

توانایی کاربامازپین در مهار صرع های تونیک کلونیک ثانویه بر پایه یافته های غیرطبیعی در سی تی اسکن یا ام آر آی مغزی

چکیده

دکتر علیرضا نیک سرشت،
 استادیار گروه داخلی،
 دانشگاه علوم پزشکی شیراز

نویسنده مسوول:

دکتر علیرضا نیک سرشت،
 شیراز، بیمارستان نمازی،
 دفتر بخش داخلی،
 تلفن: ۰۷۱۱-۶۲۷۳۵۸۴
 دورنگار: ۰۷۱۱-۲۳۳۳۰۶۴
E-mail:
 nikar7@yahoo.com

مقدمه: کاربامازپین، یکی از متداول ترین داروها برای مهار صرع بزرگ (تونیک-کلونیک) است. اندازه ی نگهدارنده ی دارو در بزرگسالان، معمولاً ۶۰۰ تا ۱۶۰۰ میلی گرم در روز است و میزان مهار شدن صرع های علت دار (ثانویه)، بر پایه ی زمینه ی بروز آنها، متفاوت است. روش کار: در مدت پنج سال (خرداد ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۱)، سی تی اسکن و درموارد لزوم ام آر آی مغزی ۱۸۳۲ فرد مصروع در دامنه ی سنی ۱۸ تا ۷۰ سال که تنها صرع تونیک-کلونیک بدون زمینه ی ارثی یا خانوادگی داشتند و کاربامازپین به تنهایی استفاده می کردند، بررسی شد. **یافته ها:** در ۴۹۶ نفر (۳۱۵ مرد و ۱۸۱ زن) یافته های غیرطبیعی در سی تی اسکن یا ام آر آی وجود داشت، که در ۱۰ گروه رده بندی شدند: نارسایی های رگ های خونی، آتروفی با منشأ ناشناخته، تروما، تومورها، یافته های مرتبط با آنسفالت، گلیوز، واسکولیت، کلسیفیکاسیون ایدیوپاتییک، پورنسفالی و یافته های مرتبط با سندرم های عصبی- پوستی. **نتیجه گیری:** توانایی کاربامازپین در مهار حملات صرعی علت دار را می توان به سه درجه بخش کرد: الف- توانایی بسیار مناسب در موارد کلسیفیکاسیون بدون علت، گلیوز، تروما، نارسایی رگ های خونی و آتروفی که مصرف کاربامازپین به تنهایی کافی است. ب- توانایی به نسبت مناسب در تومورها، عوارض آنسفالت، واسکولیت مغزی و سندرم های عصبی- پوستی که بهتر است داروی کمکی همراه با کاربامازپین استفاده شود. پ- توانایی نامناسب در مورد پورنسفالی که باید از دارویی دیگر بجز کاربامازپین استفاده کرد. در ضمن در حدود ۷۰ درصد افراد مصروع، بدون در نظر گرفتن علت زمینه ای صرع، با مصرف کاربامازپین کنترل بودند، که در ۴۵ درصد آنها، اندازه ی مصرفی دارو ۴۰۰ تا ۷۰۰ میلی گرم در روز بود. **کلید واژه ها:** کاربامازپین، صرع تونیک-کلونیک علت دار، توانایی

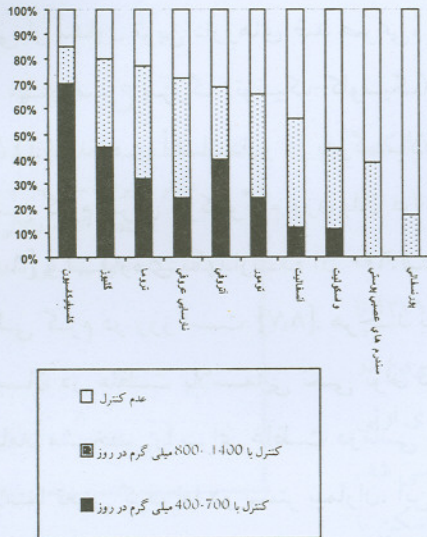
مقدمه

این بررسی بر روی افراد مصروع در دامنه ی سنی ۱۸ تا ۷۰ سال و در گستره وزنی ۵۵ تا ۸۵ کیلوگرم و دارای تشنج بزرگ (تونیک-کلونیک)، که در مدت پنج سال (خرداد ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۱) به درمانگاه های نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز مراجعه کرده بودند انجام پذیرفت. برای یکسان سازی بررسی و حذف عوامل اثرگذار بر مهار صرع، کسانی که دارای زمینه ی ارثی یا خانوادگی تشنج، بیماری همزمان سیستمیک صرع زا و یا تشنج های آمیخته بودند و نیز، افرادی که داروی ضد صرع دیگری همراه با کاربامازپین مصرف می کردند یا کمتر از دو سال زیر نظر بودند، کنار گذاشته شدند. در بررسی ضربه های مغزی، تنها تشنج هایی در نظر گرفته شدند، که چند هفته یا چند ماه پس از ضربه رخ داده بودند. صرع های پس از ضربه شدید مغزی که به اعمال جراحی، مانند لوبکتومی نیاز داشتند و یا به خونریزی ساب دورال یا اپی دورال حاد منجر شده بودند نیز از مطالعه حذف شدند. تومورهای متاستاتیک مغزی، تومورهای مغزی با پیگیری کمتر از یک سال و تیم و آنهایی که شیمی درمانی و پرتودرمانی دریافت کرده بودند از نمونه های حذف از مطالعه بودند. یافته های غیر طبیعی در سی تی اسکن و/یا ام آر آی مغزی، به ده گروه بخش گردیدند و افراد مصروع در هر یک از این گروه ها، از لحاظ مهار صرع به وسیله ی کاربامازپین در سه دسته رده بندی شدند: افرادی که با مصرف ۴۰۰ تا ۷۰۰ میلی گرم دارو در روز

کاربامازپین یک ترکیب سه حلقه ای است، که در سال ۱۹۵۲ میلادی به بازار آمد [۲،۱] و امروزه، یکی از متداول ترین داروهای ضد صرعی، به ویژه در مهار صرع بزرگ (تونیک-کلونیک) است [۴،۳]. اندازه ی آغاز دارو در بزرگسالان پنج میلی گرم برای هرکیلوگرم وزن بدن در هر روز [۶،۵] و اندازه ی نگهدارنده آن ۶۰۰ تا ۱۶۰۰ میلی گرم در روز است [۸،۷]. هرچند به دلیل نوسان در غلظت پلاسمایی نمی توان دامنه ای کاملاً مشخص را برای غلظت درمانی دارو در پلاسمای تعیین کرد، اما در بیشتر بیماران، این اندازه، ۴ تا ۱۴ میکروگرم در هر میلی لیتر می باشد [۹، ۱۰]. با توجه به این که، بسیاری از افراد مصروع، به ویژه آنهایی که یافته های غیرطبیعی در سی تی اسکن یا ام آر آی مغزی دارند (صرع غیرایدیوپاتیک یا صرع ثانویه)، با اندازه هایی متفاوت از دارو مهار می شوند [۱۰]، این دیدگاه پژوهشی بررسی شدنی است، که با توجه به گونه ی آسیب مغزی در این افراد، باید تعیین گردد که، کدامیک از صرع های ثانویه به کاربامازپین مقاوم تر هستند و آیا می توان در هرگروه از بیماران، با توجه به علت زمینه ای بروز صرع، دامنه ای مشخص را برای اندازه ی مصرفی کاربامازپین مشخص کرد.

مواد و روش

نمودار ۱: مقایسه ی ۴۹۶ فرد دارای صرع تونیک-کلونیک ثانویه از نظر مهار با کاربامازپین در هر گروه و میان گروه های گوناگون (برپایه ی یافته های غیرطبیعی در سی تی اسکن و/یا ام آر آی مغز)



تفاوتی چشمگیر نسبت به جنس مخالف دارند، در دیگر گروه ها چنین تفاوتی دیده نمی شود. مقایسه ی میان درصد افراد مصروع مهار شده و مهار نشده در هر یک از گروه های ده گانه (نمودار ۱)، نشان می دهد، که توانایی کاربامازپین در مهار حملات صرعی در پنج گروه، بسیار مناسب، در چهار گروه، به نسبت مناسب و در یک گروه نامناسب است.

در ضمن، صرع های تونیک کلونیک علت دار (بدون در نظر گرفتن گونه ی یافته های غیر طبیعی در سی تی اسکن مغز) در ۷۰ درصد افراد مصروع به وسیله ی کاربامازپین مهار شدند، که در ۴۵ درصد افراد مهار شده، اندازه ی مصرفی دارو ۴۰۰ تا ۷۰۰ میلی گرم در روز بوده است.

مهار بودند (توانایی بسیار مناسب)، افرادی که با مصرف ۸۰۰ تا ۱۴۰۰ میلی گرم در روز مهار بودند (توانایی به نسبت مناسب) و کسانی که با بیشترین میزان قابل تحمل دارو مهار نشدند (توانایی نامناسب). منظور از مهار صرع، رخ ندادن حمله ی صرعی، دست کم به مدت دو سال است. تجزیه و تحلیل آماری داده ها با روش t-Test انجام گرفت و اندازه p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در بررسی سی تی اسکن و/یا ام آر آی مغزی ۱۸۳۲ فرد مصروع با ویژگی های یاد شده که تنها از داروی کاربامازپین استفاده می کردند، یافته های غیرطبیعی در ۴۹۶ نفر (۲۷ درصد) مشاهده گردید، که در ده گروه بخش شدند (جدول ۱). سه یافته شایع عبارت بودند از نارسایی رگ های خونی (سکته ی مغزی)، آتروفی بدون علت و ضربه مغزی، که ۷۵ درصد موارد را در بر می گرفتند. تومورها، یافته های مرتبط با آنسفالیت، گلیوز و واسکولیت مغز در ۱۸/۵ درصد دیده شدند. کلسیفیکاسیون بدون علت، پورنسفالی و یافته های مرتبط با سندرم های عصبی-پوستی، نیز ۶/۵ درصد را تشکیل دادند.

شمار مردان دارای صرع تونیک کلونیک علت دار ۳۱۵ (۶۳/۵ درصد) و زنان ۱۸۱ نفر (۳۶/۵ درصد) بود، که بجز در موارد ضربه های مغزی، که شمار مردان و واسکولیت که شمار زنان

جدول ۱: یافته های غیرطبیعی در سی تی اسکن یا ام آر آی مغزی ۴۹۶ بیمار دارای صرع تونیک کلونیک ثانویه

| یافته های غیرطبیعی | زن، شمار (درصد) | مرد، شمار (درصد) | مجموع شمار (درصد) |
|-----------------------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| نارسایی رگ های خونی (سکته ی مغزی) | ۶۹ (۳۹٪) | ۱۰۸ (۶۱٪) | ۱۷۷ (۳۵/۷٪) |
| آتروفی (باعلت نامشخص) | ۳۸ (۳۷٪) | ۶۵ (۶۳٪) | ۱۰۳ (۲۰/۸٪) |
| ترومای مغزی | ۱۴ (۱۵٪) | ۷۷ (۸۵٪) | ۹۱ (۱۸/۴٪) |
| تومور | ۱۲ (۴۱٪) | ۱۷ (۵۹٪) | ۲۹ (۵/۸٪) |
| عوارض آنسفالیت گلیوز | ۱۶ (۶۴٪) | ۹ (۳۶٪) | ۲۵ (۵٪) |
| واسکولیت | ۱۳ (۳۵٪) | ۵ (۶۵٪) | ۱۸ (۴٪) |
| کلسیفیکاسیون (ایدیوپاتیک) | ۵ (۳۹٪) | ۸ (۶۱٪) | ۱۳ (۲/۶٪) |
| پورنسفالی | ۴ (۳۳٪) | ۸ (۶۷٪) | ۱۲ (۲/۴٪) |
| سندرم های عصبی پوستی | ۳ (۳۷/۵٪) | ۵ (۶۲/۵٪) | ۸ (۱/۷٪) |
| جمع | ۱۸۱ (۳۷/۵٪) | ۳۱۵ (۶۳/۵٪) | ۴۹۶ (۱۰۰٪) |

مصروع به صورت کنتوزیون، خونریزی در بافت مغز به دنبال ضربه و صدمات منتشر آکسونی، گزارش شده بود. بنابراین، در ۱۸/۵ درصد موارد، ضربه های مغزی علت بروز صرع بوده اند.

نارسایی رگ های خونی مغز در افراد بالاتر از ۶۰ سال تقریباً شایع ترین علت بروز صرع های منتشر است [۱۱]. در بررسی General Rochester Population، نارسایی رگ های خونی و سکته های مغزی علت ۱۲ درصد از همه ی تشنج ها بوده اند [۱۲] و در بررسی کنونی، یافته های سی تی اسکن مغزی در ۱۷۷ بیمار (۳۶ درصد)، با سکته مغزی هم خوانی داشت.

آتروفی مغزی به صورت موضعی یا منتشر، یکی دیگر از یافته های شایع در بیماران مصروع است [۱۳]. در بررسی آغازین سی تی اسکن مغزی ۱۷۱ مصروع، آتروفی به صورت موضعی (۷۳ نفر) یا منتشر (۹۸ نفر) دیده شد، که پس از توجه به شرح حال و معاینه های عصبی و آزمایش های تکمیلی در ۱۰۳ نفر، علتی آشکار برای آن پیدا نشد. بنابراین، آتروفی بدون علت در ۲۱ درصد افراد مصروع، تنها یافته ی غیرطبیعی در سی تی اسکن و/یا ام آر آی مغزی است. در ضمن، در ۶۸ مورد علتی شناخته شده مانند نارسایی رگ های خونی مغزی، عفونت و آبسه مغزی، برای آتروفی یافت شد که بر پایه ی آن در گروه های مربوط جا گرفتند. ضربه های مغزی یکی از علل مهم صرع های ثانویه هستند و می توانند به تشنج هایی منجر شوند، که چند هفته تا چند ماه پس از ضربه ی مغزی رخ دهند [۱۴]. یافته های سی تی اسکن مغزی در ۹۱

پتاسیم بیرون سلولی در بافت های مغزی نقش دارند و به دلیل اختلاف در فعالیت آنها در نواحی گلیوز، پتاسیم بیرون سلولی افزایش یافته، زمینه ی بروز صرع فراهم می شود [۱۵]. در این بررسی، گلیوز، تنها یافته ی غیر طبیعی در سی تی اسکن و ام آر آی مغزی ۲۰ مصروع بوده است. بنابراین، در چهار درصد موارد، گلیوز علت احتمالی بروز صرع است.

تشنج، یکی از تظاهرات واسکولیت مغزی است و احتمال بروز آن با مدت و شدت بیماری زمینه ای ارتباط دارد [۱۶]. در سی تی اسکن و ام آر آی مغزی ۱۸ مصروع (۳/۵ درصد) آسیب های رگ های خونی همراه با آتروفی موضعی مشاهده گردید، که پس از بررسی های آزمایشگاهی و معاینه های بالینی، تشخیص قطعی واسکولیت یا واسکولوپاتی مغزی داده شد (لوپوس یازده مورد، سندرم آنتی فسفو لیپید پنج مورد و بیماری بهجت دو مورد).

کلسیفیکاسیون یکی از یافته های غیرطبیعی در سی تی اسکن مغزی افراد مصروع است [۶] و در سی تی اسکن مغزی ۱۳ مصروع (در حدود ۲/۵ درصد موارد) کلسیفیکاسیون بدون علت مشخص (مانند هیپوپاراتیروئید و اختلال یون کلسیم)، تنها یافته ی غیرطبیعی بوده است.

پورنسفالی، حفره ای در درون مغز است، که می تواند با یک بطن یا سیستم ارتباط داشته باشد و گاهی از دوره ی نوزادی و به دلیل نارسایی در رشد مغز برجا می ماند، اما بیشتر در سنین

۳/۶ درصد همه ی صرع ها و ۱۲ درصد صرع های اکتسابی دارای منشا توموری هستند. همچنین، تشنج به عنوان تظاهراتی اولیه و یا در پی جراحی مغز در حدود ۳۰ درصد بیماران دارای تومور مغزی رخ می دهد [۱۲]. در این بررسی، در سی تی اسکن مغزی ۲۹ مصروع، تومور اولیه گزارش شد، که علت شش درصد صرع های ثانویه را در بر می گیرند (منژیوم ۱۴ مورد، آستروسیتوم ۱۱ مورد و الیگودندروگلیوم چهار مورد).

عفونت های مغزی علت ۱ تا ۵ درصد تشنج ها هستند، که انسفالیت های ویروسی شایع ترین آنها هستند. ویروس ها با هجوم مستقیم به بافت مغز احتمال بروز صرع را تا ۱۰ برابر افراد سالم افزایش می دهند و این احتمال تا ۱۵ سال پس از انسفالیت نیز برجا می ماند [۱۲]. در سی تی اسکن و/یا ام آر آی مغزی ۲۵ مصروع (پنج درصد صرع های ثانویه) یافته هایی به صورت آتروفی، سکنه یا ورم ناحیه ی تمپورال با درجاتی از خونریزی مشاهده گردید، که برپایه ی شرح حال و پرونده ی بیمارستانی، تشخیص انسفالیت ویروسی داده شد.

ایجاد ناحیه ی گلیوز در مغز باعث جدا شدن و قطع ارتباط سیناپسی شماری از رشته های عصبی با دیگر نقاط شده، کانونی صرع زا به وجود می آورد، که در بیشتر موارد، در همه ی عمر توانایی بروز صرع را دارد [۶]. بررسی ها نشان می دهد، که سلول های گلیال در ثابت نگاه داشتن

که تومور اولیه، واسکولیت یا واسکولوپاتی مغزی، یافته های مرتبط با آنسفالیت یا مرتبط با سندرم های عصبی پوستی دارند، با افراد مهار نشده وجود ندارد. بیشتر بیماران مهار شده، نیز بیشتر از ۸۰۰ میلی گرم کاربامازپین در روز مصرف می کردند. بنابراین، توانایی کاربامازپین در مهار صرع در این سه گروه، به نسبت مناسب است و بهتر است، که در این افراد، برای جلوگیری از حملات صرعی داروی کمکی مناسب همراه با کاربامازپین مصرف شود. پ: شمار افراد مصروع مهار نشده ای، که پورنسفالیت دارند، از لحاظ آماری تفاوتی چشمگیر با افراد مهار شده دارند. بنابراین، توانایی کاربامازپین در مهار صرع در این افراد نامناسب است و باید از دارویی دیگر به جای کاربامازپین استفاده کرد.

نتیجه گیری

این بررسی نشان می دهد، که هر چند کاربامازپین دارویی مناسب برای مهار صرع های تونیک کلونیک ثانویه هست، اما توانایی آن بر پایه ی علت زمینه ای تشنج، می تواند متفاوت باشد. مصرف این دارو در برخی صرع های ثانویه مناسب است و به تنهایی و یا با کمک داروی دیگر قادر به مهار حملات است، اما برای مهار برخی از صرع های ثانویه دارویی مناسب نیست و بهتر است با داروهای دیگر جایگزین شود.

میانسالی و به دنبال خونریزی یا سکتة ی مغزی به وجود می آید [۱۷]. پورنسفالیت در سی تی اسکن مغزی ۱۲ مصروع (۲/۵ درصد موارد) دیده شد، که سه نفر شرح حالی روشن از نارسایی رگ های خونی مغز داشتند و در نه نفر (۱۸ تا ۲۲ سال)، احتمالاً این حفره از دوران کودکی بر جا مانده است.

در سی تی اسکن مغزی هشت بیمار (در حدود ۲ درصد)، یافته هایی مشاهده گردید، که با توجه به شرح حال و معاینه های عصبی و انجام ام آر آی در موارد لزوم، تشخیص سندرم های عصبی - پوستی داده شد (پنج نفر -Tuberous Sclerosis، دو نفر سندروم استورج وبر و یک نفر نوروفیبروماتوز).

توانایی کاربامازپین در مهار حملات تونیک کلونیک ثانویه به سه درجه بخش گردیدند: الف: شمار افراد مصروع مهار شده ای که دارای کلسیفیکاسیون بدون علت، گلیوز، ضربه های مغزی، سکتة ی مغزی و آتروفی بدون علت بودند، تفاوتی چشمگیر با افراد مهار نشده داشتند. اندازه ی مصرفی کاربامازپین در حدود نیمی از افراد مهار شده در این پنج گروه، ۴۰۰ تا ۷۰۰ میلی گرم در روز بوده است. بنابراین، توانایی کاربامازپین در مهار تشنج این گونه بیماران بسیار مناسب است و مصرف این دارو به تنهایی، برای جلوگیری از بروز تشنج کافی است. ب: تفاوت آماری چشمگیر میان افراد مصروع مهار شده ای،

نویسنده مقاله بر خود می داند که از آقایان دکتر علیرضا راسخی و محمد هادی باقری از گروه رادیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز برای بررسی سی تی اسکن و ام آر آی بیماران خود تشکر و قدردانی بنماید.

سپاسگزاری

Effectiveness of Carbamazepine in the Control of Secondary Tonic-Clonic Convulsions on the Basis of Abnormal Underlying Findings in Brain CT Scan or MRI

Background: Carbamazepine is one of the most effective anticonvulsant drugs for tonic-clonic convulsions, with a daily maintenance dose of 600-1600 mg. **Materials and Methods:** Over a 5-year period, from 1997 to 2002, brain CT scan and/or MRI of 1832 epileptic patients with an age range of 18-70 years were reviewed. All of the patients had tonic-clonic convulsion and only used carbamazepine. **Results:** Out of 1832 patients, 496 (315 males, 181 females) had abnormal findings in CT and/or MRI including cerebrovascular disease, idiopathic atrophy, brain trauma, primary brain tumors, post-encephalitic findings, gliosis, brain vasculitis, idiopathic calcification, porencephaly and findings related to neurocutaneous syndromes. Effectiveness of carbamazepine in the control of symptomatic seizures were graded into 3 categories. Good; for control of seizures due to calcification, gliosis, trauma, cerebrovascular accident and idiopathic atrophy. Moderate; for control of seizures due to tumors, encephalitis, vasculitis and neurocutaneous syndromes. Poor; for control of seizures due to porencephaly. **Conclusion:** About 70% of patients with abnormal findings in brain CT scan and/or MRI were controlled by carbamazepine. Carbamazepine is not a suitable drug in the control of tonic-clonic convulsions in porencephaly. **Keywords:** Carbamazepine, Secondary tonic-clonic convulsion, Efficacy

A.R. Nikseresht, M.D.,
Assistant Professor of
Neurology, Shiraz
University of Medical
Sciences

Correspondence:
A.R. Nikseresht,
Department of Internal
Medicine, Nemazee
Hospital, Shiraz, Iran
Tel: +98-11-6273584
Fax: +98-711-2333064
E-mail:
nikar7@yahoo.com

- [1]Sillanpaa M: Carbamazepine. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy*. 2nd ed. Pennsylvania, USA: Williams & Wilkins, 1997:809-18.
- [2]Chadwick D: Standard approach to antiepileptic drug treatment in the UK. *Epilepsia* 1994;35(suppl 4):S3-S10.
- [3]Mattson R, Cramer J: The Epilepsy Cooperative Study Group. Carbamazepine or valproate for secondary generalized tonic clonic seizure. *Epilepsia* 1994;35(suppl 8):145.
- [4]Eadie MJ, Tyrer JH: Anticonvulsant therapy. In: Eadie MJ, Tyrer JH, eds. *Pharmacological basis and practice*. 3rd ed. New York, USA: Churchill Livingstone Press, 1989:192-201.
- [5]Sillanpaa M: Carbamazepine. Pharmacology and clinical uses. *Acta Neurol Scand* 1981;88(suppl 64):S1-S202.
- [6]Maurice V, Ropper AH: Epilepsy and other seizure disorders. In: Maurice V, Ropper AH, eds. *Adams and Victor's principles of neurology*. 7th ed. New York, USA: McGraw-Hill Co., 2001:331-65.
- [7]Bernus I, Dickinson RG, Hooper WD: Early-stage autoinduction of carbamazepine metabolism in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:355-60.
- [8]Kerr BM, Levy RH: Carbamazepine, carbamazepine epoxide. In: Kerr BM, Levy RH, eds. *Antiepileptic drugs*. 4th ed. New York, USA: Raven Press; 1995:529-41.
- [9]Timothy A, Carl W: Epilepsy. In: Rowland LP, ed.: *Merrit's neurology*. 10th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:813-32.
- [10]Williams H: The epilepsies. In: Bradley WG, ed. *Neurology in clinical practice*. 3rd ed. New York, USA: Butterworth-Heinemann Press, 2000:1745-79.
- [11]Maurice V, Allan HR: Cerebrovascular disease. In: Maurice V, Ropper AH, eds. *Adams and Victor's principles of neurology*. 7th ed. New York, USA: Mc Graw-Hill Co., 2001:821-924.
- [12]Anneger JF: The epidemiology of epilepsy. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy*. 2nd ed. Pennsylvania, USA: Williams & Wilkins, 1997:165-72.
- [13]Maurice V, Allan HR: Degenerative disease of nervous system. In: Maurice V, Ropper AH, eds. *Adams and Victor's principles of neurology*. 7th ed. New York, USA: Mc Graw-Hill Co., 2001:1106-74.
- [14]Maurice V, Allan HR: Craniocerebral trauma. In: Maurice V, Ropper AH, eds. *Adams and Victor's principles of neurology*. 7th ed. New York, USA: Mc Graw-Hill Co., 2001:925-53.
- [15]Niedermeyer E: Epileptic seizure disorders. In: Niedermeyer E, ed. *Electroencephalography*. 2nd ed. Baltimore, USA: Urban & Schwarzenberg Press, 1982:405-10.
- [16]Gilmore R: Seizure associated with non-neurologic medical conditions. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy*. 2nd ed. Pennsylvania, USA: Williams & Wilkins, 1997:654-64.
- [17]Grossman CB: Congenital brain malformations and neonatal disorders. In: Grassman CB ed. *MRI & CT of the head and spine*. 1st ed. Baltimore, USA: Williams & Wilkins Press, 1990:218-34.