

## HİPERLİPİDEMİNİN BEYİNSAPI KISA VE UZUN LATANSLI (P300) İŞİTSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER İLE KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Hatice MAVİOĞLU, Hikmet YILMAZ, Serpil KARACA, Rengin ARTUĞ, Deniz SELÇUKİ

CBÜ Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

Ateroskleroz, yaygın damar patolojisine neden olarak demansı da içeren birçok nörolojik tablonun ortaya çıkmasına yol açar. Aterosklerozun risk faktörlerinden biri de hiperlipidemidir.

Bu çalışma, hiperlipideminin kısa latanslı beyinsapı işitsel (BSİUP), uzun latanslı endojen işitsel (P300) uyarılmış potansiyeller ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmak üzere planlandı. Çalışmaya hiperlipidemi dışında ateroskleroz açısından risk faktörü olmayan 32 hasta ile aynı yaş, cins ve eğitim düzeyinde 20 kontrol hastası alındı. Biokimyasal tetkik olarak kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL bakıldı. Hastalara ve kontrol grubuna BSİUP, P300 (P3) kayıtlamasına ek olarak 7 alt testi olan Kısa Mental Durum Testi (KMDT) yapıldı. BSİUP kayıtlarından I-III, III-V, I-V intermik latansları, olaya bağlı potansiyellerden N200 (N2) ve P300 (P3) latans ve amplitüdüleri, KMDT toplam ve alt skorları değerlendirildi. Hiperlipidemili ana grup ile kolesterol ve trigliseridin birlikte yüksek olduğu ve sadece kolesterolün yüksek olduğu alt grupların değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Kısa latanslı işitsel uyarılmış potansiyeller ve KMDT yönünden her iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Hiperlipidemi ve alt gruplarında P3 latansı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde uzun bulundu. Kolesterol düzeyi ile P3 ve N2 latansı arasında doğru, bellek ve oryantasyon skoru ile ters ilişki bulundu. Bu çalışma verilerine dayanarak kognitif fonksiyonları değerlendirirken hiperlipideminin de olası bir risk faktörü olarak dikkate alınması gerektiğini söyleyebiliriz.

**Anahtar Sözcükler:** Hiperlipidemi, BSİUP, P3, kognitif fonksiyonlar

### THE EFFECT OF HYPERLIPIDEMIA ON THE SHORT LATENCY AND LONG LATENCY (P300) BRAINSTEM AUDITORY EVOKED POTENTIALS AND COGNITIVE FUNCTIONS

Atherosclerosis causing wide vessel pathology may present with various neurological symptoms including dementia. One of the risk factors of atherosclerosis is hyperlipidemia.

This study was planned to examine the effect of hyperlipidemia on short latency brainstem auditory (BSİUP) and long latency endogenous (auditory P3) evoked potentials and cognitive functions. 32 patients without any risk factor for atherosclerosis except hyperlipidemia and 20 control individuals of similar age, sex and education status were included in the study. Cholesterol, tryglycerid, HDL and LDL were determined for biochemical examination. Besides BSİUP, P3 were recorded. Short Mental State Test (SMST) were applied to patients and controls. From BSİUP recordings, I-III, III-V, I-V interpeak latencies, from event related potentials N200 and P3 waves latency and amplitude and SMST total and the subtests scores were evaluated. The data of hyperlipidemia group and subgroups, which include both cholesterol and triglycerid were high and only cholesterol was high, were compared with the controls data.

No difference between groups in terms of BSİUP and SMST were found. P3 latency was significantly longer in hyperlipidemia and its subgroups compared to control group. A positive correlation between cholesterol and P3 and N2 latency and a negative correlation between cholesterol and memory and orientation scores were found.

Taking the data of this study into consideration, we can comment that hyperlipidemia should be regarded as a risk factor when evaluating cognitive functions.

**Key Words:** Hyperlipidemia, BSİUP, P3, Cognitive functions

### GİRİŞ

Ateroskleroz yaygın damar patolojisine neden olarak serebrovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı, vasküler demans gibi pek çok klinik tablo ortaya çıkarmaktadır (1-6). Yapılan çalışmalarda, bazı hastalarda demans düzeyine varmayan kognitif bozulma saptanmış ve bu durum vasküler kognitif bozulma olarak isimlendirilmiştir (7-9). Gerek vasküler demans, gerek vasküler kognitif bozulmada ateroskleroz önemli bir risk faktörü

olarak bildirilmektedir (5,6,9). Aterosklerozun önemli nedenlerinden biri de hiperlipidemidir (10,11). Ayrıca, bazı yazarlar hiperlipideminin vasküler yapıyı etkilemeden serebral perfüzyonu azalttığını ileri sürmektedirler (12,13). Deneysel çalışmalarla kronik serebral perfüzyon azalmasının, hipokampal CA1 bölgesinde mikrosirkülasyonu bozarak, kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (14). Bütün bu çalışma sonuçları hiperlipideminin indirekt ve direkt etki ile kognitif fonksiyonları

etkileyebileceğini işaret etmektedir. Nitekim hiperlipidemili hastalarda kognitif bozukluk ve antilipidemik tedavi ile bu bozukluklarda düzelme bildiren çalışmalar vardır (15-16). P3, olaya ilişkin bir endojen potansiyeldir ve kognitif bozuklukların değerlendirilmesinde kullanılan objektif bir yöntemdir (17). Hipertrigliseridemilerle yapılan bir P3 çalışmasında da latans ve amplitüde bir farklılık bildirilmezken amplitüd spektrumunda bazı farklılıklar bildirilmiştir (18). Veriler ışığında, bu çalışmada başka risk faktörü olmayan olgularda, hiperlipideminin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Bunun için psikometrik testler ve P300 kayıtlaması yapılmıştır. Hiperlipideminin Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri (BSIUP) de etkilediğini bildiren çalışmalar (18-20) olduğu için aynı zamanda kısa latanslı beyin sapı uyarılmış potansiyeller de değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başağrısı, siyatalji gibi nedenlerle CBÜTF Nöroloji A.B.D. polikliniğine başvuran, biyokimyasal tetkiklerinde kolesterol ve trigliserid değerleri yüksek (n=13), sadece kolesterolü yüksek (n=15), sadece trigliseridi yüksek (n=4) olan toplam 32 olgu alındı. Kontrol grubu olarak benzer nedenlerle polikliniğimize başvuran ve kolesterol, trigliserid, HDL, LDL değerleri normal olan 20 olgu alındı. Her iki grubun nörolojik bakışının normal olmasına dikkat edildi. Anamnezlerinde koroner kalp hastalığı, KOAH, hipertansiyon, geçici iskemik atak, diabetes mellitus, tiroid hastalığı ve işitme problemi olanlar, biyokimyasal tetkiklerinde kan şekeri, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olanlar çalışmaya alınmadı. Olguların tümüne bilgi verilip, onayları alındı.

Kognitif fonksiyonları değerlendirmek için, Kökmen ve ark. tarafından geliştirilen, toplam puanı 38 olan ve oryantasyon, dikkat-anlık bellek, hesaplama, soyutlama, konstrüksiyon, bilgi, bellek gibi kognitif fonksiyonları değerlendiren 7 alt testten oluşan kısa mental durum testi (KMDT) kullanıldı (21).

İşitsel uyarılmış potansiyeller, Medelec Sapphire 2E cihazı ile kayıtlandı. P3 "Standart Oddball Paradigm" ile elde edildi. Her iki kulaktan hedef ton (8kHz) ve hedef olmayan ton (1kHz) şeklinde uyarılar 85 DbHL şiddetinde, 0,5/sn frekansta uygulandı. Hedef uyarı %15 sıklıkla rastgele

verildi. 32 hedef uyarı verilerek kayıtlama yapıldı. Kayıt, uluslararası 10-20 sistemine göre, Cz'den yapıldı. Latanslar amplitüdün maksimum olduğu noktadan milisaniye (ms) olarak ölçüldü. Dalgaları oluşturan inen ve çıkan bacakların amplitüdü tepeden tepeye ölçülüp averajlanarak dalga amplitüdüleri hesaplandı. Değerlendirmeye N2 ve P3 latans ve amplitüdüleri alındı.

BSIUP için aktif elektrod A1 veya A2'ye referans Cz'ye, toprak diğer kulak memesine kondu. Kayıtlama klik modunda 90dB şiddetinde ve 9pps frekansında yapıldı. Diğer kulak -40dB gürültü ile maskelendi. 2048 uyarı averajlanarak dalgalar elde edildi. I-III, I-V, III-V intermik latansları açısından sağ ve sol kulak için elde edilen verilerin ortalamaları alındı.

Hiperlipidemili hastaların (grup 1), kolesterol ve trigliserid birlikte yüksek (grup 2) ve sadece kolesterol yüksek (grup 3) olan alt grupların KMDT toplam ve alt skorları, P3-N2 latans ve amplitüdüleri, BSIUPlar için I-III, III-V, I-V intermik latansları kontrollerle (grup 4) Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis istatistik testleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca Pearson korelasyon testi ile bu değişkenlerle kolesterol, trigliserid, HDL, LDL arasında bir ilişkinin varlığı araştırıldı.

## SONUÇLAR

1. Gruplar arasında yaş, cins, eğitim süreleri açısından istatistik fark saptanmadı (Tablo I). Kolesterol, trigliserid, HDL, LDL ortalama değerleri tablo II'de gösterilmiştir.

2. Gruplar arasında KMDT toplam ve alt test skorları açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo III).

3. P3 latansı hiperlipidemi ve alt gruplarında kontrollere göre anlamlı düzeyde uzun bulundu ( $p<0.01$ ) (Tablo IV).

4. Gruplar arası BSIUP, I-III, III-V, I-V intermik latansları açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo V).

5. Kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri ile kognitif test skorları, BSIUP intermik latansları, N2 ve P3 amplitüd ve latansları arasında ilişki araştırıldığında kolesterol düzeyi ile bellek ve oryantasyon skorları arasında ters ancak zayıf bir ilişkinin olduğu görüldü ( $p:0.03-0.05$ ). Yine kolesterol düzeyi ile N2 ve P3 latansı arasında doğru orantılı bir ilişki gözlemlendi ( $p:0.01-0.05$ ) (Tablo VI).

Tablo I- Hiperlipidemi ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

GRUP	N	YAŞ	SEX	EĞİTİM SÜRESİ(YIL)
HİPERLİPIDEMİ	32	46,19±9,50	14 K, 18 E	9,34±3,10
KOLESTEROL ↑, TRİGLİSERİD ↑	13	44,84±8,23	2 K, 9 E	10,46±3,61
KOLESTEROL ↑, TRİGLİSERİD N	15	49,46±9,32	21 K, 1 E	7,60±3,92
KONTROL	20	40,95±14,02	12 K, 8 E	8,90±4,70

Tüm değerler için p>0,05

Tablo II- Grupların Kolesterol, Trigliserid HDL ve LDL Ortalamaları

GRUP	KOLESTEROL	TRİGLİSERİD	HDL	LDL
HİPERLİPIDEMİ	242,34±58,14	211,02±94,78	39,00±9,70	168,91±56,93
KOLESTEROL ↑, TRİGLİSERİD ↑	253,15±41,30	285,92±57,76	33,23±9,65	158,69±74,35
KOLESTEROL ↑, TRİGLİSERİD N	250,47±39,58	126,98±46,2	44,75±7,19	181,60±37,50
KONTROL	154,13±26,89	88,98±46,97	49,18±13,68	93,35±25,43

Tablo III- Gruplara Göre KMDT ve Alt Test Skorlarının Ortalamaları

GRUP	KMDT	BELLEK	BİLGİ	DİKKAT	HESAP	ORYANT	ŞEKİL	SOYUT
HİPERLİPIDEMİ	28,59±6,07	1,93±1,29	2,84±1,48	8,46±1,50	2,75±1,34	7,59±0,87	5,03±7,14	1,21±1,33
KOLESTEROL ↑								
TRİGLİSERİD ↑	29,30±6,45	2,00±1,41	3,23±1,30	8,23±1,73	3,00±1,22	7,61±0,65	3,84±0,37	1,23±1,42
KOLESTEROL ↑								
TRİGLİSERİD N	27,06±6,04	1,86±1,12	2,40±1,68	8,40±1,35	2,40±1,50	7,46±1,12	6,33±10,45	1,00±1,25
KONTROL	29,60±5,77	2,35±1,22	3,05±1,09	8,25±1,97	2,65±1,38	7,85±0,36	3,60±0,99	1,55±1,23

Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis istatistik testleri ile hiçbir değişikende gruplar arası fark saptanmadı.

Tablo IV: Gruplara göre BSIUP ve onaya ilişkin potansiyel ortalamaları

GRUPLAR	BSUP H-Bİ ÖL	BSUP D-Bİ ÖL	BSUP+V ÖL	N200		P3	
				AMPLİTÜD	LATANS	AMPLİTÜD	LATANS
HİPERLİPIDEMİ	2,19±0,21	1,84±0,21	4,02±0,25	12,20±5,25	210,22±28,16	18,55±9,17	325,50±30,22
KOLESTEROL ↑	2,24±0,18	1,89±0,25	4,10±0,29	13,87±5,57	210,54±30,74	21,98±10,81	322,62±32,33
TRİGLİSERİD ↑							
KOLESTEROL ↑	2,15±0,25	1,79±0,22	3,94±0,33	10,75±5,09	213,33±25,61	16,07±7,77	330,00±30,48
TRİGLİSERİD N							
KONTROL	2,17±0,15	1,90±0,17	4,05±0,16	11,66±7,42	208,00±35,56	17,49±9,23	304,20±33,54

● p< 0,01 anlamlılıkta diğer gruplara göre düşük (Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis)

Tablo V: Kognitif Testler, BSIUP ve Olaya İlişkin Potansiyellerin Lipid Değerleri İle İlişkisi

	KMDT	BSUP	OLAYA İLİŞKİN POTANSİYEL	
			P3 fazı (+) P001	N200 fazı (+) P005
KOLESTEROL	Bellek (-) p 003	Oryantasyon (-) p 005	İY	İY
TRİGLİSERİD	İY	İY	İY	İY
HDL	İY	İY	İY	İY
LDL	İY	İY	İY	İY

\* İY: ilişki yok (pearson korelasyon testi)

## TARTIŞMA

Gerek vasküler demanslarda gerekse vasküler kognitif bozulmada ateroskleroz önemli bir risk faktörüdür (5-9). Ateroskleroz gelişimi açısından yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) koruyucu, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid ve kolesterolün aterojenik etkili olduğu bilinmektedir (10-11). Ayrıca Pfeiffer ve ark. hiperlipideminin intra ve ekstrakranial damarlarda stenoz oluşturmada serebral perfüzyonu bozduğunu, LDL kolesterol ve lipoprotein A düzeylerinin düşürülmesinden sonra serebral perfüzyonun düzeldiğini göstermişlerdir (12). Serebral hipoperfüzyona bağlı olarak hipokampüste mikrosirkülasyonun bozulmasının kognitif yıkıma neden olduğu ileri sürülmektedir (14). Mass ve ark. hiperlipidemisi olan, yakın, uzak bellek, soyut düşünme yeteneği bozulmuş bir hastada, antilipidemik diyet ve tedavi ile kognitif fonksiyonlarda düzelme olduğunu bildirmiştir (15). Rogers ve ark. inme geçirmiş olgularda hipertrigliseridemi tedavisinden 4-6 ay sonra kognitif fonksiyonlarda düzelme bildirmektedir (16). Bazı çalışmacılar ise hiperkolesterolemisi olan hastalarda antilipidemik tedavinin kognitif fonksiyonları etkilemediğini ileri sürmektedirler (22,23). Çalışmamızda kognitif test skorlarını tüm gruplarda benzer bulduk. Ancak korelasyon testi ile değerlendirmede kolesterol düzeyi arttıkça bellek ve oryantasyon skorlarının düştüğünü gözledik. Testlerde bir kognitif etkilenme bulmamamız, hastalarımızın hiperlipidemilerin çok yüksek düzeyde olmamasına, olgu sayısının fazla olmamasına veya kullanılan testin daha çok demansı değerlendirmede kullanılan global bir test olmasına bağlı olabilir. Kognitif elemanları değerlendiren daha spesifik testler kullanılsa belki de bazı bilişsel yapılarda etkilenmeler gözlenecekti.

Psikometrik olarak hiperlipidemiklerle kontroller arasında bir fark bulunmamasına

rağmen P3 latansı hiperlipidemilerin tüm gruplarında kontrollere göre anlamlı düzeyde uzun bulundu. Ayrıca kolesterol düzeyi arttıkça N2 ve P3 latansının da uzadığı gözlemlendi. Halbuki kısa latanslı işitsel potansiyeller kontrollere benzerdi. Bu, P3 latansındaki uzamanın periferden değil, kognisyonla ilgili yapılardan kaynaklandığı fikrini vermektedir. P3, olayla ilişkili bir endojen potansiyeldir ve kognitif bozuklukların değerlendirilmesinde kullanılan objektif bir yöntemdir (17). Demans (24) dışında, kognisyonu etkileme potansiyeli olan renal yetmezlik (25), diyabet (26), alkolizm (27), bazı ilaçların kullanımı sırasında (28), KOAH'ta (29) da P3 anormallikleri bildirilmiştir. P3 ve hiperlipidemi ile ilgili bir çalışmada, P3'ün absölu latans ve amplitüdünde bir farklılık saptanmazken amplitüd spektrumunda değişiklikler bildirilmiştir (18).

Hiperlipidemiye bağlı işitme kaybı (30,31) ve BSIUP değişiklikleri bildirilmektedir (18-20). Hoffman ve ark. hiperlipidemisi olan olgularda I-V latansında uzama olduğunu, antilipidemik tedaviden sonra düzelme olmadığını ileri sürmektedir (19). Ben-David ve ark. ise hiperlipidemisi olan olgularda normallere göre I-III, I-V intermik latansında uzama olduğunu bildirmektedir (18). Çalışmamızda BSIUP'ler hiperlipidemi grubunda kontrollerden farklı bulunmadı.

Sonuç olarak, bu çalışmada hiperlipidemili olgularda BSIUP latanslarında ve psikometrik testlerde kontrollere göre farklılık bulunmadı. Buna karşın P3 latansında uzama ve tüm olgularda kolesterol düzeyi ile bellek, oryantasyon, N2 ve P3 latansları arasında korelasyon saptandı. Bu verilere göre hiperlipideminin, her zaman kliniğe yansımaya bile laboratuvar yöntemlerle ortaya konulabilen subklinik kognitif etkilenmeye yol açabildiği ve bu etkilenmenin hiperlipideminin şiddeti ile doğrudan ilişkili olduğu söylenebilir. Hiperlipidemisi daha belirgin, çok sayıda hasta ile yapılacak yeni çalışmalar bu konuda bilgi birikimini arttıracaktır.

## KAYNAKLAR

1. Mustard JF, Pacham MA, Kinlough-Rathbone RC. Plateletes, atherosclerosis and clinical implications. *Vascular injury and atherosclerosis*. Moore S(ed). Marcell Dekker, Newyork 79; 1981
2. Yatsu FM. Atherogenesis and stroke. Barnett HJM and all. (ed) *Stroke Churchill Livingstone, Newyork 1986, 45-56*
3. Parnetti L, Mecocci P, Santucci C, Galti A. Is multiinfarct dementia representative of vascular dementia a respective

- study. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 484-487
4. Sultzer DL, Mahler ME, Cunsunings JL, Von Garp WG. Cortical abnormalities associated with subcortical lesions in vascular dementia. *Arch Neurol* 1995; 52: 773-780
5. Olsson Y, Brun A, Englund E. Fundamental pathological lesions in vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 1996; Suppl. 168: 31-38
6. De Deyn PP, Geoman J, Engelborghs S, Hauben V. From neuronal and vascular impairment to dementia. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32 (Suppl 1): 117-24
7. Rockwood K, Howard K, Macknight C, Darvuersh S. Spectrum of disease in vascular cognitive impairment. *Neuroepidemiology* 1999; 18 (5): 248-254
8. Bowler JV, Hachinski V. Vascular cognitive impairment: A new approach to vascular dementia. *B Clin Neurol* 1995; 4 (2): 357-376
9. Rockwood K, Eby E, Hachinski V, Hogan D. Presence and treatment of vascular risk factors in patients with vascular cognitive impairment. *Arch Neurol* 1997; 54 (1): 33-39
10. East C. Combined hyperlipidemia as a risk factor for premature atherosclerotic disease. *Am J Med*. 1999; 107 (2a): 46-47
11. Tell GS, Phillos DR, Crouse JR, Furberg CD. Relation between blood lipids, lipoproteins and cerebrovascular atherosclerosis. *Stroke* 1988, 19: 423-430
12. Pfefferkan TK, Knuppel HP, Jaeger BR, Thiery J, Hamann GF. Increased Cerebral Co(2) Reactivity after heparin-mediated extracorporeal ldl precipitation (help) in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia. *Stroke* 1999; 30 (9): 1802-1806
13. Rubra R, Faccenda F, Di Somma S, Gnassa A. Cerebral blood flow velocity and systemic vascular resistance after reduction of low density lipoprotein in famial hyperchollersteremia. *Stroke* 1993; 24 (8): 1154-1161
14. De Jong JI, Farkas E, Stienstra CM, Plass JP. Cerebral hypoperfusion capillary damage in the hippocampal CA1 area that correlates with spatial memory impairment. *Neuroscience* 1999; 91 (1): 203-10
15. Mass JL, Bousser MG, Lacombe C, Agar N. Hyperlipidemic dementia. *Neurology* 1985; 35: 1385-1387
16. Rogers RL, Meyer JS, Mc Clinck K, Mortel KF. Reducing hypertriglyceridemia in elderly patients with cerebrovascular disease stabilizes or improves cognition and cerebral perfusion. *Angiology* 1989; 40 (4): 260-269
17. Goodin DS. Event -related (endogeneous) potential. In: Aminoff MJ (ed). *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*.
18. Ben-David Y, Pratt H, Landman Z, Fradis M, Podoshin L, Yeshurun D.A comprasion of auditory brain-stem evoked potentials in hyperlipidemic and normolipemic subjects. *Laryngoscope* 1986; 96 (2): 186-189
19. Hohman D, Kahaly G, Warzelhan J. Effect of hyperlipidemia and hypothyroidism on auditory evoked brainstem responses. *Hno* 1990; 38 (12): 446-450
20. Saito T, Sato K, Saito H. An experimental study of auditory dysfunction with hyperlipo-proteinemia. *Arch Otorhinolaryngol* 1986; 243 (4): 242-245
21. Kökmen E, Naessens JM, Offord KP. A short test of mental status.description and preliminary results. *Mayo Clin. Proc* 1987; 62: 281-288
22. Kostis JB, Rossen RC, Wilson AC. Central nervous system effects of hmg coa reductase inhibitors: lovastatin and pravastatin on sleep and cognitive performance in patients with hypercholesterolemia. *J Clin Pharmacol* 1994; 34 (10): 989-996
23. Cutler N, Sramek J, Veroff A, Block G, Stauffer L, Lines C. Effects of tretment with simvastatin and pravastatin with hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39 (3): 333-336

24. Goodin DS, Aminoff MJ. Electrophysiological differences between subtypes of dementia. *Brain* 1986, 109 (Pt 6): 1103-1113.
25. Cohen SN, Syndulko K, Rever B, Kraut J, Coburn J, Tourtellotte WW. Visual evoked potentials and long event-related potential in chronic renal failure. *Neurology* 1983, 33: 1219-1222.
26. Pozzessere G, Valle E, de Crignes S, Cordishi VM, Fattapposta F, Rizzo PA, Pietravalle P, Cristina G, Morano S, di Mauro U. Abnormalities of cognitive functions in IDDM revealed by event-related potential analysis. Comparison with short-latency evoked potentials and psychometric tests. *Diabetes*, 1991, 40 (8): 952-958.
27. Porjesz B, Begleiter H. Human evoked brain potentials and alcohol. *Alcoholism* 1981, 5 (2): 304-317
28. Rockstroh B, Elbert T, Lutzenberger W, Allenmuller E.

- Effects of anticonvulsant benzodiazepine clonazepam on event-related brain potentials in humans. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1991, 78: 142-49.
29. Reeves RR, Struve FA, Patrick G, Payne DK, Thirstrup LL. Auditory and visual P300 cognitive evoked responses in patients with COPD: relationship to degree of pulmonary impairment. *Clin Electroencephalogr* 1999, 30 (3): 122-125.
30. Lahoz Zamarro MT, Abenia Ingalature JM, Valles Varela H, Rubio Calve E. The influence of hypercholesterolemia and noise on human auditory function. *An Otolaryngol Esp* 1993; 20 (6): 659-671
31. Suckfull M, Thiery J, Wimmer C, Mees K, Schorn K. Hypercholesterolemia and hyperfibrinogenemia in sudden hearing deafness. *Laryngorhinootologie*. 1997; 76 (8): 453-457