

## PARKİNSON HASTALIĞINDA P 300 VE KONGNİTİF FONKSİYONLAR P 300 and cognitive functions in Parkinson's disease

Yahya Karaman<sup>1</sup>, Seher Sofuoğlu<sup>2</sup>, Zeki Tin<sup>3</sup>

**Özet:** Biz Parkinson hastalığında kognitif fonksiyon bozukluğu ve demans sıklığını nörofizyolojik değişikliklerle bağlantılı olarak araştırdık. Bu çalışmada 25 Parkinsonlu hastaya ve sağlıklı 20 şahısa konuşma, lisan, praksi, hafıza, tanıma, dikkat, ihmal, hareket ve öğrenme testleri uyguladık ve EEG'de uyarılmış potansiyelleri (ERP-P 300) kaydettik. Bulgularımız hastalarda kısa-sürelili hafıza, vizüel algılama, dikkat, öğrenme, emosyonel kontrol, mukayese ve icra yeteneği gibi kognitif fonksiyon bozukluklarının önemli derecede daha fazla olduğunu fakat oriyantasyon, tanıma, isimlendirme ve basit verbal hareketlerin performansı gibi fonksiyonların bozulmadan kalabildiğini gösterdi. Konuşma bozuklukları, disgrafi, tekrarlayıcı ve kompleks hareketlerin yapılmasında zorluklar hasta grubunda kontrol grubundakine nazaran sık idi. P 300'de gecikmenin demanslı hastalarda hem demanslı olmayan hem de kontrol şahıslardakine nazaran önemli şekilde daha fazla olduğunu tesbit ettik. Hasta grubunda N1 latansları normal sınırlar içinde idi, N2 ve P2 latansları ise kontrol grubundakinden farklı değildi. Kognitif ve psikomotor fonksiyonların, hastalığı erken-başlangıçlı olanlarda geç-başlangıçlı olanlarınkine nazaran daha şiddetli olduğu ve bu fonksiyonların Parkinson hastalığı klinik olarak daha ağır olanlarda daha bozuk olduğu sonucuna vardık.

**Anahtar kelimeler:** Parkinson hastalığı, Kognitif fonksiyonlar, P 300 ( Geç latanslı potansiyel)

Parkinson hastalığının dominant klinik görünümü bradikinezi, rijidite ve tremor gibi motor sistemlerle ilgili anormalliklerdir (32, 35). Motor fonksiyonlarda kısıtlılıkla beraber kognitif

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
Nöroloji. Y.Doç.Dr.<sup>1</sup>, Araşt.Gör.<sup>3</sup>. Psikiyatri. Prof.Dr.<sup>2</sup>.

Geliş tarihi: 03 Şubat 1994

**Summary:** We studied frequency of cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease in relation to neurophysiological changes. We used neuropsychological testing including speech, language, praxia, memory, recognition, attention, neglect, motion and learning tests to evaluate cognitive functions, and we recorded electroencephalographically event related potentials (ERP-P 300) in 25 patients with Parkinson's disease and 20 healthy subjects as controls. Our results showed that the patients had significant cognitive impairment involving short-term memory, visual perception, attention, learning, emotional control, comperative and practic ability but some functions including orientation, recognition, naming and performance of verbal simple movements were spared. Speech disturbances, dysgraphia, difficulties in performing both repetitive and complex movements were common in the patient group compared to the control one. We found significantly more delaying in P 300 in the demented (cognitively deteriorated) patients than those in both non-demented patients and control subjects. The values of N1 latency were within normal limits, and N2 and P2 latencies were not statistically different from those of the controls in the patient group. We concluded that cognitive and psychomotor functions were more impaired in the late-onset patients than those of the early-onset patients, and these functions were more disturbed in the patients who had clinically more severe Parkinson's disease.

**Key Words:** Parkinson's disease, Cognitive functions, P 300

fonksiyonlarda da ileri derecede azalmalar olmaktadır(8,11,34,51). Kognitif fonksiyonlar: şuur, oryantasyon, dikkat, hafıza, algılama, anlama, yargılama, soyut düşünce, değerlendirme, öğrenme ve konuşma ile ilgili fonksiyonlardır (6,8,12,29,35). Kognitif fonksiyon bozuklukları %20-80 arasında değişen sıklıklarla görülmektedir (6,11,17,29,45).

Parkinson hastalığında nörofizyolojik defektin klinik ve anatomik olarak demans sendromu özelliğinde olduğu, diğer kortikal demanslardan farklı fizyopatolojik özelliklere sahip olduğu ve iyi ayırıldıması gerektiği konusunda pek çok görüşleri sürülmüş ve tartışılmıştır (5,7,12,24,31). Parkinsonda demansa ilişkin kognitif fonksiyon bozuklukları çoğu kez ihmal edilmekte ve tam olarak değerlendirilememektedir. Bulguların klinik tanımı, anatomo patolojik lokalizasyonu tam oturmuş kavramlara sahip değildir. Subkortikal yapıların anatomik ve fizyolojik ilişkileri görüntüleme yöntemleri, elektrofizyolojik çalışmalar yanında nöropsikolojik araştırmalar ve buna yönelik değişik testlerle incelenmiştir (15,18,38,56). Herbir fonksiyon bozukluğunu ortaya çıkarmak için değişik spesifik testler uygulanmaktadır.

Parkinson hastalığında kognitif fonksiyonlarda azalmanın anlaşılması her zaman bariz olmayabilir. Karakteristik motor defisitler olduğunda nöropsikolojik muayeneyi engeller. Geç latanslı potansiyeller (P 300) motor performansa bağlı olmadan kognitif fonksiyonların özellikle Parkinson hastalığında objektif bir elektrofizyolojik indeksi olduğu belirtilir (9,13,27,38,48). P 300 hedef stimulusa aktif dikkatin ayırımını göstermektedir. P 300 parametrelerindeki bazı değişiklikler demans, şizofreni, gibi değişik nörodavranışsal hastalıklarda veya dikkatin değişikliğini yansıtan semptomların ayırımında mental azalmanın diagnostik işaretlerini göstermektedir (9, 21, 27, 38, 41, 43, 47). Son incelemelerde demans olmayan Parkinsonlu hastalarda P 300 latanslarında artma gösterilmiştir (10,14,40,41). Parkinsonda P 300 gecikmesinin anatomik ve fizyolojik izahı tam yapılamamaktadır. Talamik nukleuslar, hipokampus, mezolimbik korteksi etkileyen lezyonlarda çok belirgin olarak P 300 dalgasında latans gecikmeleriyle beraber amplitüt düşüklüğü görülmektedir (13,21,29,44,45). Fakat Parkinsonlu hastaların hepsinde de bu bölgelerde lezyon görülmeyebilir. Bazal ganglionlarda dopaminerjik transmisyonun indirekt olarak P 300 gecikmesine etkili olması, nörofizyolojik olarak Parkinson hastalığında en fazla üzerinde durulan konulardan biridir. Bu nedenle tedavi gören hastalarda zaman

zaman kognitif fonksiyonlarda hafif bozukluklar devam etmekle birlikte, P 300 latanslarında dopaminerjik sistemin yeterli fonksiyonları nedeniyle normal bulgular elde edilmektedir (20,48,50).

Bu çalışmanın amacı Parkinson hastalığında kognitif fonksiyonları değerlendirmek, kognitif fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda P 300 bulgularını incelemek ve kognitif bozukluklarla P 300 dalgalarının latans ve amplitütleri arasındaki bulguları değerlendirerek aralarındaki ilişkileri ortaya koymaktır.

## METODLAR

Araştırma son üç yıl içinde Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi Nöroloji kliniğine müracaat eden ve Parkinson hastalığı tanısı konulan 25 hastada yapılmıştır. İdiopatik Parkinson hastalığı tanı kriterlerine uygun hastalar seçilmiş ve bunlar klinik olarak değerlendirilmiştir (32,25,53).

Hastaların ve kontrol grubunun kognitif fonksiyonları değişik testlerle incelenmiştir. Lisan için: Lisan fonksiyon testleri (19,52) ile :Konuşma akıcılığı, okuma, anlama, tekrarlama ve isimlendirme yetenekleri; Motor fonksiyon ve praksi testleriyle (18,28): İstenen hareketlerin yapılması, taklit becerisi, şekil, resim çizme, tamamlama ve blok yerleştirme yetenekleri; Dikkat ve ihmal testleriyle (4, 53): benzerlik ve farklılıkları bulma, karşılaştırma, ayırma yetenekleri araştırılmış, vizüospasyal ve nonvizüel ihmal fenomenleri incelenmiştir. Mental durum testleriyle (2,6,15,53): Oryantasyon, yakın hafıza, uzak hafıza, tanıma, değerlendirme, emasyon, öğrenme, yazma, hesaplama fonksiyonları araştırılmıştır. Testler aynı yaşlardaki istekli kişilerden seçilen 20 kişilik sağlam kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Hastalarda DSM-III kriterlerine göre (1) Mini Mental Durum İnceleme Testi (54) yapılarak subkortikal demans tablosu olup olmadığı araştırılmıştır.

Ayrıca Parkinson hastalığını multienfakt demanslardan ayırt etmek için: iskemik vasküler

demans tanı kriterleri (7) ile Hachinski İskemik Skalası (53) kullanılarak iskemi skoru 4'den fazla olan hastalar ve Hamilton Depresyon Skalası ile (25) ağır depresyonu bulunan hastalar araştırmanın çıkarılmıştır.

Hasta ve kontrol grubuna uygulanacak tetkikler anlatılarak gürültüden izole odada rahat bir yatağa yatırılarak yapıldı. Saçlı deri temizlendikten sonra Uluslararası 10-20 Elektroensefalografi Elektrot Bağlama Sistemine göre (42)P 300 kayıtları ver-teks (Cz), orta frontal ile (Fz) midl parietale (Pz) yerleştirilen aktif ,mastoidlere yerleştirilen referans gümüş disk elektrotlardan kayıtlar alındı. Elektrod empedansları en fazla 5 kiloohm olacak şekilde empedansmetreyle kontrol edilerek elektrotların Nihon Kohden Neuropack Model MEB-530 4 K/G EMG cihazı preamplifikatörü ile bağlantıları yapıldı. Standart ve hedef stimuluslar tarif edilerek hedef stimulusu normal olarak ayırması test edildikten sonra; stimulus için Odd-Ball Diskrimination Metodu (44) kullanılarak 100 msn süreli ayrı ayrı kanallardan hedef ve standart tonları yükseltilmiş ve averajlanmış elektroamplifik aktivitenin ard arda verilmesiyle elde edilen sesler kullanıldı. Elde edilen kayıtların cevapları averajlama sistemiyle bilgisayar monitorunda gözlenerek ortalamaları alındı. Latans ölçümleri milisaniye, ilk major pozitif pik P1, negatif pik N1 başlangıç potansiyelleri ile N2 ve P3 potansiyellerinden oluşan dalga latans ve amplitüt değerleri karşılaştırılarak değerlendirildi.

Ayrıca bütün hastalara elektroensefalografi, bilgisayarlı beyin tomografisi ve bir kısım hastaya başka bir merkezde manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri yapıldı. Lokalize lezyonu ve yaygın kortikal atrofisi bulunan hastalar, daha önce serebrovasküler bir hastalık geçiren, antipsikotik ilaç kullanan, ileri dejeneratif kortikal hastalığı, epilepsi ve alkol hikayesi bulunan, ağır kafa travması geçiren, ileri depresyonu bulunan ve parkinsonla birlikte kognitif fonksiyonları etkileyecek kadar endokrin, metabolik, enfeksiyöz, hipoksik, sistemik hastalığı bulunanlar araştırmaya dahil edilmedi.

Sonuçların istatistiksel güvenilirliği t testi ve Anova testi ile incelenerek değerlendirildi.

## BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi Nöroloji kliniğine son 3 yıl içinde müracaat eden idiopatik parkinsonlu hastalar incelemeye alınmıştır. Hastaların 16(%64)'sı erkek, 9(%36)'sı kadın olup yaşları 33 ile 84 arasında değişmekte ve yaş ortalaması 60.4±3.20'dir.

Parkinson hastalığı süresi 3 aydan 20 yıla kadar değişmekte olup ortalama 3.5 yıl olarak bulundu. Klinik tablo hastaların 9'unda(%36) hafif, 10'ünde(%40) orta, 4'ünde (16) ağır ve 2'sinde (%8) çok şiddetli olarak değerlendirildi. Hastaların 13'ünde(%52) değişik nitelikte kognitif fonksiyon bozuklukları görüldü. Kognitif fonksiyonlarda azalma kliniğin ağırlığına paralel olarak; hafif klinik bulgusu olan hastalarda %25, çok ağır kliniğe sahip olanların hepsinde de kognitif fonksiyon bozukluğu vardı (Tablo 1).

Parkinsonlu hastaların lisan fonksiyonları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında okuma, konuşma akıcılığı, isimlendirme, tekrarlama fonksiyonlarında azalma önemli bulundu (p<0.01). Praksi fonksiyonlarından pandomimlerin yapılması, seri hareketler, komplike karmaşık hareketlerin yapılması ve konstrüksiyon yeteneklerinin kontrol gruba göre beceriksiz olduğu görüldü. Mental durumla ilgili psikofizyolojik incelemeler ise oryantasyon, uzak hafıza, tanıma testlerinde kontrol grubuyla fark olmadığı (p>0.05); yakın hafıza, değerlendirme, emosyonların ortaya konması, yazma, hesaplama ve öğrenme ile ilgili fonksiyonların kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldığı (p<0.01) tesbit edildi (Tablo 2).

En sık görülen kognitif bozukluklar disgrafi veya agrafi(%48) ve karmaşık hareketleri yapamama (%36), konstrüksiyonel bozukluk(%40), monoton alçak tonda konuşma(%36) fonksiyonlarıyla ilgili bozukluklardı (Tablo 3). Hastaların 7'sinde (%28) hafif ve orta derecede depresyon bulundu.

**Tablo 1.** Parkinson hastalığının derecesine göre hastaların sınıflandırılması ve klinik durumlarına göre kognitif fonksiyon bozukluklarının ortalama görülme sıklığı

Hastalığın derecesi	Hasta sayısı		Kognitif fonksiyon bozukluğu		P 300 Anormal	
	n	%	n	%	n	%
Hafif	9	36	3	33	2	22
Orta	10	40	5	50	3	30
Ağır	4	16	3	75	2	50
Çok şiddetli	2	8	2	100	2	100
<b>Toplam</b>	<b>25</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>52</b>	<b>9</b>	<b>36</b>

**Tablo 2.** Parkinsonlu hastalarda ve kontrol grubunda kognitif fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

Fonksiyonlar	Toplam puan	Hasta grubu X ± Sx	Kontrol grubu X ± Sx	p
<b>Lisan Fonksiyonları</b>				
Konuşma Akıcılığı	16	14.9±4.7	15.6±1.7	>0.05
Okuma	10	5.3±2.8	7.4±1.9	<0.01(*)
Anlama	20	17.2±4.9	19.0±1.0	>0.05
Tekrarlama	30	20.3±6.0	28.4±2.5	<0.01(*)
İsimlendirme	15	14.2±1.7	15.0	>0.05
<b>Praksi, Motor Fonksiyonlar</b>				
Taklit(yüz ve ekstremiteler)	10	7.1±2.0	9.3±1.2	<0.01(*)
Sözel basit hareketler	10	7.3±3.4	9.9±0.1	>0.05
Seri hareketler	20	13.2±4.1	18.2±2.6	<0.01(*)
Komplike hareketler	20	14.1±4.4	17.4±3.1	<0.01(*)
Konstrüksiyon	20	15.2±4.6	18.9±2.0	<0.01(*)
<b>Dikkat ve İhmal Testleri</b>				
Spasyal dikkat	5	4.6±1.2	5.0	>0.05
Vizüel uyarana dikkat	3	2.6±0.4	3.0	<0.01(*)
İşitsel uyarana dikkat	5	4.8±1.2	5.0	>0.05
Karşılaştırma	5	4.1±0.7	4.7±1.1	>0.05
Benzer ve farklılık bulma	10	6.5±1.9	8.9±1.4	<0.01(*)
Şekil işaretleme (Vizüospasyal ihmal)	(0-1)**	0.21±0.09	0.98±0.01	<0.001(*)
<b>Mental Durum Testleri</b>				
Oryantasyon	10	9.8±1.5	10.0	>0.05
Yakın hafıza	20	13.0±3.8	18.7±2.3	<0.01(*)
Uzak hafıza	10	9.6±1.7	9.8±1.3	>0.05
Tanıma	10	8.4±1.9	9.6±1.2	>0.05
Değerlendirme	10	7.4±1.5	8.7±1.8	<0.01(*)
Emosyon	5	4.1±1.3	5.0	<0.01(*)
Öğrenme	10	7.6±2.3	9.6±1.3	<0.05(*)
Yazma	6	3.3±1.1	5.8±0.4	<0.01(*)
Hesaplama	6	4.1±1.8	5.4±0.9	<0.01(*)

\* Hasta ve kontrol grupların değerleri karşılaştırıldığında aradaki farklar istatistiki olarak anlamlı

\*\* Maksimum (Normal) : 0  
Minimum (en az) : 1

**Tablo 3.** Parkinsonlu hastalarda Kognitif fonksiyon bozukluklarının görülme sıklığı \*

Fonksiyon bozuklukları	Hasta sayısı	
	n	%
<b>Lisan Fonksiyon Bozuklukları</b>		
Monoton alçak tonda konuşma	9	36
Tekrar yeteneğinde azalma	7	28
Konuşma akıcılığında azalma	3	12
Dizartri	4	16
Okuma güçlüğü	7	28
Anlamada azalma	2	8
İsimlendirme bozukluğu	1	4
<b>Praksi, motor fonksiyon bozukluğu</b>		
Seri hareketleri yapamama	8	32
Konstrüksiyonel bozukluk	10	40
Pantomimlerde beceriksizlik	2	8
Sözel basit hareketlerin yapılamaması	1	4
Karmaşık hareketleri yapamama	12	48
<b>Dikkat ve ihmal hataları</b>		
Vizüospasyal ihmal	6	24
Karşılaştırmada bozukluk	3	12
Benzer ve farklılıkları bulamama	2	8
Spasyal dikkatte azalma(duyu)	1	4
<b>Mental durumla ilgili bozukluklar</b>		
Disgrafi-Agrafi	12	48
Yakın hafıza bozukluğu	6	24
Emosyonların ortaya konmasında bozukluk	3	12
Diskalkuli-Akalkuli	3	12
Öğrenme güçlükleri	4	16
Tanıma güçlüğü	1	4
Uzak hafıza bozukluğu	2	8

\* Bir hastada birkaç kognitif fonksiyon bozukluğu değerlendirilmeye alınmıştır.

Hastaların 9(%36)'sında P 300 dalgasında anormallikler tesbit edildi.P 300 anormallikleri hafif Parkinsonlularda %22 iken, ağır(%50) ve şiddetli kliniği olanların hepsinde görüldü. 13 (%52) hastada kognitif fonksiyonlar bozuktu ve P 300 anomalilerinin hepsi de kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bulundu.Kognitif fonksiyonları hafif ve orta derecede bozukluk gösteren 3 (%12) hastada P 300 normale yakın değerler gösterdi.

Hasta grubunun N1, P2 latansları ortalaması ile N 2 amplitütleri ortalaması kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Kognitif fonksiyonları bozuk olan hastaların P3 latans değerleri ortalaması ( $X \pm Sx = 379 \pm 4.51$ ) kognitif fonksiyonları normal olan hastaların ( $X \pm Sx = 315.3 \pm 3.16$ ) ve kontrol grubunun ( $X \pm Sx = 310.2 \pm 2.52$ ) ortalama değerlerinden daha gecikmiş olması istatistiki olarak anlamlı bulundu.Kognitif fonksiyonları bozuk olan hastaların P3 amplitüt değerleri ortalaması( $X \pm Sx = 8.07$ ) yine kognitif fonksiyonları normal olan hastaların( $X \pm Sx = 9.43 \pm 0.43$ ) ve kontrol grubunun ( $X \pm Sx = 10.41$ ) ortalama değerlerinden istatistiki olarak anlamıydı.Kognitif fonksiyonları bozuk olan hastaların N1 ve P2 amplitüt değerleri ortalaması kognitif fonksiyonları normal olan hastalara göre daha düşük değerler göstermesine rağmen istatistiki olarak anlamlı değildi, ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulundu (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Kortikal hasar olmadan subkortikal yapıların lezyonlarında kortikal nöronal fonksiyonların azaldığı prefrontal kortikal tutulumdaki gibi görünüm verdiğini belirtilmektedir. Bu klinik, nöropsikolojik ve pozitron emisyon tomografi çalışmalarıyla gösterilmiştir(16,24,36).

Talamus dikkat, uyanıklık, mizaç, hafıza, soyutlama ve lisanla ilgili fonksiyonlara sahiptir. Retiküler aktivatör sistem talamus yoluyla korteksle yaygın bir bağlantı içindedir. Bu kortikal uyanıklığı sağlar. Tek taraflı lezyonlarında ihmal fenomenleri yaygın ve lokalize edilemeyen daha çok anterior talamik lezyonlarda limbik sistemin mizaç ve motivasyonla ilişkilerini sağlayan bağlantıların hasarında emosyonel bozukluklar olur.Talamusun hafıza ile ilgili medial ve rostral bölümlerinin hasarında amneziler görülür. Ayrıca dominant talamus hasarı lisan elemanlarıyla ilgili fonksiyon bozukluklarından sorumludur(12,24,46).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda P 300 değerleri ve karşılaştırılması

Latanslar (Milisaniye )	Hasta grubu Kognitif fonksiyonu		Kontrol grubu		F	p
	Bozuk	Normal				
	n= 13 X±Sx	n= 12 X±Sx	n= 20 X±Sx			
N1	90.9±2.87	87.6±1.94	87.3±0.99	1.52	0.23(*)	
P2	184.5±2.46	182.4±1.71	182.9±1.87	0.65	0.52(*)	
N2	243.3±2.36	243.0±1.65	227.4±1.55	28.52	0.001(**)	
P3	379.7±4.51	315.3±3.16	310.2±2.52	129.57	0.000(***)	
<b>Amplitütler (Mikrovolt)</b>						
N1	3.61±0.1	4.14±0.15	4.14±0.08	7.013	0.002(****)	
P2	2.78±0.22	3.64±0.12	3.14±0.14	5.374	0.008(****)	
N2	2.62±0.21	2.24±0.15	2.39±0.13	1.349	0.271(*)	
P3	8.07±0.18	9.43±0.43	10.41±0.20	19.370	0.000(***)	

- \* Kognitif fonksiyonları bozuk olan hastaların kognitif fonksiyonları normal olan hastalarla ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında elde edilen değerler istatistikî olarak anlamlı değil
- \*\* Kognitif fonksiyonları normal ve bozuk olan hastaların kontrol grubuyla karşılaştırılmasında N2 latans değerleri istatistikî olarak önemli
- \*\*\* Kognitif fonksiyonları bozuk olan hastaların P3 latans değerleri ve P3 amplitüt değerleri istatistikî olarak kognitif fonksiyonları normal olan hastalara ve kontrol grubuna göre önemli
- \*\*\*\* Kognitif fonksiyonları bozuk olan hastaların kontrol grubuna göre N1 ve P2 amplitüt değerleri istatistikî olarak önemli

Kaudat nukleusun kortikal uyarıları taşıyan bir assosiyasyon korteksi görevini yürüttüğü belirtilir(4). Kaudat nukleus ventrolateral lezyonları sonucu orbitofrontal bölge ile iletişim iyi kurulamamakta, posterior kısım lezyonlarında ise inferior temporal ve vizüel korteksle bağlantıların bozulmasıyla vizüel ayırımlar iyi yapılamamakta görme ve hafıza ile ilgili fonksiyonlarda azalmalar olmaktadır (4,33,56).

Striatal lezyonlar anlama ve konuşma başta olmak üzere öğrenme, dikkat, motivasyon yeteneklerinde azalmalara neden olur.Korpus striatum,kaudat nukleus ve substantia nigranın dopaminle ilgili fonksiyonları yürüttüğü bilinmektedir.İzole nigrostriatal sistemin hasarında frontal lobdaki intellektüel fonksiyon etkilenmektedir.Bu dopaminerjik nöronların mezokortikal sistem olarak bilinen serebral korteksle ilişkili

bağlantıların ve mezolimbik yolların hasarı sonucu olmaktadır. Kauda-nigro-talamo kortikal bağlantıların hasarı sonucu fonksiyonel dopaminerjik sistem aktivitesinin bozulması ile subkortikal hipodopaminerjik durumun kognitif fonksiyonları etkilediği belirtilmektedir(4,8,34) .

Kognitif fonksiyon bozukluklarında dopaminerjik yetmezliğin etkisi yanında noradrenerjik, kolinerjik ve serotoninerjik defisitlerin de etkileri vardır. Noradrenerjik ve kolinerjik sistemlerin frontal, parietal ve temporal korteksle bağlantıları subkortikal yapılarla sağlanmaktadır. Bu fonksiyonlar da talamusun ventrolateral, intralaminer nukleusları, globus pallidus ve substantia nigra ile ilgilidir. Subkortikal yapıların hasarında serebral korteks serotonin konsantrasyonu azalmaktadır.Bu da kortikal metabolizmanın azalmasına neden olur(11,31,48).

P-300 dalgasının nöroanatomik ayırımı tam olarak yapılamamaktadır. Bu potansiyelin komponenti farklı strüktürlerden kaynaklanmaktadır. Temporal lob, hipokampal bölge, subkortikal ve talamik bölgeler, auditer assosiyasyon alanları, parietal bölgeler, mezolimbik korteks gibi oldukça yaygın ve değişik alanların P 300 gelişmesinde rol oynadığı belirtilmektedir (3,22,30,40).

O'Conner (39) yaygın kortikal ve subkortikal yapılardan ama daha çok limbik ve hipokampal bölgelerden kaynaklandığını belirtir, talamik yapılardaki lezyonların P 300 dalgalarını etkilediğini, Goodin (20) ise P 300 gelişmesinde talamik, hipokampal yapılar, mezolimbik korteksi sorumlu tutmaktadır. Kaudat nukleusun P 300 ile direkt ilişkisi görülmemektedir bu nukleusun ventromedial kısmı ilgilidir. Ruzicka (44) 'ya göre P 300 ile ilgili oluşumları frontal ve temporal loblarla birlikte hipokampus, amygdale ve talamik nukleuslar olduğu belirtilir. Vizüel ve somatosensoriyal P 300 kayıtlarıyla unilaterale veya bilateral temporoparietal bölgelerin birleşim yerleri, dorsolateral frontal korteks, parietal korteks lezyonlarında anormallikler bulunmuştur (37,39).

Parkinson hastalığında P 300 dalgası hastanın yaşı, hastalık süresi, ciddiyeti tedavinin farklılıklarına göre değişik sonuçlar göstermektedir (10,20,36,55). En önemli ilişki Parkinson hastalığında görülen kognitif fonksiyon bozukluklarıyla korelasyon göstermesidir (13,23,40,49). P 300 latansında uzama Parkinson hastalığında P 300 çalışmalarındaki en önemli bulgudur (3,13,20,44).

Biz Parkinson hastalığında kognitif fonksiyon bozukluklarını %52 oranında bulduk. Klinik durum ağırlaştıkça fonksiyonlarda da azalmaların arttığı dikkati çekmektedir. Bu daha önce yapılan çalışmaların bir kısmından düşük orandadır (5,14,17,18,26,36,51). Bizim hastalarımızın büyük bir kısmı parkinson kliniği hafif olan ve son bir veya iki yıl içinde semptomları başlayan hastalardır.

Parkinson hastalığında alçak tonda, sessiz, monoton, kısa cümle ifadeleriyle ve sessiz harflerin daha az kullanıldığı patlayıcı tarzda veya perseverasyon şeklinde konuşma olur (12,27,35).

Konuşmaya başlamada gecikme, sentaks ve gramer hataları, bütünlüğün bozulması, konfabulasyon, konuşma akıcılığında azalma, sık sık duraklamalar, okuduğunu ve söylenenleri anlama güçlüğü olabilir. Kompleks motor konuşmayla ilgili dikkat, hafıza, oriyantasyon ile motor semptomların neden olduğu yüz ifadesindeki donukluktan dolayı konuşma esnasındaki emosyonların tam olarak ifade edilemez. Anlamsal ifade ton ve vurgularda monotonlaşmanın, farklı isim, resim ve şekilleri kodlama ve adlandırma bozukluğu olur. Konuşma bozuklukları dışında vizüospasyal ihmal Parkinson hastalığında en erken görülen kognitif fonksiyon bozukluklarından biridir (4,18,33). Vizüospasyal yetenek vizüel analiz ve sentez, tanıdık simaları bilme, görme ile ilgili yön oryantasyon ve mesafeye karar vermedir, ihmalde konstrüksiyonel praksi ve spasyal dikkat gibi birçok elementer fonksiyonların kaybı vardır. Canavan ve arkadaşları (6) Parkinsonda öğrenmeyle ilgili fonksiyon kaybının en erken bulgulardan biri olduğunu belirtir. Villardita (56) vizüel algı ve yorumlamayla ilgili bozuklukların daha belirgin olduğunu belirtmektedir. Boller (5) vizüel ihmal testlerinden tamamlama ve figür çizme testleri, Bodis (4) yüz tanıma ile ilgili bozuklukların çokluğuna işaret etmiştir. Vizüel ve verbal ihmal testlerinde praksi fonksiyon bozuklukları çok sık görülmektedir. Apraksilerin büyük bir kısmı motor fonksiyonların tedavinin etkisiyle bile tam koybolmaması nedeniyle iyi ayırt edilememektedir (11,28,45). Apraksilerin hemen hemen hepsi konstrüksiyonel apraksi şeklindedir (16,56). Mezokortikolimbik dopaminerjik yolların dejenerasyonu nörotransmitter sistemi baskılaması vizüel ihmal, kolinerjik sistemdeki bozuklukla birlikte, bradikinezi ve generalize rijidite konstrüksiyonel apraksiye neden olmaktadır. Amaca yönelik hareket ve becerilerin harekete başlama, planlama, uyumlu devam ettirme, tahmin etmeyle ilgili fonksiyonların yapılabilmesi için feed-back motor kontrol ve modifiye davranışların uyumu ile birlikte prefrontal korteks, bazal ganglionlar mezokortikal yol ve bağlantıların intakt olması gerekmektedir (8,29,45,51,56). Parkinsonlu hastalarda apraksi testlerinin uygulanması doğru değildir. Beceri gerektiren ve amaca uygun hareketlerde bozukluğun olması tabiidir. Biz mümkün mertebe pandomimler ve seri hareketlerle

ilgili testleri ilaçların etkili olduğu, hastaların semptomları baskılandıktan sonraki dönemlerde yapmaya çalıştık. Dikkat ve ihmalle ilgili fonksiyonlardan en fazla etkilenen vizüospasyal yetenek olarak dikkati çekmektedir (%24). Ayrıca hastaların %17.3'ünde karşılaştırmada bozukluk olduğu görüldü. Hastaların mental durum değerlendirmesinde : Oryantasyon, uzak hafıza ve tanıma fonksiyonları kontrol grubuna göre farklılık göstermedi. En sık görülenler ise yazma bozukluğu (%48) ve yakın hafızayla ilgili fonksiyonlarda kayıp (%24) idi. Kognitif fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde test standartlarına göre yazma ve hesaplamayla ilgili fonksiyon bozuklukları hastaların büyük bir kısmında görülmesiyle birlikte kontrol grubundakilerde de normal standartlardan daha düşük değerler elde edildi. Bunun nedeni hastaların ve kontrol grubundakilerin eğitim ve sosyoekonomik düzeyleriyle ilgili olabilir. Kontrol grubundakilerde bir kısım kognitif fonksiyonlarda hafif azalmalar hastaların yaş gruplarına göre seçildiği için ileri yaşlardakilerde hafif senil demansın varlığına işaret edebilir. (5,6,14,15,34).

Hafıza ile ilgili testlerde tanıma, karşılaştırma, akılda tutma fonksiyonlarında azalmalar, öğrenmede motor becerinin gerilemesi, okuduğunu hatırlayamama, çabuk unutmada şeklinde daha çok yakın hafızayla ilgili anormallikler bulunur. Hafıza bozuklukları eskiden beri bilinmekte ve geç başlayan, uzun süreli hastalarda daha fazla görülmekte, tedavi ile pek değişmemektedir. Uzak hafızayla ilgili bozukluklar çok az görülür. Bizim hastalarımızda 1(%4) hastada uzak hafıza bozukluğu varken, 6 (%24) hastada yakın hafıza fonksiyonuyla ilgili azalma ve kayıp görüldü.

Non kognitif fonksiyonlar olarak bilinen personalite değişikliği, depresyon, hallusinasyonlar, ajitasyon, uyku bozuklukları gibi davranışla ilgili semptom ve bulgular görülebilir (5,17,34,41). Parkinsonlu hastaların yarısında depresyonun görüldüğü belirtilmiştir (35,36). Genelde hastalığın ileri dönemlerinde ve sekonder olarak gelişmektedir. Anormal personalite tiplerinin varlığı görülebilir. Ayrıca düşünce akışında yavaşlama, düşünce kapasitesinin azalması, dikkatte azalma, motivasyonun duraklaması, apati,

unutkanlıklar, perseverasyon görme ve işitme uyarılarına karşı reaksiyon zamanının uzaması sık görülen belirtilerdir (26,32,36,51). Hastalığın başlama yaşı ile hastalık süresi depresyon oranını değiştirir. Genç yaşta başlayanlarda ve uzun süreli vakalarda siktir (8,35). Mayeux(36) bu tablonun dopaminerjik bozukluktan çok norepinefrin metabolizmasındaki değişikliklerden dolayı dikkat ve uyanıklıkta azalma ile birlikte sık görüldüğünü belirtmektedir. Bazı araştırmalara göre mezolimbik, mezokortikal dopamin yollarındaki dejenerasyon sorumlu tutulmuştur(26,36). Biz kognitif fonksiyonlara etkili olabileceğini düşünerek ağır depresyonu olan hastaları araştırmaya almadık. Hafif ve orta derecede depresyon 7 hastada(%28) görüldü. Bunların hepsi de kliniği ağır ve çok şiddetli olan hastalardı. Diğer nonkognitif fonksiyonlar incelenmedi. Parkinson kliniği ile kognitif fonksiyonlar ve depresyon arasında yakın bir korelasyon olduğu görüldü. Depresyonlu hastaların sadece 2(%27.5)'sinde P 300 anormalliği görüldü.

Kognitif fonksiyon bozukluklarının geç başlangıçlı(65 yaş üzerinde) vakalarda daha sık olduğu belirtilirken(8), bazı araştırmalara göre genç yaşta başlayanlarda sık görülmektedir (34,51). Genelde uzun süren vakalar ile geç tedavi edilenlerde siktir. Başlangıcından 5 yıl sonra kognitif fonksiyonlarda önemli değişiklikler olmadığı, motor semptomların ise arttığı belirtilir(8). Motor semptomlar ile kognitif fonksiyonlardaki bozukluklar paralel olduğu gibi(16), bazılarında göre motor fonksiyonlarla kognitif fonksiyon bozuklukları arasında bir ilişki yoktur(12,56). Hastalığın ağırlığı, yaş ve süreyle kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkileri incelemek için yeterli prospektif çalışmalar çok azdır. Kinezi ve tonusu etkileyen bazı parkinson bulgularının kognitif fonksiyonlarla yakın ilgileri vardır. Bizim hastalarımızda hastalık süresi ortalama 3.5 yıldır. Kognitif fonksiyon bozukluklarının hepsi de 1.5-2 yıllık bir süreden daha fazla semptomları olan hastalarda bulundu.

Parkinson hastalığında kortikal lezyonlara bağlı özellikle frontal kortikal demanslardaki kadar ileri ve belirgin kognitif fonksiyon bozuklukları yoktur. Afazi, apraksi, agnozi, agrafi, akalkuli nadiren



görlür. Yakın hafıza bozukluğu, kişilik ve affektiviteyle ilgili değişiklikler, konuşmanın motor performansı ile ilgili anormallikler daha fazladır. Kognitif fonksiyon bozuklukları nörolojik muayene ile tam olarak anlaşılabilir, nöropsikolojik değerlendirme gerekir. Bulguları ortaya çıkarmak için görüntüleme yöntemleri nonspesifik değişiklikler gösterebilir. Bunun yanında parkinson hastalığında uyarılma

potansiyelleriyle ilgili elektrofizyolojik çalışmalar hastalığın prognoz ve fizyopatolojisi hakkında bilgi ve görüşler verebileceği gibi özellikle P 300 incelemeleri kognitif fonksiyonlar ile beyin elektriksel aktivitesi arasında ilişki kurulmasında intellektüel bozukluğu olan hastaların objektif olarak değerlendirilmesinde oldukça önemli olabilir.

### KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition (DSM-III)* Washington 1980 pp 83-109.
2. Berndt RS, Mitchum CC, Price TR : *Short - term memory sentence comprehension. Brain 114: 263-280, 1991.*
3. Bodis-Wollner I : *Pattern evoked potential changes in Parkinson's disease are stimulus dependent. Neurology 35:1675-1676, 1985.*
4. Bodis-Wollner I, Marcia S, Marx M et al: *Visual dysfunction in Parkinson's disease. Brain 110: 1675-1688, 1987.*
5. Boller F, Mizutani T, Roessman U et al : *Parkinson's disease, demantia and Alzheimer disease. Clinicopathological correlation. Ann Neurol 7:329-335. 1980.*
6. Canavan AGM, Passingham RE, Marsden CD et al : *The performance on learning tasks of patients in the early stage of Parkinson's disease. Neuropsychologia 27:141-156. 1989.*
7. Chui HC, Wictoroff JJ, Margolin D et al: *Criteria for the diagnosis of ischemic vascular demantia, proposed by the state of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Center. Neurology 42:473-480. 1992.*
8. Cooper JA, Sagar HJ, Jordon N et al : *Cognitive impairment in early untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. Brain 114:2095-2122. 1991.*
9. Courchesne E: *Neurophysiological correlates of cognitive development. Changes in long latency event-related potentials from childhood to adulthood. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 45: 468-482, 1978.*
10. Dinner DS, Luders H, Hanson M et al: *Pattern evoked potentials (PEPs) in Parkinson's disease. Neurology 35:610-613, 1985.*
11. Dubois B, Pillon B, Sternic N et al : *Age-induced cognitive disturbances in Parkinson's disease. Neurology 40:38-41. 1990.*
12. Ebmeler KP, Calder SA, Crawford JR et al: *Clinical features predicting demantia in idiopathic Parkinson's disease : A follow up study . Neurology 40: 1222-1224, 1990*
13. Ebmeler KP, Potter DD, Cochrane RH et al : *Event related potentials, reaction time and cognitive performance in idiopathic Parkinson's disease. Biological Psychol 33: 73-89, 1992.*
14. El Awar M, Becker JT, Hammond KM et al : *Learning deficit in Parkinson's disease. Comparison with Alzheimer's disease and normal aging. Arch Neurol 44:180-184. 1987.*
15. Ferris SH: *Diagnosis by specialists: Psychological testing. Acta Neurol Scand 139: 32-35. 1992.*
16. Frith CD, Bloxham CA, Carpenter KN: *Impairment in the learning and performance of a new manual skill in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 49:661-668. 1986*
17. Girotti F, Soliveri P, Carella F et al : *Demantia and cognitive impairment in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51: 1498-1502. 1988.*
18. Goldenberg G, Wimmer A, Auff E et al : *Cognitive impairment in patient with Parkinson's disease. Evidence from ideomotor*

- apraxia testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1266-1270, 1986.
19. Goodglas H, Kaplan E : *The Assesment of Aphasia and Related Disorders*. Philadelphia. PA Lea Febriger.1972
  20. Goodin DS, Aminoff MJ: *Electrophysiological differences between demanted and nondemanted patients with Parkinson's disease*. *Ann Neurol* 21: 90-94, 1987.
  21. Goodin DS, Squires KC, Starr A : *Long latency event related components of the auditory evoked potentials in demantia*. *Brain* 101: 635-648, 1978.
  22. Gordon E, Kraiuhin C,Harris A et al : *The differential diagnosis of demantia using P 300 latency*. *Biol Psychiatry* 21:1123-1132,1986.
  23. Gratton G, Bosco CM, Kramer AF et al : *Event-related brain potentials as indices of information extraction and response priming*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 75: 419-432, 1990.
  24. Gustafson L: *Clinical classification of demantia conditions*. *Acta Neurol Scand* 139 (Suppl):16-20. 1992.
  25. Hamilton M: *A Rating scale for depression*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62. 1960.
  26. Hansch EC,Syndalko K, Shoen SN : *Cognition in Parkinson's disease.an event related potential perspective*. *Ann Neurol* 11:599-607, 1982.
  27. Hansen J,Hillyard S : *Endogenous brain potentials associated with selective auditory attention*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 49:277-290, 1980.
  28. Heilman KM : *Apraxia*.Edit.by Heilman KM, Valenstein E. *Clinical Neuropsychology*. Second ed. New York , Oxford Universty Press. 1985:131-151
  29. Jordan N,Sagar HJ,Cooper JA : *Cognitive components of reaction time in Parkinson's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:658-664. 1992.
  30. Karis D, Bashore T, Fabiani M et al : *P 300 and memory*. *Psychophysiology* 19: 228-230, 1982.
  31. Knight RT, Scabini D,Woods DL et al: *Contributions of temporal-parietal function to the human auditory P3*. *Brain Res* 13:502(1):109-116,1989.
  32. Lees AJ : *The behavioural neurology of Parkinson's disease*.In:Stern GM(ed). *Parkinson's Disease*. London. Chapman Hall. 1990:338-388, 389-409.
  33. Levin BE,Llabre MM, Reisman S et al : *Visuospatial impairment in Parkinson's disease*. *Neurology* 41:365-369. 1991.
  34. Levin BE,Llabre MM,Weiner WJ:*Cognitive impairment associated with early Parkinson's disease*.*Neurology* 39:557-561. 1989.
  35. Levin BE, Tomer R,Rey GJ : *Cognitive impairments in Parkinson's disease*. In: Cederbaum JM, Gancher ST(eds). *Parkinson's Disease*. Philadelphia, WB Saunders Co. 1992; 10(2):471-481.
  36. Mayeux R, Stern Y, Rosen J et al: *Depression, intellectual impairment and Parkinson's disease*. *Neurology* 31: 645-650. 1981.
  37. Mc Charty G,Wood CC : *Intracranial recording of endogenous ERPs in humans*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 39: 331-337, 1987.
  38. Meshige R,Barrett G,Shibasaki H : *Auditory long latency event related potentials in Alzheimer's disease and multi infarct demantia*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 1120-1125,1988.
  39. O'Conner T,Starr A :*Intracranial potentials correlated with an event related potential. P 300 in the cat*. *Brain Res* 339:27-38, 1985.
  40. Pelosi L, Holly M,Slade T et al: *Event-related potential(ERP) correlates of performance of intelligence tests*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 84:515-520, 1992.
  41. Pfefferbaum A,Wenegrat BG,Ford JM et al: *Clinical application of the P 3 component of event related potentials*.*Demantia,depression and schizophrenia*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 59:104-124,1984.
  42. Picton TW, Hillyard SA: *Endogenous Event Related potentials*. *EEG Handbook Revised Series*. Vol 3Ed.by Picton TW.Elsevier Science Pub.B.V. 1988:361-425.
  43. Polich J, Ehlers CL,Otis S et al : *P 300 latency reflects the degree of cognitive decline in demanting illness*. *Electrencephalogr Clin Neurophysiol* 63:138-144,1986.
  44. Ruzicka E, El Massioui F: *Event-related*

- potentials in Parkinson's disease.a review. *Behavioural Neurology* 6(1):15-27, 1993.
45. Sagar HJ, Jorden N, Cooper J et al: The dissociation between cognition and motor control in Parkinson's disease. *Neurology* 40: (Suppl) 168. 1990.
46. Scheffers MK, Johnson R, Grafman J et al: attention and short-term memory in chronic fatigue syndrome patients.An event,related potential analysis. *Neurology* 42:1667- 1675, 1992.
47. Slaets JPJ, Fortgens C : On the value of P 300 event related potentials in the differential diagnosis of demantia. *Br J Psychiatry* 145: 652-656, 1984.
48. Stanzione P, Fattapposta F, Giunti P et al : P 300 variations in Parkinsonian patients before and during dopaminergic monotherapy: a suggested dopamine component in P 300. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 80: 446-453, 1991.
49. Starkstein SE, Esteguy M, Bertheir ML et al : Evoked potentials reaction time and cognitive performance in on and off phases of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:338-340, 1989.
50. Starr A, Barrett G : Disordered auditory short-term memory in man and event related potentials. *Brain* 110: 935-959, 1987.
51. Stern Y, Lanston JW: Intellectual changes in patients with parkinsonism. *Neurology* 35: 1506-1509. 1985.
52. Tanrıdağ O : Afazide Test Uygulaması ve Çeşitli Laboratuvar Yöntemlerinin Lokalizasyon Değeri. Uzmanlık Tezi. Ankara. Gülhane Basımevi.1982.
53. Tanrıdağ O : Sağ hemisfer Fonksiyon Testleri. Mental Durum Testleri. Ankara, GATA Basımevi. 1992.
54. Thal LJ, Grundman M, Golden R: Alzheimer's disease: a correlational analysis of the Blessed Information-Memory-Concentration test and the Mini-Mental State Exam. *Neurology* 36: 262-264. 1986.
55. Verleger R, Neukater W, Kömpf D et al : On the reasons for the delay of P 3 latency in healthy elderly subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 79:488-502,1991.
56. Villardita C, Smirni P, Le Pira F et al: Mental deterioration , visuoperceptive disability and constructional apraxia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 66: 112-120.1982.