

# İdiyopatik Parkinson Hastalığında Görsel Halüsinasyonlar, Görsel Uyandırılmış Potansiyeller ve Kognitif Disfonksiyon

## Visual Hallucination, Visual Evoked Potentials and Cognitive Dysfunction in Idiopathic Parkinson's Disease

Tuba Aydemir Özcan<sup>1</sup>, Feriha Özer<sup>2</sup>, Hürtan Acar<sup>2</sup>, Sibel Çetin<sup>2</sup>, Serkan Özben<sup>2</sup>,  
Gülsün Çınarlı Gül<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye  
<sup>2</sup>SB Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Turk Norol Derg 2011;17:143-149

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada görsel halüsinasyonların ilişkili olduğu düşünülen vizüel işleme defektinin belirli bir düzeye kadar görsel uyandırılmış potansiyeller [Visual Evoked Potentials (VEP)] ile gösterilebilir olmasından yola çıkarak, olası VEP patolojilerinin idiyopatik Parkinson hastalığında görülen görsel halüsinasyonlarla olası ilişkisini değerlendirmeyi ve kognitif disfonksiyonun rolünü araştırmayı amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmamıza, SB Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hareket Bozuklukları Polikliniğinde takip edilen; ortalama  $65.31 \pm 7.49$  yaşlarında görsel halüsinasyonları olan 14 idiyopatik Parkinson hastası (grup 1) ve kontrol grubu olarak ortalama  $68.17 \pm 7.46$  yaşlarında görsel halüsinasyonları olmayan 12 idiyopatik Parkinson hastası (grup 2) alındı.

**Bulgular:** Levodopa dozu, görsel halüsinasyonları pozitif olanlarda anlamlı derecede yüksek olarak bulunurken ( $p= 0.048$ ), yine bu grupta Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği kognitif skorlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ( $p< 0.001$ ). Patolojik VEP latansı oranı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p= 0.64$ ). Görsel halüsinasyonları pozitif olan grupta yürütücü fonksiyon testlerinden Stroop süre/hata istatistiksel açıdan anlamlı derecede kötüydü ( $p= 0.016/0.003$ ).

**Yorum:** Grup 1'de levodopa dozunun ve kognitif skorların daha yüksek olması VEP sonuçlarının bozulmasına neden olmuş olabilir. Görsel iletiyi değerlendirmek üzere yapılan VEP incelemesinin idiyopatik Parkinson hastalığındaki görsel halüsinasyonların etyopatogenezine katkısını anlamak için dopaminerjik tedavi öncesi ve sonrasında yapılmış VEP incelemelerini içeren çalışmalar daha faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Parkinson hastalığı, uyandırılmış potansiyeller, görsel, halüsinasyonlar, kognisyon.

**ABSTRACT**

**Tuba Aydemir Özcan<sup>1</sup>, Feriha Özer<sup>2</sup>, Hürtan Acar<sup>2</sup>, Sibel Çetin<sup>2</sup>, Serkan Özben<sup>2</sup>,  
Gülsün Çınarlı Gül<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Faculty of Medicine, Ordu University, Ordu, Turkey

<sup>2</sup>Clinic of Neurology, Haseki Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

**Objective:** In this study, we aimed to investigate the relation between possible visual evoked potentials (VEP) pathologies and visual hallucinations (VH) seen in idiopathic Parkinson's disease (IPD) and the role of cognitive dysfunctions in VHs, moving through visual processing defect considered to be related to VHs could be demonstrated with VEP to some extent.

**Patients and Methods:** Two groups followed in the Movement Disorders outpatient clinic of Haseki Training and Research Hospital were included in our study. Group 1 included 14 IPD patients with VH and a mean age of  $65.31 \pm 7.49$  years, while Group 2 (as control group) included 12 IPD patients without VH and a mean age of  $68.17 \pm 7.46$  years.

**Results:** While dosage of levodopa was found to be significantly higher in the group with VH ( $p=0.048$ ), it was observed that Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) cognitive scores were also significantly greater in this group ( $p<0.001$ ). No difference was observed between the two groups regarding the rate of pathological VEP latency ( $p=0.64$ ). In our study, Stroop Color-Word Test, among other executive functioning tests, was statistically significantly worse for duration/error in the group with VH ( $p=0.016/0.003$ ).

**Conclusion:** In Group 1, VEP results may have been worse due to the higher dosage of levodopa and higher UPDRS cognitive scores. VEP studies before and after dopaminergic therapy may be useful to understand the contribution of VEP investigations on the etiopathogenesis of VHs in IPD.

**Key Words:** Parkinson disease, evoked potentials, visual, hallucinations, cognition.

**GİRİŞ**

İdiyopatik Parkinson hastalığı (İPH)'nda halüsinasyonlar sık görülen semptomlardır. Özellikle görsel olmak üzere halüsinasyonlar, İPH hastalarının yaklaşık dörtte birinde görülmektedir (1-3). Halüsinasyonların etyolojisinde stimülasyon ve disinhibisyon üzerine teoriler sunulmuştur, ancak patogenezi ve patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılmamıştır (4). İlaçlar, ileri yaş, hastalık süresi, kognitif bozukluk, renkli görmede bozukluk gibi birçok faktörün görsel halüsinasyonlarla ilişkisi olduğu bildirilmiştir (2,3,5-8).

Tedavi edilmemiş İPH hastalarının otopsi çalışmalarında, yaş uyumlu kontrollere göre retinal dopamin konsantrasyonu anlamlı olarak azalmış olanlarda primer retinal hücre dejenerasyonu olduğu bildirilmiştir, ancak levodopa tedavisi alan hastaların retinal dopamin seviyeleri kontrol hastalarıyla benzer bulunmuştur (9,10). Bu da ekzojen levodopanin retinal düzeyde dopamin sentezini indüklediğini ve uygulanan levodopa dozuna göre retinal dopamin konsantrasyonunun değişkenlik gösterebileceğini düşündürmüştür (11). Sonuç olarak bu bulgular görsel halüsinasyon (GH) ile primer görsel bozukluk arasında ilişki olup olmadığına açıklık getirmemiştir.

İPH'de belli kognitif alanlardaki hafif bozukluklardan aşikar demansa kadar değişen aralıktaki kognitif disfonksiyon tanımlanmıştır (12,13). İPH'de kognitif bozukluk temel olarak yürütücü ve vizyospasyal (görsel-mekansal) fonksiyonları tutar, bellek ikincil olarak etkilenir, tanıma komponenti rölatif korunur (13). İPH'de kognitif bozuk-

luklarla ilişkili etyopatogenezi için dopamin, noradrenalin ve serotonin nörotransmitter sistemleri üzerinde farklı hipotezler öne sürülmüştür (14).

GH olan İPH hastalarında görsel uyandırılmış potansiyellerde [Visual Evoked Potentials (VEP)] uzama olduğu bildirilmiştir fakat halen ilişki tam olarak anlaşılmamıştır (5,15,16).

Bu çalışmada, olası VEP patolojilerinin İPH'de görülen GH ile olan ilişkisini değerlendirmeyi ve GH'de kognitif disfonksiyonun rolünü araştırmayı amaçladık.

**HASTALAR ve YÖNTEM**

Çalışmamıza, SB Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hareket Bozuklukları Polikliniğinde takip edilen; yaş ortalaması  $65.31 \pm 7.49$  yıl olan GH bulunduran 14 İPH (grup 1) ve kontrol grubu olarak yaş ortalaması  $68.17 \pm 7.46$  yıl olan GH bulundurmayan 12 İPH (grup 2) alındı. GH bulunduran İPH'lerde kadın/erkek oranı 2/12 iken, GH bulundurmayan İPH'lerde bu oran 4/8 idi. İki grup arasında klinik ve demografik özellikler ile VEP sonuçları karşılaştırıldı. Çalışmamız hastanemiz etik kurulundan onaylandıktan sonra, tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek yapıldı.

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde oftalmolojik hastalık öyküsü yoktu. Hastalar oftalmolog tarafından muayene edilerek görme keskinliği, katarakt ve renkli görme açısından değerlendirildi. Refraksiyon kusuru olan hastaların VEP incelemeleri düzeltici gözlük ile yapıldı.

### Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

- DSM IV kriterlerine göre demans tanısı alan hastalar çalışmadan dışlandılar (16).
- Çalışmaya alınan hastaların hepsi İPH'nin klinik özelliklerini taşımaktaydı.
- İPH dışında test performanslarını etkileyebilecek düzeyde sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldılar.
- Epilepsi hastaları ve ışığa duyarlı nöbeti olan hastalar çalışmaya alınmadılar.
- Kognitif durumu etkileyebilecek Parkinson hastalığı dışındaki tabloları barındıran hastalar çalışmadan dışlandılar.
- Hastalığın evrelendirmesi Hoehn-Yahr skalası ile yapıldı, klinik ciddiyet derecesi ise Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) ile değerlendirildi (17,18).

GH'ler BPHDÖ'ye göre "on" döneminde değerlendirilerek (0: yok, 1: canlı rüyalar, 2: sağlam içgörüsüyle birlikte halüsinasyonlar, 3: içgörü kaybı ve sık halüsinasyonlar, 4: psikotik süreç), 2 ve 3 puan alan hastalar halüsinasyonu olan grup olarak belirlendi (19).

### Nöropsikolojik Testler ve Kognitif Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastalara, genel kognitif performansı belirlemek ve demans taramak amacıyla mini mental durum değerlendirme testi (MMDT) uygulandı (20). Bu test sonuçlarına göre demans saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldıktan sonra aşağıdaki testler uygulandı.

**1. Yürütücü fonksiyonlar (frontal işlevler):** Wisconsin kart eşleme testi [Wisconsin Card Sorting Test (WCST)], saat çizme testi (Clock drawing test), Stroop renk-kelime testi ve verbal akıcılık testi (21,22).

**2. Vizyospasyal işlevler:** Benton yüz tanıma testi [Benton face recognition test (BFR)], Benton çizgi yönünü belirleme testi [Benton line judgement orientation test (BLOT)] (21).

**3. Bellek:** Verbal bellek; sözel bellek süreçleri testi (SBST), görsel bellek; Weshler bellek ölçeği [Wechsler Memory Scale-WMS] (23,24).

Çalışmamızda VEP incelemesi karanlık bir odada, hastalar dik pozisyonda oturtularak, varsa görme keskinliğinde azalmalar ve kırılma kusuru gözlükle düzeltilerek yapıldı. VEP yanıt latansları için erkeklerde 115 msn, kadınlarda 110 msn'yi aşan değerler ve iki göz arasında 10 msn'den fazla fark olması patolojik olarak kabul edildi.

### İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma sonrasında elde edilen veriler, "SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 13.0 for Windows" paket programına girildi. GH olan ve olmayan İPH hastala-

rı arasında klinik ve demografik özellikler ile nöropsikolojik test puanları Student-t test ve Mann-Whitney U test ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı ve Hoehn-Yahr evrelemesi açısından farklılık olup olmadığı ki-kare testi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  olması anlamlı,  $p < 0.001$  olması ileri derecede anlamlı olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmamızda GH, kadınlarda %33 oranında görülürken, erkeklerde %60 oranında görüldü.

Levodopa dozu GH pozitif grupta anlamlı derecede yüksek olarak bulunurken ( $p = 0.048$ ), yine bu grupta BPHDÖ kognitif skorlarının ileri derecede anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ( $p < 0.001$ ). Patolojik VEP latansı oranı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0.64$ ). İki göz arasındaki latans farkı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p < 0.05$ ) birlikte bu değerler fizyolojik sınırlar içerisindeydi. Diğer klinik ve demografik özellikler açısından istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 1).

Genel kognitif değerlendirmede kullanılan MMDT testi total değerleri, GH pozitif grupta  $25.85 \pm 6.11$  iken, GH negatif grupta  $27.83 \pm 6.24$  idi. Bu test açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p = 0.429$ ). Vizyospasyal işlevler açısından da iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p = 0.120$ ) (Tablo 2). Dikkat ve bellek testlerinde istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 2).

Yürütücü fonksiyon testlerinden Stroop süre/hata, GH pozitif grupta istatistiksel açıdan anlamlı derecede kötüydü ( $p = 0.016/0.003$ ) (Tablo 3).

Korelasyon analizlerinde levodopa kullanma süresi ve levodopa dozu ile VEP sağ-sol latans farkı arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu (Pearson korelasyon analizleri;  $p < 0.05$ ,  $r = 0.54$ ;  $p < 0.05$ ,  $r = 0.49$ ). Hastalık süresi ne kadar uzunsu sağ-sol arasındaki latans farkının o kadar arttığı görüldü ( $p < 0.05$ ,  $r = 0.511$ ). Levodopa başlama zamanı ile sağ-sol latans farkı arasında yapılan korelasyonda anlamlı olmamakla birlikte negatif korelasyon olduğu görüldü ( $p = 0.47$ ,  $r = -0.15$ ).

### TARTIŞMA

Parkinson hastalığında görülen GH'nin, ilaçlar, ileri yaş, hastalık süresi, kognitif hasar, görme keskinliği ve renkli görmenin bozulması gibi birçok faktörle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (2,3,5-8).

Son yıllarda, GH'nin tek başına veya kombinasyon halinde olabilen:

- a. Kortikal merkezleri etkileyen direkt irritatif süreçler,
- b. Görsel işlemede bozukluk veya anormal kortikal serbestleşme fenomeni,

**Tablo 1.** Görsel halüsinasyonu olan ve olmayan İPH hastalarının klinik ve demografik özellikleri

	<b>GH pozitif (n= 14)</b>	<b>GH negatif (n= 12)</b>	<b>p</b>
Yaş	65.31 ± 7.49	68.17 ± 7.46	0.35
Kadın/Erkek oranı	2/12	4/8	0.3
Hastalık başlangıç yaşı	57.85 ± 8.38	63.33 ± 8.90	0.126
Hastalık süresi (yıl)	7.62 ± 4.43	5.25 ± 2.49	0.117
Evre 1 (%)	5 (%38)	6 (%50)	0.56
Evre 2 (%)	8 (%62)	6 (%50)	
VEP latansı-sağ	107 ± 4.41	105.25 ± 2.38	0.23
VEP latansı-sol	105.30 ± 4.36	104.91 ± 3.34	0.8
VEP latans farkı (sağ-sol)	3.69 ± 2.05	2.08 ± 1.56	0.039*
Patolojik/normal VEP latans oranı	1/13	0/12	0.64
İlk semptom levodopa (yıl)	1.82 ± 1.08	1.50 ± 0.55	0.513
Levodopa dozu (mg/gün)	475.0 ± 276.75	243.75 ± 161.33	0.048*
Levodopa süre (yıl)	5.82 ± 4.24	4.33 ± 3.20	0.467
BPHDÖ total	27.00 ± 13.55	19.17 ± 12.50	0.147
BPHDÖ kognitif	3.54 ± 1.85	0.92 ± 0.67	0.000**
BPHDÖ motor	15.46 ± 7.66	14.42 ± 9.70	0.76
BPHDÖ günlük yaşam	7.23 ± 5.64	3.75 ± 3.33	0.076
BPHDÖ tedavi komplikasyonu	0.77 ± 1.48	0.083 ± 0.029	0.129

\* p< 0.05  
\*\* p< 0.001  
İPH: İdiyopatik Parkinson hastalığı, VEP: Görsel uyandırılmış potansiyeller, BPHDÖ: Bileşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği, GH: Görsel halüsinasyon.

**Tablo 2.** Görsel halüsinasyonu olan ve olmayan hastaların nöropsikolojik test puanları (genel kognitif değerlendirme, vizyospasyal işlevler, bellek testleri)

	<b>GH pozitif (n= 14)</b>	<b>GH negatif (n= 12)</b>	<b>p</b>
MMDT	25.85 ± 6.11	27.83 ± 6.24	0.429
BFR	38.46 ± 7.50	42.42 ± 4.12	0.120
BLOT	12.83 ± 10.39	15.17 ± 9.27	0.568
WMS kısa süreli bellek	6.20 ± 3.39	7.20 ± 4.10	0.560
WMS uzun süreli bellek	3.90 ± 3.14	5.10 ± 4.41	0.492
SBST toplam	69.77 ± 19.38	76.58 ± 19.07	0.385
SBST uzun süreli bellek	7.69 ± 3.97	10.17 ± 2.89	0.09
SBST tanıma	4.46 ± 2.15	3.75 ± 2.38	0.44

GH: Görsel halüsinasyon, MMDT: Mini mental durum değerlendirme testi, BFR: Benton yüz tanıma testi, BLOT: Benton çizgi yönünü belirleme testi, WMS: Wechler bellek ölçeği, SBST: Sözel bellek süreçleri testi.

c. Çıkan kolinerjik ve serotoninerjik beyin sapı yollarında anormallik olmak üzere üç temel mekanizmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir (25). İPH'nin patolojik evreleminde presemptomatik evrede (evre 1-2) inklüzyon cisimcik patolojisi medulla oblongata/pontin tegmentum ve olfaktor bulbus/ön olfaktor nükleusta sınırlıdır. Semptomatik

evrede (evre 3-4) substantia nigra ile diğer ön ve orta beyin çekirdekleri de önce hafif daha sonra ciddi şekilde patolojik değişikliğe uğrar (26,27). Bu durumda, GH'nin orta beyindeki değişikliklere bağlı olduğu düşünülürse GH semptomatik fazdaki İPH'lerde beklenebilir.

**Tablo 3.** Görsel halüsinasyonu olan ve olmayan hastaların nöropsikolojik test puanları (yürütücü fonksiyonlar)

	GH pozitif (n= 14)	GH negatif (n= 12)	p
Stroop süre	50.15 ± 48.97	23.36 ± 9.99	0.016*
Stroop hata	2.08 ± 3.48	0.18 ± 0.40	0.003*
Verbal akıcılık testi	16.42 ± 5.43	15.50 ± 5.28	0.68
Saat çizme testi	6.73 ± 3.50	7.11 ± 3.52	0.81
WCST kategori	2.62 ± 2.18	3.08 ± 2.35	0.61

\* p< 0.05 anlamlı.  
GH: Görsel halüsinasyon, WCST: Wisconsin kart eşleme testi.

GH dopaminerjik tedavinin yan etkisi olarak kabul edilse de, psikozun şiddetiyle tedavi dozu arasında zayıf bir korelasyon gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (28-30). Bununla birlikte birçok çalışmada İPH tedavisinde kullanılan ilaçların dozuyla GH'nin arasında ilişki bulunmamıştır (1,31-33). Bizim çalışmamızda da GH pozitif olan hastalarda ortalama levodopa dozu anlamlı derecede yüksek olarak bulunmasına rağmen literatür bilgileri ile birlikte değerlendirildiğinde, GH'nin ortaya çıkışının tek başına dopaminerjik tedaviye bağlanması mümkün görünmemektedir.

Dopamin, bazal gangliyonların yanı sıra görsel yolakta da önemli bir nörotransmitterdir. Parkinson hastalığında substantia nigra pars kompaktdaki dopaminerjik nöron kaybına ek olarak retinadaki dopamin düzeyinde de düşme görülür (9). Dopaminin lateral genikülat nükleus ve görsel korteksteki sinapsları etkileyebileceğine dair de bazı veriler mevcuttur (34). Bu nedenle İPH'de görsel yolaktaki dopaminerjik aktivite azalıyor olabilir. İlk kez 1978 yılında Bodis-Wollner ve arkadaşları İPH'de VEP latansının uzadığını bildirmişler ve dopaminerjik tedavi alan hastalarda dopaminerjik tedaviyle latansların kıaldığını görmüşler, striatal ve ekstrastriatal katekolaminerjik yolların VEP latansını etkiliyor olabileceğini öne sürmüşlerdir (5). Bizim çalışmamızda hastalarımız levodopa tedavisi almaktaydılar. Bu nedenle biz çalışmamızda dopaminerjik tedavinin VEP latansına olan etkisini kantitatif olarak değerlendiremedik. Bodis-Wollner ve arkadaşlarının İPH'de levodopa tedavisiyle VEP latanslarında kısalma gördükleri çalışmaları göz önüne alınırsa, daha yüksek doz levodopa ile tedavi altında olan GH pozitif grubumuzda, belki de dopaminerjik tedavinin bozulmuş olan iletiyi bir ölçüde düzeltmiş olması, VEP latansının daha fazla uzamasını engellemiş olabilir. Öte yandan bizim hastalarımızda levodopanin kendisinin de GH'ye neden olabileceği ve bu grup hastalarda aynı zamanda beyin sapı çıkan kolinerjik ve serotoninerjik yolların etkilenmiş olduğu da düşünülmüştür. Bu nedenle GH'nin ortaya çıkışına VEP latansında uzamanın eşlik edip etmediğini, dolayısıyla görsel yollarındaki patolojinin etkisini söylemek zordur.

Cogan tarafından tanımlanan serbestleşme fenomenine göre GH, görsel sistemde endojen serebral aktivite sonucu,

görsel impulsların oksipital kortekse akışının kesintiye uğraması sonucu ortaya çıkmaktadır (35). Bu model bazı çalışmalarda saptanan İPH'deki GH ile patolojik VEP sonuçları arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Parkinson hastalığında VEP ve GH arasındaki ilişki bazı küçük serilerde uzamış VEP latansı şeklinde gösterilmiş olsa bile halen kesinlik kazanmamıştır.

GH'li hastalarda uzamış VEP latansı ile GH arasında bir ilişki olabileceğini destekleyen çalışmalar değerlendirildiğinde; bu hastalarda VEP latansı levodopa tedavisine rağmen daha uzundur, ki bu da görsel yolaktaki etkilenmenin levodopa ile yeterince düzeltilmediğini ve GH ortaya çıkmasına neden olabileceğini düşündürmektedir. Ancak levodopanin kendisinin de GH oluşumundaki rolü unutulmamalıdır. Bu nedenle levodopa kullanmayan GH pozitif hastalarda VEP patolojisi bulunduğu görsel yolakta ileti kusurundan kuşulanmak uygun olacaktır. Öte yandan, GH patolojisinde çıkan kolinerjik ve serotoninerjik beyin sapı yollarının da sorumlu olduğu dikkate alındığında, hangi yolun GH patolojisinde daha ön planda rol oynadığını saptamak zordur. Belki de GH'nin ortaya çıkmasında hem görsel iletide bozukluk, hem beyin sapı yollarının patolojisi, hem de levodopanin etkisi söz konusudur. Matsui ve arkadaşları yakın zamanda yaptıkları çalışmalarında GH pozitif 10 hasta ile GH negatif dokuz hastayı karşılaştırmışlar, GH pozitif İPH'lerde uzamış VEP latansı olduğunu, hastalık süresi ve levodopa kullanma süresiyle yakın ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (15).

İPH'deki GH ile kognitif hasar arasındaki ilişkiyi açıklayan bir başka hipotez ise görsel algılama sorunlarıdır. Demansı olan İPH'lerde yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları belirgin oksipital hipometabolizma göstermiştir (36). Bu da GH'lerin görsel uyarıların görsel assosiyasyon kortekste işlenmesindeki bir hasar sonucu oluşabileceğini düşündürmüştür. Fenelon ve arkadaşları görsel uyarıların görsel assosiyasyon kortekste işlenmesinde sorun olduğunu öne sürmüş, yargılamanın bozulmasının stimulusun yanlış yorumlanmasına öncülük edeceğini, bunun da halüsinasyonlara içgörünün kaybolmasından ve delüzyonlardan sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir (3). Ancak GH pozitif İPH'lerde bellek ve frontal disfonksiyonla ilişkili özel bir kognitif hasarın bulunduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (33,34).

İPH'de kognitif hasarın halüsinasyonla ilişkili olduğu bildirilmiş olmakla birlikte aradaki bağlantı net değildir (3,23,25,32). GH'lerin yürütücü fonksiyonları bozduğu düşünülmektedir (37,38). Bunun anatomik açıklaması dopaminerjik tedaviye sekonder mezolimbik/mezokortikal yoldaki artmış reseptör hipersensitivitesine sekonder olarak GH gelişmesi ve bu hastalarda frontal ve özellikle orbitofrontal fonksiyonların bozulması olabilir (32). Yapılmış olan FDG PET görüntülemeleri de GH gösteren olgularda rölatif frontal (özellikle süperior frontal girus) hipermetabolizma saptamışlardır (39). Çalışmamızda da orbitofrontal işleve özellikle duyarlı olan ve uygunsuz uyarının baskılmasının en seçici biçimde değerlendirilebildiği test olan stroop testinde GH pozitif olan hastaların anlamlı derecede daha kötü performans gösterdiklerini gördük.

Barnes ve David kognitif hasarın bilgi işleme yetilerinde genel bir azalmayı yansıttığını ve bunun İPH'de GH için yatkınlık oluşturduğunu öne sürmüşlerdir (40). Grossi ve arkadaşları demansı olmayan GH'li İPH'lerde verbal akıcılık ve verbal bellek testlerinde hızlı geri çağırmanın bozulduğunu görmüşler ve bu bulguları kaynağın monitörizasyonunda azalma olarak yorumlamışlardır (33). Bizim daha önce kliniğimizde ayrıntılı olarak yaptığımız nöropsikometrik değerlendirmede, GH pozitif İPH'lerde verbal akıcılık ve stroop test skorlarında, nonverbal bellekte hem hızlı hem gecikmiş geri çağırma subskorlarında azalmış performans olduğunu görmüştük (41). Bu bulgular, saptanan kognitif hasar paterni ile kaynak monitörizasyonundaki bozukluk arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Dobbins ve arkadaşları görevle ilişkili olarak farklı prefrontal anatomik bölgelerin "source" belleği yönettiğini göstermişlerdir (42). Bizim daha önce yapmış olduğumuz bir çalışmada GH pozitif İPH'lerin daha ileri evrede olduklarını ve daha yüksek doz levodopa kullandıklarını görmüş ve kognitif hasarı frontal disfonksiyon ve bellek dezorganizasyonu olarak saptamış, bunun zayıflamış kaynak monitörizasyonu ile bağlantılı olabileceğini düşünmüştük (43). Bu çalışmamız da GH bulunan grupta frontal testlerde özel etkilenme paternleri göstermiştir. Bizim çalışmamızda da istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olmakla birlikte (Stroop test hariç) GH pozitif grupta yürütücü işlevlerin etkilenmiş olduğunu gördük. İstatistiksel anlamlılık olmaması hasta sayımızın düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

İPH'de verbal akıcılık gibi yürütücü fonksiyonlar etkilenirken, Difüz Lewy Cismi hastalığı (Diffuse Lewy Body-DLB) de Alzheimer hastalığından farklı olarak görsel konstrüksiyonel ve vizyospasyal yetenekler gibi algısal fonksiyonlar etkilenmemektedir (44-47). Bizim çalışmamızda da vizyospasyal ve görsel konstrüksiyonel yetenekler açısından her iki grupta da özel bir etkilenim paterni saptanmamıştır.

Sonuç olarak; GH bulduran grupta levodopa dozu anlamlı olarak yüksek ve BPHDÖ kognitif skorları anlamlı olarak daha kötüydü. Eş zamanlı olarak bu grupta sağ-sol

göz latans farkı fizyolojik sınırlar içinde olmakla birlikte anlamlı olarak daha fazla idi. Yine bu grupta bu latans farkı uzunluğu bu hastalardaki levodopa dozu ve hastalık süresi gibi demografik özelliklerle korelasyon içindeydi. En son olarak bu grupta diğer gruba göre daha kötü frontal test skorları izlendi. Bütün bu verilerin ışığında GH bulduran hastalar daha ağır bir etkilenim içindedir denilebilir. Dolayısıyla bu hastalarda VEP sonuçları daha kötü olmuştur olabilir.

Görsel iletiyi değerlendirmek üzere yapılan VEP incelemesinin İPH'deki GH'nin etyopatogeneze katkısını anlamak, latans uzamasıyla GH başlangıcı arasındaki zamansal ilişkiyi belirlemek için daha geniş hasta grubu ile yapılan, dopaminerjik tedavi öncesi ve sonrasında uygulanan VEP incelemelerini içeren, kognitif testlerdeki etkilenme, GH ve VEP latansında uzama ilişkisini gösteren daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996;53:1265-8.
2. Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, Brown D. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Adv Neurol* 1995;65:115-38.
3. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123:733-45.
4. Crevits L. Abnormal psychophysical visual perception in Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Berg* 2003;103:83-7.
5. Bodis-Wollner I, Yahr MD. Measurements of visual evoked potential in Parkinson's disease. *Brain* 1978;101:661-71.
6. Shergill SS, Alker Z, Le Kotana C. A preliminary investigation of laterality in Parkinson's disease and susceptibility to psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:610-1.
7. Tanner CM, Vogel C, Goetz CG, Klawans HI. Hallucinations in Parkinson's disease: a population study. *Ann Neurol* 1983;14:136.
8. Büttner T, Kuhn W, Müller T, Welter FL, Federlein J, Heidbrink K, et al. Visual hallucinations: the major clinical determinant of distorted chromatic contour perception in Parkinson's disease. *J Neurol Transm* 1996;103:1195-204.
9. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:2473-5.
10. Nguyen-Legros J. Functional neuroarchitecture of the retina: hypothesis on the dysfunction of retinal dopaminergic circuitry in Parkinson's disease. *Surg Radiol Anat* 1988;10:137-44.
11. Diederich NJ, Goetz CG, Raman R, Pappert EJ, Leurgans S, Piery V. Poor visual discrimination and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:289-95.
12. Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 1991;114:2095-122.
13. Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Dis* 2003;18:63-71.

14. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2003;54:363-75.
15. Matsui H, Udaka F, Tamura A, Oda M, Kubori T, Nishinaka K, et al. The relation between visual hallucinations and visual evoked potential in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:79-82.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
17. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42.
18. Lang AET, Fahn S. Assessment of Parkinson's Disease. In: Munsat TL (ed). *Quantification of Neurologic Deficit*. Stoneham, MA: Butterworths, 1989:285-309.
19. Fahn S, Elton R. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S (ed). *Recent Developments in Parkinson's Disease (Vol II)*. New Jersey: MacMillan Healthcare Information, 1987:153-63.
20. Kokmen E, Smith GE, Petersen RC, Tangalos E, Ivnik RC. The short test of mental status. Correlations with standardized psychometric testing. *Arch Neurol* 1991;48:725-8.
21. Karakas S, Eski R, Basar E. Turk kulturu icin standardizasyonu yapilmis noropsikolojik testler toplulugu: BILNOT Bataryasi. 32. Ulusal Noroloji Kongresi kitabi, Turk Noroloji Dergisi ve Bakirkoy Ruh ve Sinir Hastaliklari Hastanesi. Istanbul: Ufuk Mat., 1997.
22. Brodaty H, Moore C. The clock drawing test for dementia of the Alzheimer's type: a comparison of three scoring methods in a memory disorder clinic. *Int Geriatr J Psychiatry* 1997;12:619-27.
23. Oktem O. Sozel bellek surecleri testi (bir on calisma). *Noropsikiyatri Arsivi* 1992;29:196-206.
24. Wechsler D, Stone CP. *The Wechsler memory scale*. New York: Psychological Corporation, 1945.
25. Manfred M, Andermann F. Complex visual hallucinations. *Brain* 1998;121:1819-40.
26. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Braatzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318:121-34.
27. Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Bohl JR, Braak H. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:413-26.
28. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Pharmacology of hallucinations induced by long-term drug therapy. *Am J Psychiatry* 1982;139:494-8.
29. Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:734-8.
30. Klein C, Kömpf D, Pulkowski U, Moser A, Vieregge P. A study of visual hallucinations in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 1997;244:371-7.
31. Aarsland D, Larsen JP, Cummins JL. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson's disease: a community-based study. *Arch Neurol* 1999;56:595-601.
32. Graham JM, Grunewald RA, Sagar HJ. Hallucinations in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:434-40.
33. Grossi D, Trojano L, Pellicchia MT, Amboni M, Fragassi NA, Barone P. Frontal dysfunction contributes to genesis of hallucinations in non-demented Parkinsonian patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:668-73.
34. Papadopoulos GC, Parnavelas JG. Distribution and synaptic organization of dopaminergic axons in the lateral geniculate nucleus of the rat. *J Comp Neurol* 1990;294:356-61.
35. Cogan DG. Visual hallucinations as release phenomena. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1973;188:139-50.
36. Vander Borght T, Minoshima S, Giordani B, Foster NL, Frey KA, Berent S, et al. Cerebral metabolic differences in Parkinson's and Alzheimer's disease matched for dementia severity. *J Nucl Med* 1997;38:797-802.
37. Meco G, Bonifati V, Cusimano G, Fabrizio E, Vanacore N. Hallucinations in Parkinson's disease: neuropsychological study. *Ital J Neurol Sci* 1990;11:373-9.
38. Pahwa R, Lyons K, Hubble J, Paolo T, Karst A, Villagra F, et al. Hallucinations in Parkinson's disease patients correlate with cognitive impairment (abstract). *Mov Dis* 1995;10:695.
39. Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, Washimi Y, Nakamura A, Abe Y, et al. Visual hallucination in Parkinson's disease with FDG PET. *Neurology* 2000;55:281-8.
40. Barnes J, David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:727-33.
41. Meral H, Aydemir T, Ozer F, Ozturk O, Ozben S, Erol C, et al. Relationship between visual hallucinations and REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:862-7.
42. Dobbins IG, Foley H, Schacter DL, Wagner AD. Executive control during episodic retrieval: multiple prefrontal processes subserve source memory. *Neuron* 2002;35:989-96.
43. Ozer F, Meral H, Hanoglu L, Ozturk O, Aydemir T, Cetin S, et al. Cognitive impairment patterns in Parkinson's disease with visual hallucinations. *J Clin Neurosci* 2007;14:742-6.
44. Jacobs DM, Sano M, Dooneief G, Marder K, Bell KL, Stern Y. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45:1691-6.
45. Mori E, Shimomura T, Fujimori M, Hirono N, Imamura T, Hashimoto M, et al. Visuo-perceptual impairment in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2000;57:489-93.
46. Walker Z, Allen RL, Shergill S, Katona CL. Neuropsychological performance in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1997;170:156-8.
47. Shimomura T, Mori E, Yamashita H, Imamura T, Hirono N, Hashimoto M, et al. Cognitive loss in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1547-52.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Tuba Aydemir Özcan  
Ordu Üniversitesi  
Cumhuriyet Yerleşkesi Ordu/Türkiye  
E-posta: dr\_aydemir@yahoo.com

geliş tarihi/received 07/11/2010

kabul edilmiş tarihi/accepted for publication 08/03/2011