, Twitty G, Schmaltz S. The cognitive evoked potential in epilepsy patients. Clin Electroencephalogr 1989;20:176-82.
24. Drake ME Jr, Burgess RJ, Gelety TJ, Ford CE, Brown ME. Long-latency auditory event-related potentials in epilepsy. Clin Electroencephalogr 1986;17:10-3.
25. Tandon OP, Duhan P. Event related evoked potential responses in epileptic patients. Indian J Physiol Pharmacol 2000;44:461-6.
26. Caravaglios G, Natale E, Ferraro G, Fierro B, Raspanti G, Daniele O. Auditory event-related potentials (P300) in epileptic patients. Neurophysiol Clin 2001;31:121-9.
27. Enoki H, Sanada S, Oka E, Ohtahara S. Effects of high-dose antiepileptic drugs on event-related potentials in epileptic children. Epilepsy Res 1996;25:59-64.
28. Triantafyllou NI, Zalonis I, Kokotis P, Anthracopoulos M, Siafacas A, Malliara S, et al. Cognition in epilepsy: a multichannel event related potential (P300) study. Acta Neurol Scand 1992;86:462.
29. Chen RC, Tsai SY, Chang YC, Liou HH. Seizure frequency affects event-related potentials (P300) in epilepsy. J Clin Neurosci 2001;8:442-6.
30. Eich E. Epilepsy and state specific memory. Acta Neurol Scand Suppl 1986;109:15-21.
31. Rosadini G, Cupello A, Ferrillo F, Sannita WG. Quantitative EEG and neurochemical aspects of memory and learning. Acta Neurol Scand Suppl 1981;89:109-20.
32. Lansdell H, Mirsky AF. Attention in focal and centrencephalic epilepsy. Exp Neurol 1964;59:463-9.
33. Mayeux R, Brandt J, Rosen J, Benson DF. Interictal memory and language impairment in temporal lobe epilepsy. Neurology 1980;30:120-5.
34. Binnie CD, Channon S, Marston D. Learning disabilities in epilepsy: neurophysiological aspects. Epilepsia 1990;31 Suppl 4:S2-8.
35. Hermann BP, Wyler AR, Richey ET, Rea JM. Memory function and verbal learning ability in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. Epilepsia 1987;28:547-54.
36. Aarts JH, Binnie CD, Smit AM, Wilkins AJ. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. Brain 1984;107 (Pt 1):293-308.
37. Uysal S, Erdiç O, Şahin F, Özdemir G. Epileptik hastalarda karbamazepin monoterapisi ve politerapinin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi. In: 32. Ulusal Nöroloji Kongresi; 13-18 Ekim 1996; İstanbul, Türkiye. Kongre Kitabı: s. 347-50.
38. Dikmen S, Matthews CG, Harley JP. The effect of early versus late onset of major motor epilepsy upon cognitive-intellectual performance. Epilepsia 1975;16:73-81.
39. Dodrill CB. The relationship of neuropsychological abilities to seizure factors and to surgery for epilepsy. Acta Neurol Scand Suppl 1992;140:106-10.
40. Kubota F, Kifune A, Shibata N, Akata T, Takeuchi K, Takahashi S. Study on the P300 of adult epileptic patients. J Epilepsy 1998;11:225-31.
41. Niemann H, Boenick HE, Schmidt RC, Ettlinger G. Cognitive development in epilepsy. The relative influence of epileptic activity and of brain damage. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 1985;234:399-403.
42. Soysal A, Atakli D, Atay T, Altintas H, Baybas S, Arpacı B. Auditory event-related potentials (P300) in partial and generalized epileptic patients. Seizure 1999;8:107-10.
43. Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive function: a review of the literature. Epilepsia 1987;28 Suppl 3:S37-45.
44. Smith DB, Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Novelty RA, Craft B. Results of a nationwide Veterans Administration Cooperative Study comparing the efficacy and toxicity of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone. Epilepsia 1987;28 Suppl 3:S50-8.
45. Meador KJ, Loring DW, Huh K, Gallagher BB, King DW. Comparative cognitive effects of anticonvulsants. Neurology 1990;40(3 Pt 1):391-4.
46. Vining EP, Mellitis ED, Dorsen MM, Cataldo MF, Quaskey SA, Spielberg SP, et al. Psychologic and behavioral effects of antiepileptic drugs in children: a double-blind comparison between phenobarbital and valproic acid. Pediatrics 1987;80:165-74.
47. Meador KJ, Loring DW, Moore EE, Thompson WO, Nichols ME, Oberzan RE, et al. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults. Neurology 1995;45:1494-9.
48. Shorvon SD, Reynolds EH. Reduction in polyphar-

- macy for epilepsy. *Br Med J* 1979;2:1023-5.
49. van Rijckevorsel-Harmant K, Flahaut D, Harman J, de Bary T. Event-related potentials and cognitive functions in epileptic treated patients. *Clin Electroencephalogr* 1990;21:67-73.
50. Nagnuma Y, Konishi T, Matusi M, Hongou K, Murakami M, Yamatani M, et al. The relationship between P300 latencies and WISC-R and Wechsler Memory scala result in epileptic children. *NoTo Hattatsu* 1993;25:515-20. [Abstract]
51. Sunaga Y, Hikima A, Otsuka T, Nagashima K, Kuroume T. P300 event-related potentials in epileptic children. *Clin Electroencephalogr* 1994; 25:13-7.