

Hemodiyaliz Tedavisi Gören Üremik Hastalarda İşitsel P₃₀₀ Olaya Bağlı Uyarılmış Potansiyel Değişikliği

Dr. Atilla KARA¹, Dr. Gülten TUNALI¹, Dr. Taner ÖZBENLİ¹,
Dr. Tekin AKPOLAT², Dr. Musa K. ONAR¹

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji¹ ve İç Hastalıkları² Anabilim Dalı,
SAMSUN

✓ Hemodializ tedavisi gören 25 kronik üremik hasta ve 25 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunun bilişsel işlevleri P₃₀₀ olaya bağlı endojen uyarılmış potansiyel incelemesi ile araştırıldı. Çalışmanın amacı, nörolojik semptomu bulunmayan üremik hastalarda dializ öncesi ve sonrası, bilişsel işlevlerdeki değişiklikleri objektif olarak değerlendirmektir. Hastalara dializ tedavisi öncesi ve sonrası test uygulandı. P₃₀₀ potansiyelleri işitsel uyarıcı ile ve 'oddball paradigması' yöntemi ile kayıt edildi. Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için nöropsikolojik test olarak Mini Mental Test uygulandı. Hem dializ öncesinde ve hem de dializ sonrasında mini mental durum skorları ile P₃₀₀ dalga latansları arasında önemli korelasyonlar vardı. Dializ tedavisinden önce P₃₀₀ dalga latanslarında uzamalar tedavi ile önemli oranda normal değerlere dönüyordu. Tüm bu veriler, kronik böbrek yetmezliği tanısı ile izlenen hastalarda bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde işitsel olaya bağlı endojen uyarılmış potansiyel incelemelerinin yararlı bir yöntem olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Olaya bağlı potansiyel, P₃₀₀, hemodializ

✓ **The Changes of Auditory Event-Related Potentials in the Uremic Patients Under Hemodialysis Treatment**

We have searched the cognitive functions of chronic uremic patients under hemodialysis treatment by using event-related potential (P₃₀₀) recordings. The tests have been applied to the patients before and after hemodialysis treatment. P₃₀₀ event-related potentials have been recorded according to oddball paradigm by using auditory stimulus. The tests of mini mental status have been applied as a neuropsychologic tests to evaluate cognitive functions. There was a significant correlation between the scores of mini mental status and the latencies of P₃₀₀ wave both before and after hemodialysis treatment. The prolongations of P₃₀₀ wave latencies recorded in the period of pretreatment have been turned in the normal values in the period of posttreatment in the most of patients. These data have showed that event-related potential recording was a useful test in the evaluation of cognitive functions of the patients followed by the diagnosis of chronic renal failure.

Key words: Event-Related potentials, P₃₀₀, hemodialysis

GİRİŞ

Endojen potansiyeller, olgu uyarana seçici olarak dikkatini vererek hedef uyarıcı diğer uyarıcılar içinden seçip ayırt ettiğinde ortaya çıkar. Onun için olaya ilişkin endojen potansiyeller (OİEP) uyarıcıya bağımlı değil, kişiye, kişinin dikkatine, bilinç ve bilişim durumuna bağlıdır. P₃₀₀ oluşturmak için kişiye

sık verilen bir ses uyarıcı ile bu sık uyarıcının arasında seyrek ve rastgele olarak süresi daha kısa ya da daha uzun yani farklı bir ses verilir. Sık olanlar eksojen uyarılmış potansiyelleri oluşturur. Kişiye, sık uyarıcıları ihmal edip, seyrek olanları sayması ve sadece bu seyrek uyarıcılara dikkat etmesi söylenir. Bu dikkat durumunda eksojen uyarılmış po-

tansiyellere bir takım yeni dalgaların eklendiği görülür. Bunlar OİEP'lerdir. Endojen potansiyellerin kısa latanslı uyarılmış potansiyellerden (eksojen olaya ilişkin potansiyellerden) en önemli farkı da buradadır. Endojen potansiyeller uyarana bağımlı değilken eksojen potansiyeller uyarana bağımlıdır⁽¹⁻¹⁵⁾.

P_{300} dalga latansı dikkatin derecesi ile negatif bir korrelasyon gösterirken, bilişsel işlevlerdeki bozulma ile pozitif korrelasyon gösterir. Bir başka deyişle dikkatin derecesi arttıkça P_{300} dalga latansı kısalır, bilişsel işlevlerdeki bozulma arttıkça P_{300} dalga latansı uzar⁽⁵⁾.

Bu çalışmanın amacı nörolojik semptomu olmayan üremik hastalarda dializ öncesi ve sonrası olaya bağlı P_{300} potansiyel değişikliğini kaydederek bilişsel işlevlerde değişiklik olup olmadığını objektif olarak ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta ve kontrol gruplarını oluşturan bireylerde elektrofizyolojik tetkikten önce detaylı öykü alındı ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Hasta grubunda ensefalopati yapabilecek başka bir metabolik neden yoktu. Kontrol grubu ise tamamen sağlıklı kişilerden oluşturuldu.

Hastalarda olaya bağlı P_{300} endojen potansiyel kayıtları dializ başlamadan 2 saat öncesinde ve dializden sonra 2 saat içerisinde yapıldı. Hastalar haftada 2 veya 3 kez dializ tedavisi görüyorlardı (ortalama 2.76). Glisemi, azotemi ve kreatininemi değerleri dializ öncesi ve sonrası ölçüldü.

İnceleme için Nihon Kohden Neuropack 8 cihazı kullanıldı. Elektriksel impedansı düşük seviyelerde tutmak için hastalar sessiz bir odada ve rahat pozisyonda oturtuldular. Elektrod-deri rezistansı 5 Kohm değerinin altına düşürüldü. Toprak elektrod Fpz noktasına ve referans elektrod her iki kulağa

bağlandı. Aktif elektrof Cz noktasına konuldu. P_{300} dalga cevabı binaural akustik stimulus kullanılarak elde edildi. Rastgele 200 klik verildi. Bunların yaklaşık %80'i düzenli seslerden, %20'si ise rastgele gelen uzun süreli seslerden oluşuyordu (İntensite 80 dB, rise-full time: 10 msn, plato: 20 msn). İnceleme esnasında bireyden nadir gelen rastgele sesleri duyduğu zaman aklında tutması ve sayması istendi. N_{100} (N_1), P_{200} (P_2), N_{200} (N_2) ve P_{300} (P_3) dalgaları latans değerleri, N_1 - P_2 ve N_2 - P_3 amplitüdü ölçüldü. Ayrıca dializ tedavisi öncesi ve sonrası mini mental test uygulandı.

Bu değerlendirmeler dializ öncesi ve sonrası dönemlerde ayrı ayrı yapılarak aradaki farkların istatistiksel analizleri yapıldı.

Önce kontrol grubunda P_{300} dalga latanslarının yaşla olan korelasyonu incelendi. Daha sonra dializ öncesi ve dializ sonrasında latans ve amplitüd ortalama değerleri arasındaki farkların istatistiksel analizi yapıldı.

Ayrıca kan biyokimyası ve mini mental durum ile P_{300} dalga latansları arasındaki korelasyonlar değerlendirildi.

Araştırma, vaka-kontrol tipinde planlandı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde bağımlı ve bağımsız örnekler için student t testi ve varians analizi için ANOVA kullanıldı. Latanslar ve amplitüdüden ortalama değerleri dializ öncesi ve sonrası için elde edildi. Her hasta için, dializ öncesi ve sonrası kaydedilen endojen potansiyellerin latans ve amplitüd değerleri belirlendi. Her bir hasta için elde edilen bu parametreler kontrol grubundan elde edilen üst sınır değerleri (ortalama +2 standart hata) ile kıyaslandı.

BULGULAR

Bu çalışma hemodializ tedavisi gören 25 hasta ile sağlıklı 25 kişiden oluşan kontrol grubunda yapıldı. Üremik hastaların 12'si erkek (%84), 13'ü kadındı (%52). Kontrol

grubu, yaş ve cinsiyet dağılımı özellikleri itibariyle hasta grubuna uygunluk gösterecek şekilde seçildi. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı açısından eşleştirildi. Hasta grubu yaş ortalaması 37.3±2.64 (19-64), kontrol grubu yaş ortalaması 37.5±2.44 (20-63) olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Kan parametrelerinden; glukoz için dializ öncesi değer 92.9 mg ± 2.4, sonrası değer 90.3 mg ± 2.8, kreatinin için önce 12.7 mg ± 0.7 sonra 5.0 mg ± 0.4 ve azotemi için önce 121.5 mg ± 9.0 sonra 41.0 mg ± 4.1 olarak bulundu. Glisemi için dializ öncesi ve sonrasında istatistiksel açıdan bir fark yokken (p<0.05) kreatininemi ve azotemi açısından dializ sonrası anlamlı azalma vardı (Kreatininemi için p<0.001 ve azotemi için p<0.001).

Kontrol grubunda P₃₀₀ dalga latanslarının yaşla güçlü bir şekilde korelasyon gösterdiği görüldü (r=0.76) (Grafik 1).

N₂₀₀ dalga latansı için kontrol grubu ile hasta grubu kıyaslandığında dializ öncesi aralarında anlamlı fark varken (p<0.05), dializ sonrası yapılan kayıta fark anlamlı değildi (p>0.05) (Tablo I ve II).

P₃₀₀ dalgasında kontrol grubu ile hasta grubu karşılaştırıldığında dializ öncesinde fark anlamlıydı. Dializ sonrasında ise hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı (p>0.05) (Tablo I ve II).

P₃₀₀ amplitüdü kontrol grubunda dializ öncesi hastalar ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (p<0.05). Dializ sonrasında da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu anlamlı fark devam ediyordu (Tablo I ve II).

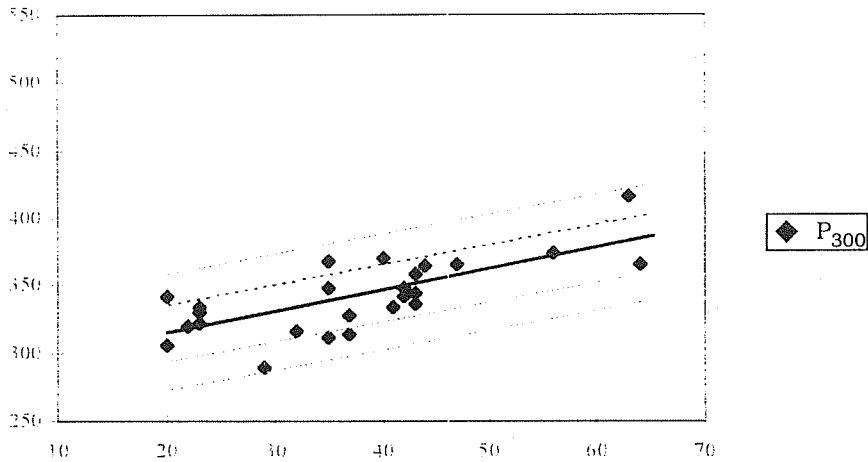
N₂₀₀ dalga latansı dializ öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark gösteriyordu (p<0.05). Ancak bu fark P₃₀₀ dalga latansındaki dializ öncesi ve sonrası fark kadar anlamlı değildi (p<0.001) (Tablo III).

Hastaların dializ sonrası P₃₀₀ dalgası amplitüdülerinde artış olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p>0.05) (Tablo III).

Mini mental durum (MMD) skoru dializ öncesi 25.9 ± 0.38 ve dializ sonrası 27.7 ± 0.34 olup fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0.05).

Dializ öncesi hastalar kontrol grubu ile

Grafik 1. Kontrol grubunda P₃₀₀ değerlerinin yaşa göre dağılımı.



Tablo I. Kontrol Grubu ve Dializ Öncesi Hasta Grubu P₃₀₀ Dalga Latansı, N₂₀₀ Dalga Latansı ve P₃₀₀ Dalga Amplitüd Değerleri Karşılaştırması.

Endojen uyarılmış potansiyeller	Hasta grubu latans değeri (msn)	Kontrol grubu latans değeri (msn)	p
N ₂₀₀	260.3 ± 9.6	236.6 ± 6.12	< 0.05
P ₃₀₀	378.2 ± 8.9	341.9 ± 5.4	< 0.001
	Amplitüd (µV)	Amplitüd (µV)	
P ₃₀₀ Amp.	12.1 ± 1.5	17.3 ± 0.3	< 0.05

Tablo II. Kontrol Grubu ve Dializ Sonrası Hasta Grubu P₃₀₀ Dalga Latansı, N₂₀₀ Dalga Latansı ve P₃₀₀ Dalga Amplitüd Ortalama Değerleri Karşılaştırması.

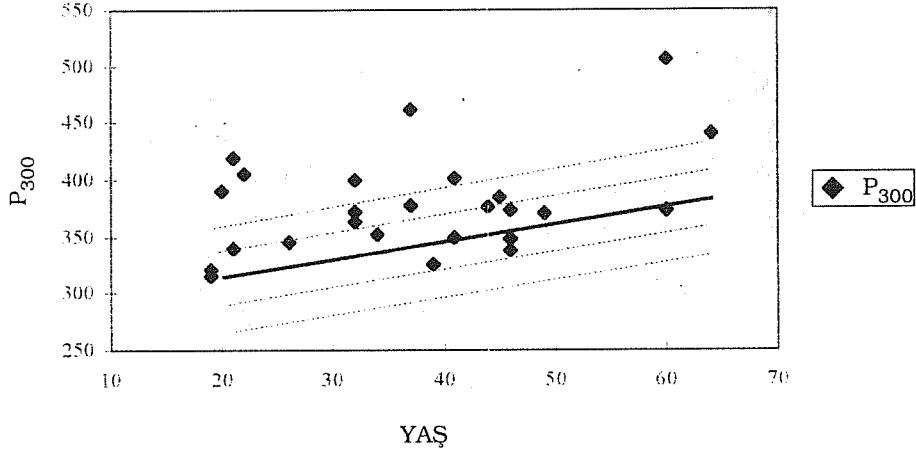
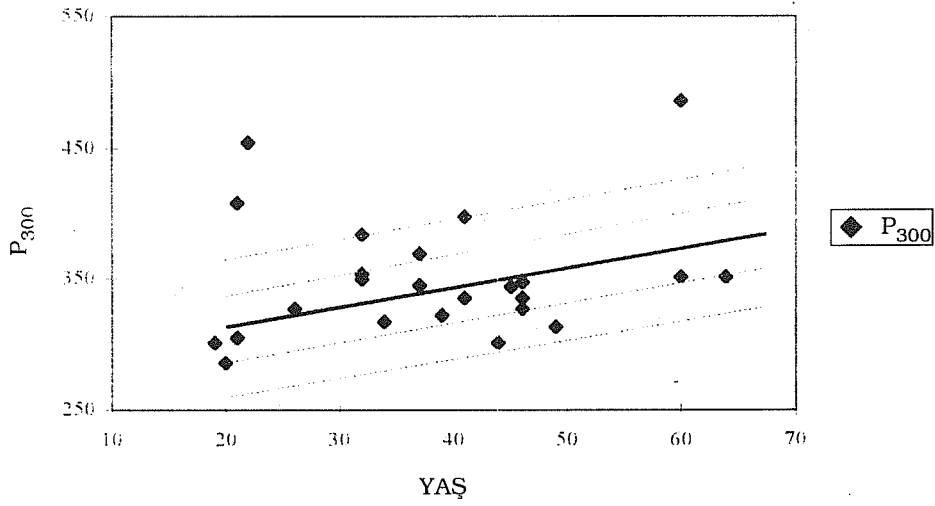
Endojen uyarılmış potansiyeller	Hasta grubu latans değeri (msn)	Kontrol grubu latans değeri (msn)	p
N ₂₀₀	242.8 ± 42.7	236.6 ± 30.6	> 0.05
P ₃₀₀	349.0 ± 47.4	341.9 ± 27.1	> 0.05
	Amplitüd (µV)	Amplitüd (µV)	
P ₃₀₀ Amp.	13.6 ± 6	17.3 ± 1.5	< 0.05

Tablo III. Dializ Öncesi ve Sonrası P₃₀₀ Dalga Latansı, N₂₀₀ Dalga Latansı ve P₃₀₀ Dalga Amplitüdünün Ortalama Değerleri Karşılaştırılması.

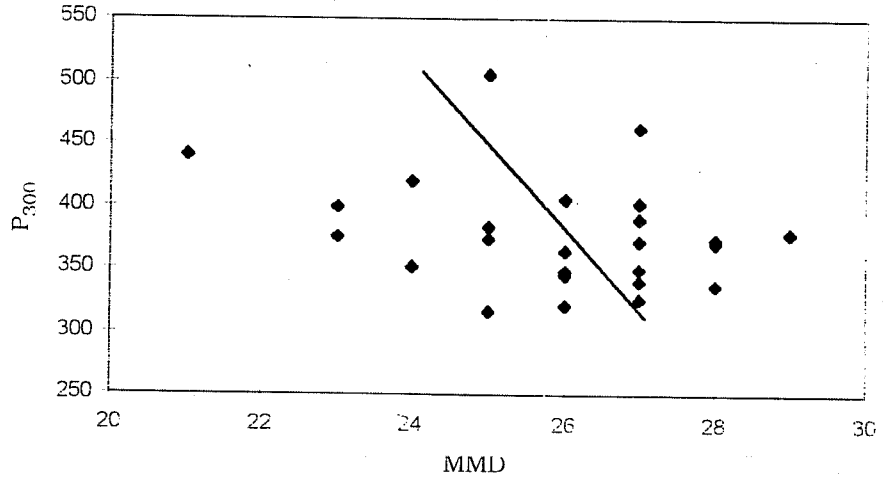
Endojen uyarılmış potansiyeller	Dializ öncesi latans değeri (msn)	Dializ sonrası latans değeri (msn)	p
N ₂₀₀	260.3 ± 48.3	236.6 ± 30.6	< 0.05
P ₃₀₀	378.2 ± 44.5	349.0 ± 47.4	< 0.01
	Amplitüd (µV)	Amplitüd (µV)	
P ₃₀₀ Amp.	12.1 ± 7.6	13.6 ± 6	> 0.05

karşılaştırıldığında 8 hastada (%32) P₃₀₀ dalga latansı laboratuvarımızın normal değerlerinin üzerinde bulunuyordu. Dializ sonrasında ise 5 (%20) hastada bu değerler normal sınırlara çekilirken kalan 3 (%12) hastada latans uzaması devam ediyordu (Grafik 2 ve 3).

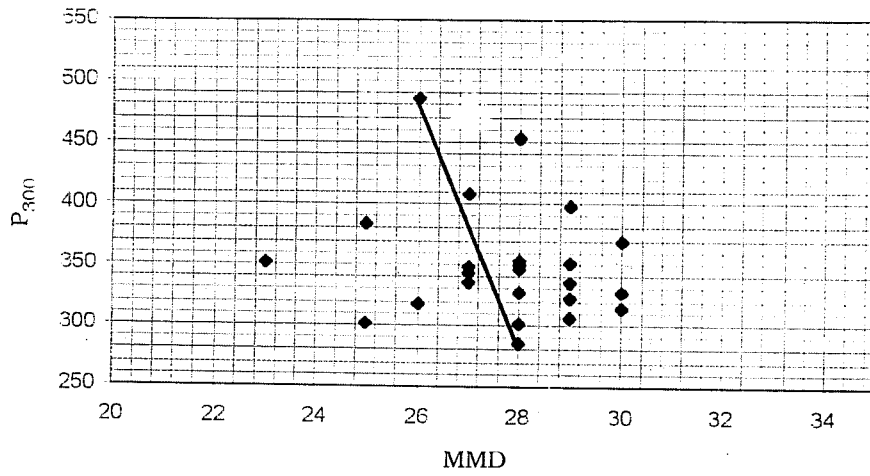
Kan biyokimyası (kreatininemi ve azotemi) ile P₃₀₀ dalga latansı arasında bir korelasyon bulunamadı (r=0.26, p>0.05). MMD puanları dializ öncesi ve sonrasında P₃₀₀ dalga latansı ile korelasyon gösteriyordu (sırasıyla r=0.52 ve 0.58, p<0.05) (Grafik 4 ve 5).

Grafik 2. Dializ öncesi P₃₀₀ değerlerinin yaşa göre dağılımı.**Grafik 3.** Dializ sonrası P₃₀₀ değerlerinin yaşa göre dağılımı.

Grafik 4. Dializ öncesi P_{300} değerlerinin MMD ile korelasyonu



Grafik 5. Dializ sonrası P_{300} değerlerinin MMD ile korelasyonu



TARTIŞMA

Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği-nin ve hemodiyaliz tedavisinin endojen potansiyeller üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla hem N₂₀₀ ve hem de P₃₀₀ dalga latanslarında uzama saptanmıştır. Ancak P₃₀₀ dalga latansındaki uzama N₂₀₀ dalga latansındaki uzamadan çok daha belirgin idi. Bu dalgalardan önce oluşan ve eksojen olduğu kabul edilen N₁₀₀ ve P₂₀₀ dalga latansları bakımından iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark mevcut değildi.

P₃₀₀ amplitüdü değerleri bakımından hasta grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir.

P₃₀₀ dalga latansları ile MMD skalası skor (puan)ları arasındaki korelasyon incelendiğinde, hasta grubunda hem dializ öncesi ve hem de dializ sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edildi. Şöyle ki skor değerleri arttıkça P₃₀₀ dalga latansı kısalıyordu. Bu bulgu, P₃₀₀ dalgasının bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde önemli bir nörofizyolojik gösterge olduğu görüşünü desteklemektedir.

Dializ sonrası P₃₀₀ dalga latansı ortalama değerleri dializ öncesi ortalama değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar olduğu gözlemlendi. Aynı şekilde N₂₀₀ dalga latanslarında da dializ sonrasında anlamlı azalma saptandı. Ancak N₂₀₀ dalga latans değişiklikleri P₃₀₀ dalga latansında tespit edilen değişiklikler kadar belirgin değildi. P₃₀₀ dalga amplitüdü dializ sonrasında artışlar bulundursa da bu artışlar istatistiksel yönden anlamlı olarak değerlendirilmedi.

Dializ sonrasında P₃₀₀ dalga latansları bakımından hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan bir fark bulunamadı.

Daha önce yapılan başka bir çalışmada

kronik böbrek yetmezliği tanısı ile izlenen hastalarda dializ öncesinde yapılan değerlendirmede P₃₀₀ latansında uzama bulunmuştur. Dializ sonrasında P₃₀₀ latansında ve MMD skalası skorlarında düzelme tespit edilmiştir. Bu çalışma 20 hastada yapılmıştır ve N₂₀₀ dalga latansı değerlendirilmemiştir. Sadece P₃₀₀ latansındaki kısalma anlamlı bulunmuştur. P₃₀₀ dalga amplitüdünde hafif derecede bir düzelme olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme bulunmamıştır⁽²⁾. Daha geniş bir hasta grubuyla, biz de benzer sonuçlara ulaştık. Ayrıca N₂₀₀ dalga latansında da bir kısalma bulduk. Bu, endojen bir potansiyel olup olmadığı konusunda kuşkulular bulunan N₂₀₀ dalgasının da bilişim ile ilgili olabileceğini destekler. Sözü edilen çalışmada dializ sonrasındaki P₃₀₀ dalga latans değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmamıştır. Ayrıca her hasta için P₃₀₀ dalga latansları ayrı ayrı değerlendirilip uzun olan hasta sayısı belirtilmemiştir. Yine dializ sonrası MMD skalası skorlarındaki düzelmelerin P₃₀₀ latans değerleri ile korele olup olmadığı konusunda da bir bilgi yoktur.

Yine Tenyson ve ark.⁽¹⁰⁾ çalışmalarında dializ sonrası hastalarda, P₃₀₀ amplitüd değerlerinin arttığını bildirmişlerdir. Ancak P₃₀₀ dalga latansında anlamlı bir kısalma saptayamamışlardır. Bizim çalışmamızda dializ öncesi ve sonrası hem P₃₀₀ dalga latansında hem de P₃₀₀ dalga amplitüdünde değişiklik görülmüş. Bunlardan P₃₀₀ dalga latansındaki düzelme istatistiksel açıdan anlamlı iken P₃₀₀ dalga amplitüdündeki artış anlamlı değildi.

P₃₀₀ dalga latansının bilişsel testlerin, dikkat ve bellek süreçlerinde etkilenme ile uzadığı bulunmuştur. Bundan dolayı dalga latansındaki uzama bilişsel işlevlerde bir bozulmayı yansıtır⁽²⁾. Bu veri, dializ tedavisi altındaki üremik hastalarda klinik olarak asemptomatik aşamada olsalar bile, endojen

potansiyel kayıtlamalarının serebral bilişsel işlevlerdeki defisiti erken aşamada belirleyebileceğini gösterir⁽²⁾.

Hastaların dializ öncesi ve sonrası bilişsel muayeneleri normal olarak bulunmasına ve nöropsikolojik test değerlendirme sonuçları normal olmasına rağmen bugün için bilişsel durumun objektif bir göstergesi olarak kabul edebileceğimiz bir olaya bağlı endojen potansiyel olan P₃₀₀ dalgasının latansının dializ öncesinde uzun olması, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda üremik ensefalopatinin erken aşamada belirlenebileceğini ve bu hastaların takibinde P₃₀₀ testinin kullanılabilirliğini gösterir. Birçok bilişsel bozukluğun bulunduğu hastalıklarda olduğu gibi üremide de P₃₀₀ dalgasının uzun bulunması bu testin klinik olarak kullanımını sağlam temellere dayandırmaktadır.

Bu çalışmada, dializ sonrası azotemi değerlerinin düşmesi ile birlikte P₃₀₀ dalga latansı değerleri de normale dönmektedir. Ancak bizim çalışmamızda bunlar arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Dializ tedavisi ile belirlenemeyen solidlerin de kandan uzaklaştırılmasının bir katkısı olabilir. Mental fonksiyonlarının düzelmesinde bu durumun etkisi olabilir. Bu konuda kesin bir yargıya varmak için daha fazla sayıda hasta üzerinde çalışmanın uygun olacağı kanısındayız. Bu sonuçlarla dializ tedavisinin hastaların kan kimyasal değerlerini normal sınırlara çekerken nöronal disfonksiyonu da düzelttiğini söyleyebiliriz.

Sonuç olarak olaya bağlı endojen potansiyellerden P₃₀₀, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde kolay uygulanabilir, güvenilir ve objektif bir nörofizyolojik testtir. Hemodializ tedavisinin üremik ensefalopati üzerine etkisinin izlenmesinde bu testten yararlanabiliriz. Elimizdeki veriler;

1- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda eksojen potansiyel latans değerlerinin normal kalırken, endojen potansiyel latanslarında uzamalar olduğunu,

2- Endojen potansiyellerden P₃₀₀ dalga latans uzamasının, N₂₀₀ dalga latansındaki uzamadan daha belirgin bulunduğunu,

3- Kronik böbrek yetmezliğinde P₃₀₀ dalga amplitüdünde de azalma görüldüğünü,

4- Dializ tedavisi ile endojen potansiyel latanslarında önemli düşüşler ortaya çıktığını,

5- Dializ tedavisi ile endojen potansiyel amplitüdü artışının istatistiksel yönden anlamlı olmadığını,

6- Dializ öncesinde ve dializ sonrasında P₃₀₀ dalga latansı değişimleri ile MMD skorları değişimleri arasında anlamlı korelasyonlar bulunduğunu göstermektedir.

Buna göre, olaya bağlı endojen potansiyellerden P₃₀₀, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda bilişsel fonksiyonun değerlendirilmesinde nörofizyolojik bir test olarak önerilebilir.

Geliş tarihi : 24.02.1997

Yayına kabul tarihi : 30.09.1997

Yazışma adresi :

Dr. Gülten TUNALI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Nöroloji Anabilim Dalı

55139 SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Tennyson TE, Brown WS, Vaziri ND et al. Event-related potential changes during hemodialysis. *Artificial Kidney and Dialysis* 1985; 6 (815): 269-276.B.F.
2. Gallow V, Alberti A. Changes in auditory P3 event-related potentials in uremic patients undergoing hemodialysis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1994; 34: 397-402.
3. Goodin DS, Starr A, Chippendale T, et al. Sequential changes in the P3 component of the auditory evoked

- potential in confusional states and dementing illness
Neurology 1983; 33: 1215-8.
4. Polich J. P₃₀₀ Development from auditory stimuli. *Psychophysiology* 1986; 23: 590-7.
 5. Polich J, Eischen SE, Collins GE. P₃₀₀ from single auditory stimulus. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1994; 92: 253-61.
 6. Polich J, Ehlers CL, Otis S, et al. P₃₀₀ latency reflect the degree of cognitive decline in dementing illness. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1986; 63: 138-144.
 7. Yaltkaya K, Nuzumlalı D. Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller. *Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Derneği Yayınları* 1995, No: 2, Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova-İzmir, sayfa: 1-35.
 8. Pelosi L, Holly M, Slade T, et al. Event-related potential (ERP) correlates of performance of intelligence tests. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1992; 84 (6): 515-20.
 9. Goodin DS. Event-Related (Endogenous) Potentials. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology, Second Edition*, Aminoff MS, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne. 1986; pp 627-648.
 10. Cohen SN, Syndulko K, Rever B, et al. Visual evoked potentials and long latency event-related potentials in chronic renal failure. *Neurology* 1983; 33: 1219-22.
 11. Carballo-Gonzales JA, Valdes-Sosa P, Valdes-Sosa M. Detection of event related potential. *Intern. J. Neuroscience* 1989; 46: 109-122.
 12. Messenheirer JA, Robertson KR, Wilkins JW. Event-related potentials in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Arch. Neurol* 1992; 49: 396-400.
 13. Marrow LA, Steinhauer SR, Hodgson MJ. Delay in P₃₀₀ Latency in patients with organic solvent exposure. *Arch. Neurol*. 1992; 49: 315-320.
 14. Biasoli S, D'Andrea G, Feriani M. et.al. Uremic encephalopathy: an updating *Clinical Nephrology* 1986; 25 (2): 57-63.
 15. Massioui FE and Lesèvre N. Attention Impairment and psychomotor retardation in depressed patients an event-related potential study. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1988; 70: 46-55.

