ULOGA EVOCIRANIH POTENCIJALA U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI NEUROLOŠKIH OBOLJENJA DECE I ADOLESCENATA

Jasna Jančić^{1,2}

¹ Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

Kontakt e-mail: jasna.jancic.npk@gmail.com

Uvod

Studije evociranih potencijala (EP) imaju široku primenu i veliki značaj u dijagnostici i diferencijalnoj dijagnozi oboljenja u dečjem i adolescentnom dobu koja zahvataju senzorne puteve. EP su jednostavni za primenu, neinvazivni i posebno pogodni za razvojno doba, kada poimanje i saopštavanje senzorne simptomatologije detetu predstavlja problem, a dijagnostičara stavlja pred veliku dilemu.

EP predstavljaju električnu manifestaciju moždanih receptora kao odgovor na spoljni stimulus. U neurofiziološkoj praksi se primenjuje više modaliteta EP, multimodalni EP (MEP), za ispitivanje funkcija različitih senzornih sistema. Egzogeno izazvani potencijali podrazumevaju korišćenje različitih stimulusa u zavisnosti od sistema koji se ispituje: svetlosni stimulus se primenjuje kod vizuelnih EP (VEP), zvučni nadražaj kod auditivnih EP (AEP), dok je električni stimulus draž koja je u osnovi somatosenzornih EP (SSEP).

MEP su veoma osetljiv indikator disfunkcije senzornih sistema, što omogućava otkrivanje supkliničkih lezija. Kada postoje klinički ispadi u funkcionisanju senzornih puteva, MEP potvrđuju postojanje lezije i lokalizatorno je određuju. Pored kvalitativne, MEP imaju značajnu ulogu u kvantifikovanju i poređenju promena i praćenju njihove dinamike u vremenu i prostoru. Neurofiziološko praćenje pacijenata pod rizikom za oboljevanje i rana detekcija komplikacija osnovnog oboljenja ili hirurških i medikamentnih terapijskih procedura omogućava prevenciju i sprečavanje mogućih posledica po normalan razvoj nervnog sistema. MEP mogu koristiti u prognozi senzornog i sistemskog oporavka kod perinatalne asfiksije terminskih novorođenčadi, kortikalnog slepila i kome. Mogućnost utvrđivanja anatomske distribucije patološkog procesa se razlikuje u zavisnosti od modaliteta EP. Poseban značaj MEP daje mogućnost intraoperativnog monitoringa, kao i praćenja funkcija senzitivnih i senzornih sistema u jedinicama intenzivne nege.

Prednosti MEP se ogledaju u neinvazivnosti, odsustvu štetnih posledica, zbog čega se mogu višekratno primenjivati, objektivnosti nalaza uz nemogućnost svesne

kontrole ili simulacije od strane ispitanika i nepromenljivosti zapisa pri primeni medikamenata i anestetika. Nedostatak MEP je što ne pružaju etiološke informacije.

Mnoga neurološka oboljenja zahvataju optički sistem, što se može registrovati primenom VEP. Pored uloge pomoćne dijagnostičke metode, VEP pružaju mogućnost prekliničke detekcije asimptomatskih poremećaja, praćenje dinamike bolesti i efekata terapijskih procedura. Značaj VEP se ogleda i u razrešavanju diferencijalno-dijagnostičkih dilema, određivanju kliničkog stadijuma bolesti i predviđanju ishoda određenih stanja.

AEP su neinvazivna, objektivna metoda za ispitivanje akustičkog sistema. Pored izuzetno važne uloge u ispitivanju praga sluha u najranijem uzrastu, u neurološkoj praksi omogućava otkrivanje lezija anatomske lokalizacije koje se teže vizualizuju metodama neuroslikanja. Presimptomatsko registrovanje poremećaja, kao i neurofiziološko praćenje toka bolesti daju mogućnost ranog postavljanja dijagnoze i evaluacije terapijskih efekata. AEP su korisna metoda u otkrivanju „nemih“ lezija u moždanom stablu. Veliki broj neurodegenerativnih bolesti koje primarno zahvataju belu masu ili se šire na moždano stablo daju patološki odgovor na AEP.

Značaj SSEP čine mogućnosti objektivizovanja senzitivnih smetnji, lokalizaciono-visinske dijagnostike, prekliničkog otkrivanja lezija i diferencijalno-dijagnostičkog razjašnjavanja funkcionalnih smetnji. Veliki broj entiteta u dečjoj neurologiji daje značajne promene provođenja perifernim i centralnim somatosenzornim putevima.

Nalazi evociranih potencijala

Normalni nalazi ERG i VEP isključuju dijagnozu **neuronske ceroidne lipofuscinoze** (NCL). Značajno visoke amplitude VEP su patognomonične za kasnu infantnu formu Batten-ove bolesti. Progresija bolesti dovodi do deterioracije i razgradnje VEP [1].

Načinjene su brojne studije MEP u potrazi za utvrđivanjem korelacije nalaza EP sa stepenom **hidrocefalusa** i udruženih patoloških promena kao mogućeg indikatora neophodnosti neurohirurške intervencije. Pored izvesnih rezultata koji su ukazivali na pogoršanje

nalaza VEP sa kliničkom progresijom hidrocefalusa, primena VEP je dosta ograničena u dijagnostikovanju ovog entiteta. Nalaz VEP kod hidrocefalusa pokazuje produženje latencija i asimetriju u formiranju talasa, a varijabilnost nalaza je posledica raznovrsnosti intrakranijalne patologije i širokog spektra precipitujućih faktora koji se nalaze u osnovi ovog entiteta. Dramatično poboljšanje nalaza VEP u prvim nekoliko dana nakon implantacije šanta, kao i održavanje patološkog nalaza VEP kod pojave postoperativnih komplikacija ili malfunkcije šanta, predstavljaju značajan parametar, kako u ranom postoperativnom periodu, tako i u višegodišnjem praćenju [2].

U slučajevima **idiopatske intrakranijalne hipertenzije** (IIH), kliničkom pogoršanju vida prethodi kašnjenje VEP odgovora. Održavanje patološkog VEP nalaza je pokazatelj oštećenja optičkog nerva [3].

Kod **Leberove hereditarne optičke neuropatije** (LHON) nalaz VEP pokazuje produženje latencije talasa, pad amplitude, a sa napredovanjem bolesti i izmenjenu konfiguraciju odgovora. Vrednosti latencija i amplituda koreliraju sa kliničkim stepenom napredovanja bolesti. Izmenjeni nalazi VEP su registrovani kod asimptomatskih članova porodice od kojih će se kod nekih razviti klinička slika LHON [4]. Praćenje VEP ima veliki prediktivni značaj u ovoj grupi ispitanika. U kasnijim stadijumima bolesti, kada standardni VEP nije moguće ispitati zbog slabovidosti, primenjuje se „flash“ stimulacija nestrukturisanim svetlosnim stimulusima, koja ima samo kvalitativni značaj. AEP su izmenjeni kod velikog broja pacijenata sa LHON, kao i kod članova njihovih porodica. AEP pokazuju produženje intertalasnih intervala uz očuvanu konfiguraciju odgovora. Nalaz AEP ne koreliraju sa trajanjem i stepenom oštećenja. Izmenjeni neurofiziološki odgovori (AEP, VEP) potvrđuju multisistemski karakter LHON [4,5].

Kod **Charcot-Marie-Tooth - ove bolesti** (CMT) poređenje nalaza EP obolelih i članova njihovih porodica u korelaciji sa molekularno-genetičkom analizom i tipom nasleđivanja predstavlja izazov za neurofiziološka istraživanja. Najčešći nalazi AEP kod CMT u dečjem uzrastu su kašnjenje i niske amplitude odgovora [6], uz produženje intertalasnih intervala koje ukazuje na usporenje provođenja duž intraaksijskih akustičkih puteva i zahvaćenost centralnog nervnog sistema (CNS) [7]. Nalaz SSEP ukazuje na postojanje supkliničkih i kliničkih perifernih i centralnih oštećenja provođenja kod obolelih i asimptomatskih nosilaca mutacije koje ide u prilog sistemске zahvaćenosti CNS [8].

U grupi **leukodistrofija** (LD) MEP imaju karakterističan profil. Svi modaliteti EP pokazuju kašnjenje i razgradnju odgovora kod metahromatske LD (MLD) [9]. Kod Pelizaeus-Merzbacher-ove bolesti (PMD) nalaz audiometrije je normalan, uz prisustvo prva dva AEP talasa,

što ukazuje na očuvanje perifernog mijelina slušnih puteva [10]. Patološki nalaz AEP je među prvim objektivnim indikatorima za postavljanje dijagnoze Krabbe-obe bolesti (KD) sa ranim početkom. Poremećaji VEP se beleže u kasnijem toku KD [11]. Progresivni karakter AEP i VEP je u korelaciji sa nalazom na magnetnoj rezonanci (MR) i napredovanjem bolesti [12]. Svi modaliteti EP su patološki kod X-vezane adrenoleukodistrofije (X-ALD) odražavajući centralnu demijelinaciju. Neurofiziološka ispitivanja su korisna u ranom, prekliničkom otkrivanju X-ALD i praćenju terapijskih efekata nakon transplantacije matičnih ćelija hematopoeze [13] (Slika 1).

Slika 1. AEP nalaz kod pacijenta uzrasta 12 godina sa leukodistrofijom. Kašnjenje III talasa (4,5 ms) i V talasa (6,3 ms) sa produženjem intertalasnog intervala I-V (4,6 ms) desno.

Veliki broj autora se bavio ispitivanjem potencijalnog značaja MEP u predviđanju neurološkog ishoda posle **hipoksično-ishemičke encefalopatije** (HIE) kod novorođenčadi. Meta-analiza studija koje su ispitivale prognostički značaj primene kliničkih testova u evaluaciji neonatusa sa perinatalnom asfiksijom i HIE je pokazala značajnu ulogu VEP [14]. U rizičnoj grupi se sa velikom učestalošću javljaju poremećaji AEP: izmenjena morfologija i produženje intertalasnih intervala. Poremećaj provođenja kroz moždano stablo ima prediktivni značaj za motorno kašnjenje i neurološki deficit u prvoj godini života. U nekim studijama je pokazano da se nalazi AEP kod pretermijskih novorođenčadi sa HIE nisu značajno razlikovali od nalaza pretermijskih neonatusa bez perinatalnih problema, ali su postojale jasne razlike u odnosu na terminsku novorođenčad. Produženje ponto-mezencefaličnog AEP intervala ukazuje na poremećaj centralne auditivne funkcije [15]. Deca sa produženjem latencija

ili unilateralnim ili bilateralnim odsustvom kortikalnog odgovora na SSEP čine grupu sa potencijalnim neurološkim sekvelama. Nalaz SSEP značajno korelira sa neurološkim ishodom, ali ne i sa stepenom oštećenja [16]. SSEP je najbolji pojedinačni dijagnostičko-prognostički indikator rane prognoze kod dece sa HIE [17]. Utvrđen je i prediktivni značaj SSEP kod neonatusa sa HIE nakon terapijske primene hipotermije [18].

Pre razvoja MR, MEP su korišćeni za otkrivanje „druge“, klinički „neme“ lezije kod pacijenata sa sumnjom na **multiplu sklerozu** (MS). Otkrivanjem poremećaja provođenja u nekom od ostalih neuroloških sistema je bio dodatni nalaz u definisanju „multiple“ zahvaćenosti CNS [19]. Značaj MEP je utvrđen u predikciji onesposobljenosti, kada se sprovode u periodu remisije [20]. Optički putevi su često zahvaćeni na početku bolesti, pretežno sa znacima demijelinizacije. Iz tog razloga, VEP imaju važnu ulogu u ranom postavljanju dijagnoze pedijatrijske MS [21]. Mikrostrukturne promene u mozgu, utvrđene difuzionim tenzorskim imidžingom, značajno korelišu sa P100 latencijom VEP koja više odražava demijelinizaciju nego aksonalno oštećenje [22]. Nove terapijske mogućnosti u pravcu modifikovanja prirodnog toka MS su ponovo probudile interesovanje za primenu EP u praćenju progresije bolesti. Rano registrovanje EP ima značaj u predikciji nepovoljne progresije bolesti, a time i rane identifikacije pacijenata sa većom onesposobljenošću u daljem toku bolesti, koji su kandidati za agresivniju imunomodulatornu terapiju [23]. Najnovije studije predlažu uključivanje EP skora kao dodatne varijable u proceni ishoda terapijske efikasnosti kod relapsno-remitentne MS [24] (**Slika 2**).

Slika 2. VEP nalaz kod pacijentkinje uzrasta 15 godina sa retrobulbarnim neuritisom kao prvom manifestacijom multiple skleroze. Produženje P100 latencije (158 ms) i pad amplituda (N1P1 – 6,6 mikroV, P1N2 – 4,8 mikroV) na levom oku.

Kod **neurofibromatoze tip 1** (NF1) serijsko ispitivanje vidne funkcije nije pouzdano u otkrivanju progresije veličine glioma optičkog puta u razvojnom dobu, pre svega zbog lažno pozitivnih nalaza. Na VEP se beleže promene latencija i amplituda, sa nešto većom dijagnostičkom vrednošću [25]. Meta-analiza podataka dobijenih u studijama u periodu od 1980-2012. godine pokazala je visoku senzitivnost, a nisku specifičnost VEP, uz nepouzdanost nalaza usled nesaradnje kod mlađe dece [26]. Patološki nalazi MEP se registruju kod većine pacijenata sa NF1 i u odsustvu udruženih kliničkih simptoma i znakova. Mogu se primenjivati u praćenju supkliničkih ispoljavanja od strane CNS i perifernog nervnog sistema (PNS) kod pacijenata sa NF1 [27].

Moždani korteks kod **migrene** pokazuje hiper- ili hipoekscitabilnost u zavisnosti od primenjene stimulacije različitim tehnikama MEP, što je dovelo do uvođenja termina „disekscitabilnosti“ [28]. Različiti fenotipovi migrenske aure su moguća posledica različitih patofizioloških mehanizama. Na osnovu nalaza VEP pretpostavljeno je da je preaktivaciona kortikalna hiperekscitabilnost viša kod pacijenata sa kompleksnim neurološkim aurama nego kod onih sa običnom vizuelnom aurom ili kod zdravih ispitanika [29]. Pacijenti sa migrenom sa aurom u poređenju sa migrenom bez aure pokazuju više VEP amplitude koje korelišu sa mlađim uzrastom i ranijim početkom bolesti, dok je duže trajanje aure povezano sa produženjem latencija VEP talasa [30].

MEP su veoma korisna metoda u diferencijalno-dijagnostičkom objektivizovanju organskih od somatoformnih, psihogenih odnosno **funkcionalnih smetnji** vida, sluha i slabosti ekstremiteta, s obzirom na to da se na nalaz ne može voljno uticati [31,32,33].

Kod pacijenata sa **Wilson-ovom bolešću** (WD) MEP su korisni u evaluaciji supkliničkih neuroloških poremećaja [34].

Neurofiziološki testovi mogu biti od koristi u određivanju tipa **spinocerebelarne ataksije** (SCA) i usmeravanju ka molekularno-genetičkim ispitivanjima [35]. **Friedreich-ova ataksija** (FA) je najčešći tip ataksije sa ranim početkom koja zahvata somatosenzorni, piramidni, auditivni i vizuelni put. Progresija SSEP, AEP i VEP nalaza ukazuje na kontinuirani proces koji koreliše sa trajanjem bolesti [36].

Iako su **juvenilna mioklonička epilepsija** (JME) i **progresivne miokloničke epilepsije** (PME) etiološki, neurofiziološki, klinički i prognostički različiti entiteti, kao zajedničku karakteristiku imaju pojavu visoke amplitude neke od komponenata kortikalnog odgovora na SSEP koja se naziva gigantski („giant“) SSEP. Za razliku od JME, kod PME kasnije dolazi do promene morfologije i razgradnje kortikalnog odgovora [37,38] (**Slika 3**).

Slika 3. SSEP nalaz kod pacijentkinje uzrasta 16 godina sa juvenilnom miokloničkom epilepsijom. Visoka amplituda primarnog kortikalnog kompleksa N20-P25 (9,9 mikroV) iznad somatosenzornog korteksa desne hemisfere.

Zaključak

EP predstavljaju pomoćnu dijagnostičku metodu, veoma značajnu u diferencijalnoj dijagnozi neuroloških entiteta u razvojnoj neurologiji u kontekstu sa drugim kliničkim, neurofiziološkim i neuroradiološkim ispitivanjima. Sa razvojem tehničkih mogućnosti proširuje se spektar primene i osetljivost metode.

Reference

- Jadav RH, Sinha S, Yasha TC, Aravinda H, Gaythri N, Rao S, et al. Clinical, electrophysiological, imaging, and ultrastructural description in 68 patients with neuronal ceroid lipofuscinoses and its subtypes. *Pediatr Neurol* 2014; 50:85-95.
- Desch LW. Longitudinal stability of visual evoked potentials in children and adolescents with hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:113-7.
- Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Drory VE. Visual evoked potentials in idiopathic intracranial hypertension. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111:433-6.
- Jančić-Stefanović J, Kostić V, Carelli V. Vizuelni i auditivni evocirani potencijali u dijagnostici Leberove hereditarne optičke neuropatije. Zbornik radova i sažetaka, VIII Kongres kliničke neurofiziologije Srbije i Crne Gore sa međunarodnim učešćem, Udruženje za kliničku neurofiziologiju Srbije i Crne Gore, Beograd, 2005: 80-6.
- Mondelli M, Rossi A, Scarpini C, Dotti MT, Federico A. BAEP changes in Lebers hereditary optic atrophy: further confirmation of multisystem involvement. *Acta Neurol Scand* 1990; 81:349-353.
- Rance G, Ryan MM, Bayliss K, Gill K, O'Sullivan C, Whittechurch M. Auditory function in children with Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 2012; 135:1412-22.
- Murru MR, Vannelli A, Marrosu G, Cocco E, Corongiu D, Tranquilli S, et al. A novel Cx32 mutation causes X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with brainstem involvement and brain magnetic resonance spectroscopy abnormalities. *Neurol Sci* 2006; 27:18-23.
- Zambelis T, Panas M, Kokotis P, Karadima G, Kararizou E, Karandreas N. Central motor and sensory pathway involvement in an X-linked Charcot-Marie-Tooth family. *Acta Neurol Belg* 2008; 108:44-7.
- Zafeiriou DI, Kontopoulos EE, Michelakakis HM, Anastasiou AL, Gombakis NP. Neurophysiology and MRI in late-infantile metachromatic leukodystrophy. *Pediatr Neurol* 1999; 21:843-6.
- Kuan CC, Sano M, Kaga K, Kodama M, Kodama K. Hearing profile and MRI myelination of auditory pathway in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Acta Otolaryngol* 2008; 128:539-46.
- Aldosari M, Altuwaijri M, Husain AM. Brain-stem auditory and visual evoked potentials in children with Krabbe disease. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:1653-6.
- Husain AM, Altuwaijri M, Aldosari M. Krabbe disease: neurophysiologic studies and MRI correlations. *Neurology* 2004; 63:617-20.
- Zgorzalewicz-Stachowiak M, Stradowska TJ, Bartkowiak Z, Galas-Zgorzalewicz B. Cerebral childhood and adolescent X-linked adrenoleukodystrophy. Clinical presentation, neurophysiological, neuroimaging and biochemical investigations. *Folia Neuropathol* 2006; 44:319-26.
- van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, Post B, van der Lee JH. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics* 2013; 131:88-98.
- Jiang ZD, Wilkinson AR. Brainstem auditory evoked response at term in preterm infants after perinatal hypoxia-ischaemia. *Acta Paediatr* 2006; 95:1400-4.
- Julkunen MK, Himanen SL, Eriksson K, Janas M, Luukkaala T, Tammela O. EEG, evoked potentials and pulsed Doppler in asphyxiated term infants. *Clin Neurophysiol* 2014; 125:1757-63.
- Lori S, Bertini G, Molesti E, Gualandi D, Gabbanini S, Bastianelli ME, et al. The prognostic role of evoked potentials in neonatal hypoxic-ischemic insult. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(1):69-71.
- Garfinkle J, Sant'Anna GM, Rosenblatt B, Majnemer A, Wintermark P, Shevell MI. Somatosensory evoked potentials in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19:423-8.
- Kraft GH. Evoked potentials in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013; 24:717-20.
- Schlaeger R, D'Souza M, Schindler C, Grize L, Kappos L, Fuhr P. Prediction of MS disability by multimodal evoked potentials: investigation during relapse or in the relapse-free interval? *Clin Neurophysiol* 2014; 125:1889-92.

21. Voitenkov V, Skripchenko N, Klimkin A. Visual pathways involvement in clinically isolated syndrome in children. *Int J Ophthalmol* 2015; 8:382-4.
22. Lobsien D, Ettrich B, Sotiriou K, Classen J, Then Bergh F, Hoffmann KT. Whole-brain diffusion tensor imaging in correlation to visual-evoked potentials in multiple sclerosis: a tract-based spatial statistics analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35:2076-81.
23. Leocani L, Comi G. Clinical neurophysiology of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014; 122:671-9.
24. Margaritella N, Mendozzi L, Garegnani M, Nemni R, Giarlardi E, Pugnetti L. The EP-score to assess treatment efficacy in RRMS patients: a preliminary study. *Int J Neurosci* 2015; 125:38-42.
25. Kelly JP, Weiss AH. Detection of tumor progression in optic pathway glioma with and without neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol* 2013; 15:1560-7.
26. Van Mierlo C, Spileers W, Legius E, Casteels I, Cassiman C. Role of visual evoked potentials in the assessment and management of optic pathway gliomas in children. *Doc Ophthalmol* 2013; 127:177-90.
27. Yerdelen D, Koc F, Durdu M, Karakas M. Electrophysiological findings in neurofibromatosis type 1. *J Neurol Sci* 2011; 306:42-8.
28. Cosentino G, Fierro B, Brighina F. From different neurophysiological methods to conflicting pathophysiological views in migraine: a critical review of literature. *Clin Neurophysiol* 2014; 125:1721-30.
29. Coppola G, Bracaglia M, Di Lenola D, Di Lorenzo C, Serrao M, Parisi V, et al. Visual evoked potentials in subgroups of migraine with aura patients. *J Headache Pain* 2015; 16:92.
30. Jancic J, Petrusic I, Pavlovski V, Savkovic Z, Vucinic D, Martinovic Z. Pattern-Reversal Visual Evoked Potential Parameters and Migraine in the Teenage Population. *J Child Neurol* 2015; Nov 4. pii: 0883073815614399. [Epub ahead of print].
31. Toldo I, Pinello L, Suppiej A, Ermani M, Cermakova I, Zanin E, et al. Nonorganic (psychogenic) visual loss in children: a retrospective series. *J Neuroophthalmol* 2010; 30:26-30.
32. Ban JH, Jin SM. A clinical analysis of psychogenic sudden deafness. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134:970-4.
33. Shahar E, Ravid S, Hafner H, Chistyakov A, Shcif A. Diagnostic value of Hoover sign and motor-evoked potentials in acute somatoform unilateral weakness and sensory impairment mimicking vascular stroke. *J Clin Neurosci* 2012; 19:980-3.
34. Ecevit C, Ozgenç F, Gökçay F, Celebisoy N, Baran M, Yağci RV. The diagnostic value of multimodal evoked potentials in the determination of subclinical neurological involvement of Wilson's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24:627-32.
35. Schöls L, Linnemann C, Globas C. Electrophysiology in spinocerebellar ataxias: spread of disease and characteristic findings. *Cerebellum* 2008; 7:198-203.
36. Santoro L, Perretti A, Lanzillo B, Coppola G, De Joanna G, Manganelli F, et al. Influence of GAA expansion size and disease duration on central nervous system impairment in Friedreich's ataxia: contribution to the understanding of the pathophysiology of the disease. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:1023-30.
37. Erdem H, Yiğit A, Culcuoğlu A, Mutluer N. Effect of sodium valproate on somatosensory evoked potentials in juvenile myoclonic epilepsy. *Ups J Med Sci* 2001; 106:197-203.
38. Sinha S, Satishchandra P, Gayathri N, Yasha TC, Shankar SK. Progressive myoclonic epilepsy: A clinical, electrophysiological and pathological study from South India. *J Neurol Sci* 2007; 252:16-23.