

PARKİNSON HASTALIĞINDA P300 ve P300 TOPOGRAFIK HARİTALAMASI*

Raif Çakmur**, Fethi İdiman***, Barış Baklan****, Birsen Keskin*****,
Görsev Yener**, Şakir Fadiloğlu***

Parkinson hastalığında (PH) bilişsel işlevlerin değerlendirilebilmesi için P300 latans ve amplitüdü çok sayıda çalışmada ele alınmış; ancak P300 topografik dağılımı yeterince değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada PH olgularında bilişsel işlevlerdeki bozulmayı değerlendirmek için 16 PH olgusu ve 15 sağlıklı kontrolden işitsel "oddball paradigim" uyarımıyla 10-20 sistemi elektrod yerleşimlerinden P300 potansiyelleri kayıtları. P300 latans ve amplitüd değerlerine ek olarak P300 dalgasının topografik dağılımının (P300 haritalaması) kısa mental durum testi sonuçları ile korelasyonu değerlendirildi. Mental durum testine göre demans olarak kabul edilen 2 olguda P300 latansında belirgin uzama saptandı. Demansı olmayan olgular ile kontroller arasında P300 latans ve amplitüd değerleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Topografik olarak maksimal P300 aktivitesi parieto-santral yerleşimliydi ve normal kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermedi. Demanslı olan ve olmayan gruplardan birer olguda P300 aktivitesinde frontale kayma izlendi. PH olgularında bilişsel işlev bozukluğunu ortaya koymada P300 latansının yararlı olduğu sonucuna vardık, P300 topografik haritalamasının katkısı ise sınırlıydı.

Anahtar Sözcükler: Parkinson Hastalığı, Olaya İlişkin Potansiyeller, Topografik Haritalama

P300 and P300 Topographic Mapping In Parkinson's Disease

Even though there are several reports on P300 changes as a measure of cognitive disturbances in Parkinson's disease (PD), there have been relatively few number of studies investigating P300 topography. In order to evaluate cognitive functioning by means of the changes in P300 mapping, we prospectively studied 16 PD patients, and 15 healthy controls. P300 mapping was elicited by standard auditory oddball paradigm and recorded from the 10-20 system electrode localizations with linked-ears reference. Changes in latency, amplitude and topography of P300 activity were correlated with the results of MMSE (Mini Mental State Examination). Among our PD cases only 2 were demented, and these cases had prominent increase in P300 latency. In nondemented PD patients, P300 latency was not significantly longer than controls. Although P300 activity was most prominent in the parieto-central region topographically, it was more anteriorly localized only in 2 of the PD patients, one of whom was demented. We conclude that P300 latency is useful in detecting cognitive dysfunction in PD and P300 topography may add only a small amount of sensitivity to conventional P300 evaluation.

Key Words: Parkinson's disease, Event-related potentials, P300, Brain Mapping

Parkinson hastalığında (PH) bilişsel işlev bozukluklarının oldukça sık görüldüğü bilinmektedir. PH'daki bilişsel işlev bozukluklarının de-

ğerlendirilmesinde objektif bir parametre olarak olaya ilişkin endojen potansiyeller ve özellikle bunların P300 komponenti sık olarak kullanılmıştır (7, 14, 23, 36, 37). Bilişsel işlevle ilgili olaya bağlı potansiyellerden en iyi bilineni olan P300 dalgası; sık yineleyen uyarıların arasında rastgele ve seyrek olarak yerleştirilmiş olan farklı uyarının seçilmesi istendiğinde, bu hedef uyarıdan yaklaşık 300 milisaniye sonra ortaya çıkan pozitif bir dalgadır (10, 27). P300 komponentinin ortaya çıkmasında uyarının

* 1995, 13. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi'nde sunulmuştur
** Uzman Dr.
*** Prof. Dr.
**** Doç. Dr.
***** Araş. Gör.,
Dokuz Eylül Üni., Tıp Fak., Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir.

bilişsel işlemlenme sürecindeki (duysal ayırlama, seçici dikkat, uyaran değerlendirme, yanıt seçme, karar verme, belirsizliğin çözümü, görevin yerine getirilmesi, bellek gibi) değişik aşamalar sorumlu tutulmuştur (10, 42). Parkinsonlu olgularda P300 yanıtı latansının uzadığı ilk kez Hansch ve ark (1982) tarafından bildirilmiştir. Daha sonraki çalışmalar P300 yanıtı latansında normal kontrol grubuna göre anlamlı derecedeki uzamanın sadece demansı olan parkinson olgularında görüldüğünü göstermiştir (7, 30). Yakın tarihli çalışmalarda ise on ve off periodları arasında olduğu gibi, dopaminerjik tedavi öncesi ve sonrası arasında da P300 latansında anlamlı derecede farklılıkların ortaya çıktığı bildirilmiştir (28, 31, 35, 36). PH'da yapılan P300 çalışmalarında latans ve amplitüd değişiklikleri yoğun olarak araştırıldığı halde, P300 topografisinin değerlendirilmesine yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır (3, 18, 19). Oysa birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta yapılan çalışmalar P300 topografisi anormalliklerinin varlığını ortaya koymuştur (5, 13, 20, 32, 37, 41, 43). İntrakraniyal yerleşimli elektrodlardan yapılan P300 kayıtlamaları da P300 jenerasyonuna katkıda bulunan değişik neokortikal alanların varlığını göstermiştir (16, 21, 24, 33). Bu bulgular P300 topografisindeki değişikliklerin de hastalık süreçleri ile ilgili bilgiler verebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle bu çalışmada PH olgularında klasik olarak bildirilen P300 latans değişiklikleri yanında, P300 aktivitesi topografik dağılımının yaşça uyumlu kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırılarak bilişsel yetersizliğin P300 ve P300 hatalamasına yansımalarının araştırılması amaçlanmıştır..

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği Parkinson Hastalığı Polikliniğine başvurarak incelenen 54-75 yaşları arasında (Ort. 66.2 ± 6.3) 16 İdiopatik Parkinson Hastalığı olgusu (13 Erkek, 3 Kadın) çalışmaya alındı. Olguların tümünde klinik ve nörolojik değerlendirme yanı sıra bilişsel işlev bozukluğunu değerlendirmek amacıyla kısa mental durum testi (KMDT, Mini Mental State Examination) skoru (total skor 30 puan) elde edildi (6). Çalışmaya alınan tüm PH olguları dopaminerjik tedavi altındaydı. Olguların ortalama levodopa düzeyi 614 ± 512 mg/gün olarak bulundu. Kontrol grubu olarak fizik ve nörolojik muayeneleri normal olan, bilişsel yetersizlik göstermeyen, yaşça uyumlu (59-83 yaşları arasında, Ort. 68.4 ± 7.0) 15 sağlıklı olgu (10 Erkek, 5 Kadın) çalışmaya alındı.

Elektrofizyolojik kayıtlamalar 32 Kanallı EEG-EP Mapping cihazı (Dantec Concerto TM., Denmark) ile gerçekleştirildi. Aktif elektrot olarak saçlı deri yüzeyine uluslararası 10-20 sistemine göre (Fp1-Fp2-F7-F3-Fz-F4-F8-T3-C3-Cz-C4-T4-T5-P3-Pz-P4-T6-O1-O2) yerleştirilen 19 Ag/AgCl disk elektrot kullanıldı. Bu elektrotlar "Linked Ears" referans montajı ile her iki kulak memesine

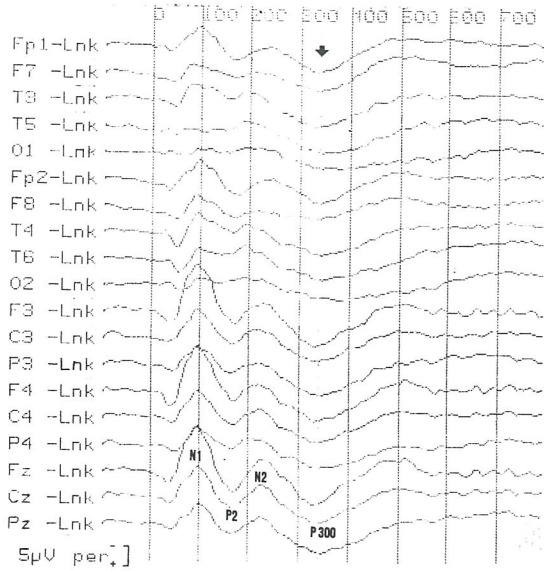
yerleştirilen elektrotlara refere edildi. Toprak elektrot olarak Fpz yerleşimli disk elektrot kullanıldı. Elektrot empedansları 5 kOhm altında tutuldu. Analiz zamanı prestimulus 100 msn, poststimulus 800 msn ve total 900 msn olacak şekildeydi. P300 kayıtlaması 1-80 Hz'lik band-pass filtresi ile gerçekleştirildi.

Olgular sessiz bir ortamda, gözleri kapalı, uyanık ve oturur durumda iken kayıtlar gerçekleştirildi. P300 aktivitesi "standard oddball paradigm" (şaşırtmalı uyaran dizisi) ile elde edildi. Uyaran olarak kulaklık aracılığıyla her 2 kulağa birden 1 Hz frekansla verilen 50 milisaniye süreli ve 85 dB HL şiddetinde 2 farklı tondaki ses uyarımı kullanıldı. Olgulardan %80 sıklıkla yinelenen görece pes tondaki (1000 Hz) uyarımlar arasına rastgele ve %20 sıklıkla serpiştirilmiş olan görece tiz tondaki (2000 Hz) hedef tonu ayırt ederek, içlerinden saymaları istendi. Sık gelen (hedef olmayan, nontarget) ve seyrek gelen (hedef, target) tonal uyarımlar ile elde edilen yanıtlar ayrı ayrı kayıtlandı. Tüm olgularda yeterli kooperasyon sağlandıktan sonra hedef uyarana verilen 30 yanıt kayıtlandığında elde edilen yanıtların ortalaması alındı ve yanıtların yinelenebilir olduğunun gösterilebilmesi için bu işlem 2-3 kez tekrarlandı. Göz hareket artefaktlarını dışlayabilmek amacıyla tüm olgular bu konuda uyarıldı ve test boyunca izlenerek göz hareketleri ile kontamine olmadığına karar verilen yanıtlar ortalamaya alındı.

Elde edilen yanıtlarda N1, P2, N2 ve P3 (P300) dalları için tepe noktaları latansları saptandı. Zemin (baseline) kaymalarının P300 absolüt amplitüdü üzerine olumsuz etkileri bilindiğinden, 10-20 elektrot yerleşimine göre tüm elektrotlar için ayrı ayrı N2-P3 tepelerarası amplitüdü hesaplanarak P300 amplitüdü olarak değerlendirmeye alındı. Parkinsonlu olgu grubunda elde edilen verilerin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı. Ayrıca korelasyon değerlendirilmesi için Pearson korelasyon testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Tablo 1'de görüldüğü gibi demansı olmayan PH olgularında değerlendirilen P300 komponentleri latans ve amplitüdüleri kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermedi (Şekil 1). Bu olgularda değerlendirilen ortalama KMDT skoru 28.1 ± 2.0 idi. Demansı olmayan bu grupta sadece en düşük KMDT skoruna sahip olan olguda P300 latansı normalin 2 standart deviasyonundan daha uzundu. Bu olguda kognitif yıkımın varlığına karşın (KMDT skoru: 24), klinik olarak henüz demans düzeyinde değildi. Bizim PH olgu grubumuzda sadece KMDT skorları 10 ve 12 olan iki parkinson-demans olgusu mevcuttu. Bu iki olguda da tüm P300 komponentleri için uzamış latanslı yanıtlar elde ettik. P300 latansının normal olduğu 13 olguda KMDT ortalaması 28.4 ± 1.7 olarak saptandı. P300 amplitüdü PH grubunda genel olarak düşme eğilimi gösteriyorsa da bu



Şekil 1: Bir PH olgusunda 10-20 sisteminde P300 dalga formları (P300 latansı ok ile işaretlenmiştir).

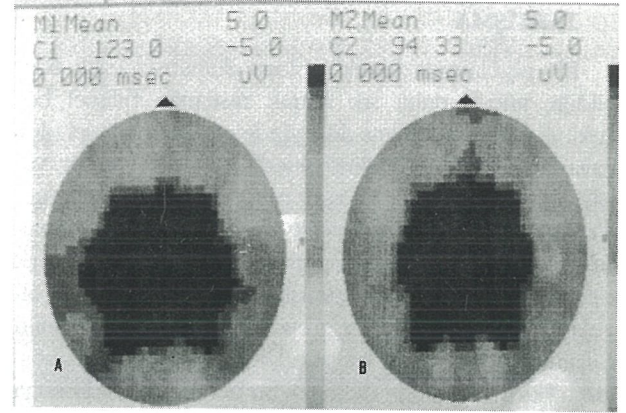
farklılık anlamlı bulunmadı. Sonuç olarak tüm PH grubu olguların %19'unda (3 olgu) P300 latansı normal kontrol grubu değerlerinin 2 standart deviasyonundan daha uzundu. Ancak P300 latansı ile KMDT skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 1: Parkinson Olgularında* ve Kontrol Grubunda Yaş, Mental Durum Testi ve P300 Kayıtlaması (Cz Elektrodu) Sonuçlarının Dökümü

	Parkinson Grubu	Kontrol Grubu
	Ort. ± SS ^a	Ort. ± SS
Yaş (yıl)	66.2 ± 6.3	68.4 ± 7.0
KMDT Skoru ^b	28.1 ± 2.0	28.8 ± 1.0
P300 Latans ^c	361.5 ± 28.0	351.0 ± 26.3
P300 Amplitüd ^d	7.52 ± 3.56	7.78 ± 2.63
N100 Latans	105.9 ± 11.7	104.9 ± 16
P200 Latans	181.7 ± 20.6	171.3 ± 9.2
N200 Latans	274.4 ± 39.5	223.8 ± 14.4

* Demans saptanan PH olguları ortalamaya katılmamıştır
^a Aritmetik ortalama ve ortalamanın standart sapması (SS)
^b Kısa mental durum testi (KMDT) skoru
^c Latans= milisaniye
^d Amplitüd= mikrovolt

Tablo 2'de görüldüğü gibi Parkinson grubunda P300 topografisi değerlendirildiğinde olguların 2'sinde (%13) maksimum değerlerin orta hatta anteriora kaydığı izlendi. Bu anteriorizasyonun izlendiği olgulardan birinde demans düzeyinde bilişsel işlev bozukluğu söz konusuydu. Tüm grup ortalaması alındığında topografik olarak maksimal P300 aktivitesi parieto-santral yerleşimliydi (Şekil 2). Tablo 3'de PH olgularında kayıtlanan P300 aktivitesinin tek tek elektrotlar düzeyindeki dağılımı görülmektedir.



Şekil 2: Normal kontrol grubunda (A) ve PH grubunda (B) 10-20 sistemine göre ortalama (grand-average) P300 topografik baritalleri.

P300 aktivitesi topografik dağılımı yaşça uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi.

Tablo 2: Parkinson Hastalığı Olgularında ve Kontrol Grubunda P300 Topografisi Sonuçları.

	Parkinson Grubu	Kontrol Grubu
	Olgu Sayısı (%)	Olgu Sayısı (%)
Frontal*	2 (%13)	-
Fronto-Santral*	5 (%31)	5 (%34)
Paryeto-Santral*	9 (%56)	10 (%67)

* Maksimum amplitüd yerleşimi.

Tablo 3: PH Olgularında 10-20 Elektrot Sistemine göre P300 Amplitüd Ortalamaları ve Kontrol Grubuyla Karşılaştırmada "t testi" Sonuçları .

	P300 Amplitüd (µV)	
	Ort.±SS ^a	t Skor
Fp1	3.66 ± 1.80	0.41
F7	2.34 ± 1.63	-1.04
T3	3.64 ± 2.64	-1.03
T5	3.08 ± 3.43	-0.60
O1	2.81 ± 2.76	-0.23
Fp2	3.78 ± 2.00	0.34
F8	1.36 ± 0.91	-0.23
T4	3.01 ± 2.05	-0.90
T6	2.78 ± 2.38	-0.83
O2	2.65 ± 2.46	0.34
F3	7.61 ± 3.22	-0.39
C3	6.08 ± 4.32	-0.50
P3	5.65 ± 4.43	-0.57
F4	7.59 ± 3.17	-0.77
C4	6.59 ± 2.90	0.35
P4	6.97 ± 3.73	0.42
Fz	9.39 ± 4.24	-0.32
Cz	7.52 ± 3.56	0.20
Pz	6.60 ± 3.70	-0.23

^a Aritmetik ortalama ve ortalamanın standart sapması (SS)

TARTIŞMA

PH olgularında klinik tabloya demansın eşlik edebildiği; ancak daha sık olarak rastlanan bilişsel bozukluğun klinik demans düzeyinde olmayan bilişsel işlev yavaşlaması olduğu bilinmektedir (22, 29). Motor yavaşlama (bradikinezi) ile aynı nöropatolojik temelde gelişmiş olması olasılığı nedeniyle, bu tablo bradifreni olarak adlandırılmıştır. Bradifreni görüşü klinik ve farmakolojik çalışmalarca da desteklenmiştir (4, 22). Demanslı olguların da bulunduğu bir grup PH olgusunda yaptıkları çalışmada P300 yanıtı latansındaki uzamayı ilk kez gösteren Hansch ve ark. (1982) da, bu bulgunun bradifreniyi destekleyici bir kanıt olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak P300 latansındaki uzamanın değişik etiolojili demanslar için nonspesifik bir bulgu olması (8, 11, 34, 38); bu çalışmanın güvenilirliğini azaltmaktadır. Goodin ve Aminoff (1987) demansı olan ve olmayan PH olgularını aynı ayı değerlendirirken, P300 yanıtı latansındaki uzamayı sadece demansı olan Parkinson olgularında saptadıklarını, demansı olmayan olguların ise kontrol grubundan anlamlı fark göstermediğini bildirdiler. Bizim çalışmamızda da demansı olmayan PH olgularında ortalama P300 latans ve amplitüd değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. Demansı olmayan grupta en düşük KMDT skoruna sahip olan olguda P300 latansı kontrol grubunun 2 standart saptamasından daha uzundu, diğer olgularda ise normal sınırlar içindeydi. Oysa demans düzeyinde bilişsel işlev bozukluğu gösteren 2 olguda belirgin P300 latans uzamasını saptadık. Bu bulgu PH'da P300 latans uzamasının bilişsel işlevlerde demans ile bağlantılı yavaşlamayı yansıttığını ileri süren görüşü desteklemekteydi (7, 30, 31).

Çeşitli çalışmalarda elde edilen sonuçlar, dopaminerjik tedavinin P300 latansında anlamlı derecede farklılıklara neden olduğunu ortaya koymuştur (28, 35). Ancak dopaminerjik tedavinin P300 üzerine olan etkisi konusu tartışmalıdır. Stanzione ve ark. (1991) PH olgularını kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında dopaminerjik tedavi öncesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değerlendirdikleri P300 latans uzamasının, tedavi sonrası normal sınırlara döndüğünü bildirmişlerdir. Oysa Prasher ve Findley (1991) bunun aksini savunarak; dopaminerjik tedavi almamış PH olgularında P300 latansının kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermediğini; dopaminerjik tedavi sonrasında ise reaksiyon zamanındaki kısalmaya karşın P300 latansının belirgin olarak uzadığını saptamışlardır. PH olgularında dopaminerjik bir ajan olan "Apomorfın" uygulaması ile de benzer sonuçlar bildirilmiştir (31). Bizim çalışmamızda P300 kayıtlamalarının dopaminerjik tedavi kesilmeksizin yapılmış olması; elde ettiğimiz bulguların daha önceki bazı çalışmalarla uyumlu (7, 35, 36), bazılarıyla da uyumsuz (14, 23, 28) olmasını açıklayabilir.

P300 jenerasyonundan büyük oranda hippokampal formasyon, limbik yapılar ve talamus gibi subkortikal yapıların sorumlu olduğu kabul edilir (12, 25, 43). Ancak, son yıllarda intrakraniyal yerleşimli elektrodlarla yapılan kayıtlamalar değişik neokortikal alanların da P300 jenerasyonuna katkıda bulunduğunu göstermiş (16, 21, 23, 33); ayrıca değişik nörolojik ve psikiyatrik hastalık gruplarında yapılan çalışmalar da P300 topografisi anormalliklerinin varlığını ortaya koymuştur (5, 13, 20, 32, 37, 40, 42). Bu bilgiler P300 dalgasının jenerasyonundan multipl bilateral neokortikal ve hipokampal alanların sorumlu olduğunu ve bu nedenle P300 topografisindeki değişikliklerin önemli bilgileri içerebileceğini düşündürmektedir. Biz bu çalışmada PH olgularında kayıtlanan P300 aktivitesi topografik dağılımının yaşça uyumlu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediğini saptadık. Bu bulgu Parkinson olgularında P300 topografisinin değerlendirildiği diğer çalışmalarla uyumluydu (18, 19). PH olgularının %13 maksimum değerlerin anteriora kaydığı izlendi. Ancak bu olgulardan birinde demans sözkonusuydu. Demanslı olgularda maksimal P300 aktivitesinin frontale kayma eğiliminin belirgin olduğu bilinmektedir (3, 19). Anderer ve ark. (1995) normal yaşlılar ve demanslı olgular karşılaştırdıkları çalışmalarında P300 aktivitesindeki frontale kaymanın yaşla bağlantılı olduğunu ileri sürdüler (1). Bizim normal kontrol grubu olgularımızın yaklaşık 1/3'ünde saptadığımız frontosantralde maksimal P300 aktivitesi de bu görüşü desteklemekteydi.

PH'ya eşlik eden subkortikal demans tablosunun N100, N200 ve P300 latanslarında uzama ile giden tipik bir patern gösterdiği bildirilmiştir (7, 8). Sadece 2 olguya sınırlı olması nedeniyle anlamlı değerlendirilmese de; biz demansı olan PH olgularında tüm P300 komponentleri için uzamış latanslı yanıtlar elde ettik. Oysa grup olarak değerlendirildiklerinde demansı olmayan PH olguların latans, amplitüd ve topografik değerlendirmeler ile anlamlı bir P300 patolojisi göstermediler. Demansı olmayan grupta sadece en düşük KMDT skoruna sahip olan olguda P300 latansı normalden uzundu. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde P300 latansındaki gecikmenin bilişsel işlev bozukluğunun derecesi ile korelasyon gösterdiğini ileri süren görüşleri (2, 9) desteklemekte ve PH grubunda P300 latans uzamasının demans gelişimi için prognostik değer taşıyabileceğini düşündürmektedir. P300 topografisinde frontale kayma için demanslı olgu sayımızın kısıtlılığı nedeniyle yorum yapmaktan kaçındık. Gelecekte demansı olan ve olmayan PH olgularını içerecek daha geniş serilerle yapılacak çalışmaların P300 latansında ve topografisindeki değişikliklerin elektrofizyolojik karakteristiklerini ve altta yatan patogenezi ortaya koymada daha kesin bilgiler verebileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Anderer P, Semlitsch HV, Saletu B. P300 topography in normal ageing and dementia. *European Journal of Neurology* 1995; 2: 61
2. Brandeis D, Lehmann D. Event related potentials of the brain and cognitive processes: approaches and applications. *Neuropsychologia* 1986; 24: 151-168.
3. Çakmur R, İdman F, Yener GG, Keskin B, Baklan B, Fadiloğlu Ş. Brain mapping of P300 activity in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1995; 97: S205.
4. Delis D, Drenfeld L, Alexander MP, Kaplan E. Cognitive fluctuation associated with an on-off phenomenon in Parkinson's disease. *Neurology* 1982; 32: 1049-1052.
5. Fein G, Biggins CA, MacKay S. Alcohol abuse and HIV infection have additive effects on frontal cortex function as measured by auditory potential P3A latency. *Biol Psychiatry* 1995; 55: 143-148.
6. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini Mental State." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
7. Goodin DS, Aminoff MJ. Electrophysiological differences between demented and nondemented patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 21: 90-94.
8. Goodin DS, Aminoff MJ. Electrophysiological differences between subtypes of dementia. *Brain* 1986; 109: 1103-1113.
9. Goodin DS, Starr A, Chippendale T, Squires KC. Sequential changes in the P3 Component of the auditory evoked potential in confusional states and dementing illnesses. *Neurology* 1983; 33: 1215-1218.
10. Goodin DS. Event-Related (Endogenous) Potentials. In *Electrodiagnosis in Clinical Neurology, Third Edition*, Aminoff MJ (edi). Churchill Livingstone, New York, 1992, pp 627-648.
11. Goodin DS, Squires. KC , Starr A. Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain* 1978; 101: 635-648.
12. Halgren E, Squires NK, Wilson CL, Crandell PH. Brain generators of evoked potential: the late (endogenous) components. *Bull Los Angeles Neurol Soc* 1982; 47: 108-123.
13. Hamburger HL, Triantafyllou NI. Clinical applications of auditory event-related potentials in neurology. *Brain Topogr* 1990; 3: 49-52.
14. Harsch EC, Syndulko K, Cohen SN, Goldberg ZI, Potvin AR, Tourtelotte WW. Cognition in Parkinson's disease: an event-related potential perspective. *Ann Neurol* 1982; 11: 599-607.
15. Johnson RJ. Auditory and visual P300s in temporal lobectomy patients: evidence for modality-dependent generators. *Psychophysiology* 1989; 26: 651-667.
16. Kiss I, Dashieff RM, Lordeon P. A parieto-occipital generator for P300: Evidence from human intracranial recordings. *Int J Neurosci* 1989;49:133-139.
17. Knight RT. Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1984; 59: 9-20.
18. Maurer K, Dierks T. Functional imaging procedures in dementias: mapping of EEG and evoked potentials. *Acta Neurol Scand* 1992; Suppl 139: 40-46.
19. Maurer K, Ihl R, Kuhn W, Dierks T. Brain mapping of EEG and EP during physiological aging and in Parkinson's disease, dementia and depression. Pruntzek H, Riederer P (eds). *Diagnosis and preventive therapy of Parkinson's disease*. Springer, Vienna, new york 1988: pp117-124.
20. Mazzotta G, Gallai V. Study of the P300 event-related potential through brain mapping in phonological dyslexics. *Acta Neurol* 1992; 14: 173-186.
21. Mc Carthy G, Wood CC. Intracranial recordings of endogenous ERPs in humans. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1987; 39: 331-337.
22. Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EL, Webster DD. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 1982; 32: 133-137.
23. Nuzumlalı D, Yaltkaya K, Oğuz Y, Özkaynak S. Parkinson hastalığında olaya bağlı potansiyeller. *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fak Der* 1992; 9: 13-19.
24. Neshige R, Luders H. Recording of event-related potentials (P300) from human cortex. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 294-298.
25. Okada YC, Kaufmann L, Williamso SJ. The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1983; 55: 417-426.
26. Özkaynak S, Aktekin B, Karaman T, Yaltkaya K. Parkinson hastalığında bilişsel işlev ve P300. 13. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, 26-28 Nisan 1995, İstanbul.
27. Picton TW. The P300 wave of the human event related potentials. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 456-479.
28. Prasher D, Findley L. Dopaminergic induced changes in cognitive and motor processing in Parkinson's disease: an electrophysiologic investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 603-609.
29. Rafal RD, Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ. Cognition and the basal ganglia: seperating mental and motor components of performance in Parkinson's disease. *Brain* 1984; 107: 1083-1094.
30. Ruzicka E, El Massiouf F. Event-related potentials in Parkinson's disease: a review. *Behav Neurol* 1993; 6: 15-26.
31. Ruzicka E, Roth J, Spackova N, Mecir P, Jech R. Apomorphine induced cognitive changes in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 998-1001.
32. Shagass C, Roemer RA. Evoked potential topography in major depression. I. Comparisons with nonpatients and schizophrenics. *Int J Psychophysiol* 1992; 13: 241-254.
33. Smith ME, Halgren E, Sokolik M, Baudena P, Musolino A, Liegeois-Chauvel C, Chauvel P. The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1990; 76: 235-248.
34. Squires KC, Goodin DS, Starr A. Event related potentials in development, aging and dementia. In: Lehmann D, Callaway E (eds.). *Human Evoked Potentials*. New York, Plenum Press, 1979: 383-396.
35. Stanzione P, Fattaposta F, Giunti P, D'Alessio C, Tagliati M, Affricano C, Amabile G. P300 variations in parkinsonian patients before and during dopaminergic monotherapy: a suggested dopamine component in P300. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1991; 80: 446-453.
36. Starkstein SE, Esteguy M, Berthier ML, Garcia H, Leiguarda R. Evoked potentials, reaction time and cognitive performance in on and off phases of Parkinson' disease. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 338-340.
37. Strik WK, Dierks T, Franzek E, Stober G, Maurer K. P300 in schizophrenia: interactions between amplitudes and topography. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 850-856.
38. Syndulko K, Hansch EC. Cohen SN, Pearce JW, Goldberg Z, Morton B, Tourtelotte WW, Potvin AK. Long-latency event-related potentials in normal aging and dementia. In: J. Courjon, F. Mauguière, M. Revol (eds.). *Clinical Applications of Evoked Potentials in Neurology*, Raven Press, New York, 1982: 279-285.
39. Toda K. Cognitive processes in Parkinson's disease; an event-related potential analysis. *Nippon-Ronen-Igakai-Zasshi* 1991; 28: 801-810.
40. Wirsen A, Stenberg G, Rosen I, Inovar DH. Quantified EEG and cortical evoked responses in patients with chronic traumatic frontal lesions. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1992; 84: 127-138.
41. Yaltkaya K, Nuzumlalı D. Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller. *Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Yayınları No: 2*, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 1994.
42. Yamaguchi S, Knight RT. Anterior and posterior association cortex contribution to the somatosensory P300. *J Neurosci* 1991; 11: 2039-2054.
43. Yingling CD, Hosobuchi YA. A subcortical correlate of P300 in man. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1984; 59: 72-76.