

Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson

F. Ostrosky-Solis

NEUROPSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PARKINSON'S DISEASE

Summary. Introduction. *form part of the clinical symptoms of Parkinson's disease. These disorders may present in varying degrees: whilst in some patients a clinical picture of dementia is seen, in others there are only specific symptoms.* Development. *In this article we consider three of the most controversial aspects currently dominating study of the neuropsychology of Parkinson's disease. The first relates to the pathophysiological basis and neurotransmitters involved. The second deals with the distinction between subcortical-type and Alzheimer-type dementia, and the third with the pathophysiological basis underlying the cognitive profile of the subgroups of patients with Parkinson's disease who do not present dementia.* Conclusion. *The relation between the factors causing the disease, neuropathology, individual variables and the presence of these subgroups requires precise systematic investigation of the neuropsychology shown by patients with Parkinson's disease.* [REV NEUROL 2000; 30: 788-96] [<http://www.revneurolog.com/3008/i080788.pdf>]

Key words. Cognitive disorders. Dementia. Neuropsychology. Parkinson's disease. Pathophysiology.

INTRODUCCIÓN

Los primeros estudios acerca de la enfermedad de Parkinson (EP) estuvieron encaminados a describir principalmente los trastornos del movimiento. En su descripción original, James Parkinson no consideró los cambios mentales como un síntoma propio de la enfermedad. La primera descripción de estos cambios se atribuye a Charcot y Vulpian en 1891: '*En un momento dado la mente se nubla y la memoria se pierde*', enfatizaba Charcot [1]. Posteriormente, se incrementaron el número de trabajos en los que se detallan desde alteraciones cognitivas específicas hasta cuadros complejos que han sido descritos como síndromes demenciales [2-6].

Investigaciones en las últimas décadas han revelado que los trastornos cognitivos forman parte de la sintomatología clínica de la EP. La extensa literatura que ha seguido a estos hallazgos se ha enfocado en tres aspectos aún controvertidos. El primero se relaciona con las bases fisiopatológicas de los trastornos cognitivos. Diversos argumentos señalan que las alteraciones en los circuitos dopaminérgicos pueden contribuir a la manifestación de los diversos trastornos cognitivos; sin embargo, en algunos casos, se ha encontrado que la pérdida dopaminérgica se acompaña de deficiencias colinérgicas y en otros neurotransmisores, y esta combinación de anomalías neuroquímicas exagera los trastornos intelectuales. El segundo aspecto controvertido es si la demencia observada en algunos pacientes se debe a la EP o a una demencia senil de tipo Alzheimer concomitante; y un tercer problema se relaciona con la identificación de los mecanismos o procesos que subyacen a los trastornos cognitivos específicos que presentan los pacientes con EP que no están demenciados.

En el presente capítulo se revisan, en primer lugar, las bases fisiopatológicas de los trastornos cognitivos; posteriormente se

abordan dos de los aspectos más discutidos y que predominan actualmente en el estudio de la neuropsicología del Parkinson. El primer punto que se discute es en relación con la demencia. Se ha postulado que en pacientes con EP existe una demencia de tipo subcortical que es diferente de la demencia senil de tipo Alzheimer (DSTA). Este concepto de demencia subcortical se sustenta en la base de que existe una correlación entre los déficit cognitivos y la disfunción motora, la cual, a su vez, se atribuye a la pérdida de células dopaminérgicas en los ganglios basales. El segundo punto que se discute es el perfil cognoscitivo de los paciente con EP que no presentan demencia, y si estos déficit se deben a una patología subcortical o a una destrucción de fibras eferentes a la corteza. La investigación neuropsicológica ha revelado que existen alteraciones en funciones visuoespaciales, especialmente en orientación espacial, y en funciones de ejecución, principalmente en las que se requiere cambiar de *set* mental. Una de las preguntas que se han originado a partir de estos estudios es si los pacientes con EP tienen un déficit específico visuoespacial o si estas dificultades visuoespaciales se deben a un déficit más general, por ejemplo una incapacidad para cambiar el *set* mental. Se han observado también trastornos de memoria especialmente en evocación. En cuanto al lenguaje, las investigaciones revelan dificultades para generar palabras. También existen evidencias experimentales según las cuales algunos pacientes con EP tienen problemas afectivos, que pueden manifestarse en síntomas depresivos.

FISIOPATOLOGÍA

Se ha demostrado que en la EP existe pérdida neuronal y de pigmentación en la sustancia negra y en otros núcleos subcorticales pigmentados (p. ej., el *locus ceruleus*). La gravedad de los cambios de la sustancia negra es paralela a la reducción de dopamina en el estriado. Dado que la zona compacta de la sustancia negra contiene la mayor parte de los cuerpos dopaminérgicos del cerebro, estas observaciones sugieren que la vía dopaminérgica nigroestriatal se encuentra lesionada en la EP [7].

La dopamina normalmente se sintetiza en el estriado, en las terminaciones nerviosas de las neuronas dopaminérgicas cuyos cuerpos celulares se encuentran en la sustancia negra; en estas

Recibido: 31.12.99. Aceptado: 17.01.00.

Facultad de Psicología. División de Estudios de Posgrado. Departamento de Psicofisiología. UNAM. México DF, México.

Correspondencia: Dra. Feggy Ostrosky-Solis. Rivera de Cupia 110-71. Lomas de Reforma. México DF 11930. E-mail: feggy@df1.telnet.net.mx

© 2000, REVISTA DE NEUROLOGÍA

terminaciones nerviosas se toma el neurotransmisor dentro de las vesículas y se libera en el espacio sináptico cuando las células disparan [7].

Neuroanatómicamente, la denervación del estriado afecta la salida del estriado a la corteza a través de los sistemas estriado-pálido-tálamo-cortical (corteza motora) y el sistema negro (parte reticular) tálamo-cortical (corteza premotora y prefrontal). Se ha propuesto el concepto de circuitos motor y complejo con respecto a la relación entre ganglios basales y lóbulos frontales [6,8].

El circuito motor se dedica al control de los parámetros de movimiento e incluye el área sensoriomotora agranular y áreas corticales premotoras, el putamen, la porción caudal del sistema eferente de los ganglios basales y una vía de relevo diencefálica vía el núcleo ventral lateral al área motora suplementaria. El circuito complejo tiene una entrada topográficamente organizada de todas las áreas corticales de asociación al núcleo caudado. Transmite información a la porción rostral del sistema eferente de los ganglios basales, con relevo diencefálico vía el núcleo ventral anterior y dorsomedial a los campos frontales oculares y a áreas frontales de asociación que están involucradas en operaciones cognitivas.

En la EP, el temblor, la rigidez y la bradicinesia se deben a la disminución de actividad dopaminérgica en el putamen: circuito motor. Se ha especulado que la pérdida de fibras pálido-corticales son importantes en la génesis del temblor y que la rigidez se relaciona con la pérdida de fibras estriado-palidales; todo ello está basado en autopsias realizadas en pacientes con EP en los que predominaban uno u otro de estos síntomas [9]. Los síntomas de acinesia y los defectos posturales y del equilibrio son síntomas derivados de la degeneración de cuerpos celulares en la sustancia negra [9].

La fisiopatología de los trastornos cognitivos en la EP aún es controvertida. Sin embargo, diversos factores sugieren que la deficiencia de dopamina contribuye al deterioro intelectual. En la EP la reducción máxima de dopamina ocurre en la cabeza anterodorsal del caudado, que es el área que recibe proyecciones masivas de la corteza prefrontal y particularmente de la convexidad lateral [10]. Lesiones experimentales en animales en la región anterodorsal del núcleo caudado causan dificultades en tareas que requieren de inhibición de la respuesta y formación y organización de planes [11-13]. En contraste, las lesiones en la cola del caudado producen trastornos en la discriminación visual [14]. Por lo tanto, aparentemente la concentración normal de dopamina dentro del estriado (especialmente dentro del núcleo caudado) asegura que los procesos cognitivos se mantengan intactos. La deficiencia de dopamina en el núcleo caudado afecta a las conductas que dependen del circuito complejo y los pacientes presentan una sintomatología frontal. La distribución de la dopamina residual dentro del estriado se vuelve crítica para las funciones cognoscitivas en términos de que afecta el circuito fronto-caudado dentro del circuito complejo, que finalmente devuelve la información procesada en el núcleo caudado a la corteza prefrontal [6]. La sintomatología de tipo frontal se observa en una inhabilidad para ordenar y mantener programas cognitivos (actividades dirigidas hacia una meta) y por la presencia de signos motores de tipo frontal como la inhabilidad para mantener y organizar secuencias de acciones. En la exploración de estímulos visuales se observa segmentación y pérdida de la perspectiva figura-fondo [1,6,15,16].

También se ha encontrado que las células dopaminérgicas en

el área ventral tegmental adyacente a la zona compacta de la sustancia negra están involucradas en la fisiopatología de la EP [17,18]. Este área da origen a la vía mesolimbocortical que proyecta a áreas corticales (área frontal medial) y áreas límbicas (núcleo accumbens, amígdala, corteza cingulada, hipocampo, circunvolución paraolfatoria y septo). Esta pérdida celular origina una reducción del 19% de la dopamina dentro de la convexidad lateral de la región prefrontal [19]. En primates esta pérdida dopaminérgica produce trastornos en la inhibición y en programas de alternancia espacial [20].

A pesar de que la patología primaria de la EP es la degeneración de la proyección dopaminérgica al estriado, no todos los síntomas de estos pacientes se atribuyen a la pérdida de dopamina nigroestriatal. Existen otros sistemas neuroquímicos que se encuentran afectados, como las células noradrenérgicas en el *locus ceruleus*, neuronas serotoninérgicas en el núcleo del rafe o la acetilcolina por lesiones en el sistema septo-hipocámpico y de la sustancia innominada. A nivel cortical se ha comunicado una reducción de somatostatina [21]. La reducción de acetilcolina y de sus enzimas en el núcleo basal de Meynert se ha asociado con los trastornos demenciales [21]. En relación con los otros neurotransmisores, hasta la fecha no se ha establecido una relación clara entre estos cambios bioquímicos y la sintomatología clínica; sin embargo, con base en datos obtenidos en la investigación con animales, se ha sugerido que la alteración selectiva de los sistemas noradrenérgicos podría causar trastornos en la atención; la reducción del metabolismo serotoninérgico se ha asociado con la depresión, y la disminución de somatostatina a nivel cortical se ha correlacionado con deterioro intelectual [22].

Aparentemente las lesiones en los diferentes sistemas neuronales no evolucionan en paralelo, pero son aditivas o se potencian una a otra en términos de expresión funcional. También, la variedad en extensión y grado de lesiones que se encuentran en la EP podría ser el substrato patológico para la amplia variedad de síntomas motores y cognitivos observados.

DEMENCIA

El manual de diagnóstico y estadística de los trastornos mentales (DSM-III-R) [23] define que un paciente puede tener un diagnóstico de demencia si presenta, con un buen estado de alerta, una pérdida de sus funciones intelectuales y mnésicas, y/o cambios de personalidad suficientemente graves que le impiden desempeñarse adecuadamente en su vida social y laboral. Además, debe establecerse la existencia de alguna etiología orgánica. Hasta hace poco, la demencia era considerada como un fenómeno unitario de un trastorno cerebral, pero en estudios recientes se observa que la demencia presenta expresiones muy variables.

Neuropsicológicamente se han observado dos patrones de deterioro. El primero es un patrón cortical que se expresa con deterioro intelectual, y que incluye pérdida de habilidades en el lenguaje, amnesia, deterioro en sus habilidades visuoespaciales, del aprendizaje y del cálculo; también se presenta agnosia y apraxia. Las alteraciones en el área motora sólo se observan en etapas finales de la enfermedad.

El segundo es un patrón denominado subcortical, que se caracteriza por trastornos en el habla, presentándose disartrias e hipofonía y lentitud para llevar a cabo las funciones mentales. Respecto a la memoria, sufren de olvidos y tienen dificultades para evocar información; existe un mal planteamiento de estrategias así como para resolver problemas. También se observan al-

teraciones en habilidades visuoespaciales y en tareas que requieren de atención. En cuanto a su estado de ánimo, se ha observado falta de motivación, deterioro afectivo y trastornos emocionales como apatía, depresión y, como todos los trastornos subcorticales, presentan problemas extrapiramidales, caracterizados por movimientos involuntarios de tipo coreiformes, distonías, rigidez y temblor [24,25].

Se estima que la prevalencia de la demencia en la EP varía en función de la población estudiada, de la definición de demencia que se utilice y de las técnicas que se usen para la evaluación. Esto hace que las estimaciones de demencia en los pacientes con EP varíen entre el 4 y el 93% [3,24].

Se ha comunicado que la demencia en los pacientes con EP se caracteriza por: lentificación para iniciar actividades espontáneamente, incapacidad para resolver problemas, deterioro y disminución en la memoria, alteraciones en la percepción visuoespacial, en la formación de conceptos, una pobre generación de palabras y una incapacidad para mantener el *set* [3,25]. Estos trastornos ocurren en la ausencia de afasia, apraxia, agnosia, desorientación y/o indiferencia que típicamente se observa en la demencia cortical, como por ejemplo en la DSTA [26].

Para documentar la existencia de demencia subcortical en la EP se han llevado a cabo investigaciones sobre aspectos patológicos, bioquímicos y comportamentales, generalmente comparando pacientes con EP y con sospecha de DSTA, y apareados por edades con grupos controles de sujetos normales.

Algunos estudios han demostrado que el perfil neuropsicológico de pacientes con EP es diferente del que presentan los pacientes con DSTA, y sugieren que existe una demencia subcortical que difiere de la demencia cortical. Por ejemplo, en relación con el lenguaje, en los pacientes con EP se observan problemas de fluidez, pero no se han encontrado dificultades en la comprensión y en el uso apropiado del lenguaje. En contraste, se ha encontrado que los pacientes con DSTA tienen dificultades con el uso y en la comprensión del lenguaje, pero no en la fluidez verbal [26,27]. Otros estudios han comunicado diferencias entre pacientes con EP con demencia y pacientes con DSTA en tareas de memoria inmediata, memoria remota, habilidades visuoespaciales, apraxia, fluidez y depresión [28], y secuenciación [29]. Sin embargo, otros estudios han encontrado que existen diferencias muy pequeñas entre los pacientes con EP demenciados y los pacientes con DSTA, por lo que han sugerido que pacientes con EP con demencia no presentan una demencia subcortical única sino que lo que presentan es un subtipo de EP con una coexistente DSTA [4,28,30].

En general, estos estudios indican que existe un subgrupo de pacientes de EP con demencia, la cual puede o no coexistir con DSTA concomitante. La única evidencia que existe para poder diferenciar subtipos de EP es que los pacientes con esta enfermedad que presentan deterioro cognoscitivo global son más viejos, tienen un inicio de síntomas tardíos [4,30-32], muestran evidencia tanto de demencia subcortical como de atrofia frontal cortical [33] y no responden tan eficazmente a la levodopa [34] y al deprenil [35] como los pacientes con EP que no presentan demencia. Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias de edad entre pacientes dementes y no dementes [36]. Pirozzolo et al [3] comunicaron un gradiente de déficit cognitivos sin ninguna evidencia de un subtipo con demencia. Huber et al [37] diseñaron una batería para diferenciar entre demencia subcortical y demencia cortical, y encontraron diferencias significativas entre los grupos. Los pacientes con EP mostraron puntuaciones

más altas que los pacientes con DSTA en varias pruebas de la batería.

En relación con los estudios patológicos podemos decir que la evidencia experimental que apoya el argumento de que los pacientes con EP y demencia tienen una DSTA concomitante se basa en estudios que han documentado que la patología de DSTA se presenta con más frecuencia en pacientes con EP que en sujetos normales de las mismas edades. Varias investigaciones han demostrado que los pacientes que presentan el criterio histológico de la EP (cuerpos de Lewy en la sustancia negra o en *locus coeruleus*), muestran cambios patológicos característicos de la DSTA, especialmente placas seniles en el hipocampo [38-40]. En contraste, De la Monte et al [41] demostraron diferencias patológicas distintivas entre pacientes clasificados con EP y demencia y los clasificados con EP y DSTA. Esto es, los pacientes con EP y DSTA mostraron la misma patología subcortical que la de los otros tipo de pacientes, pero además mostraron atrofia global en la corteza cerebral y en la sustancia blanca, y una gliosis significativa a través de toda la corteza. Sin embargo, estos estudios no describieron los criterios utilizados para diagnosticar demencia, ni cómo fueron agrupados los sujetos en grupos de EP con demencia frente a EP con DSTA. Por lo tanto, estos estudios únicamente pueden interpretarse como una evidencia de la existencia de un subtipo de pacientes con EP que pueden tener DSTA concomitante.

Otros autores plantean que muchos pacientes con EP con demencia no presentan cambios patológicos del tipo de demencia de Alzheimer. Heilig et al [42] describen cinco casos de pacientes con EP demenciados con alteraciones mínimas en la corteza o en el hipocampo y con grave patología en la sustancia negra y el *locus coeruleus*. El análisis neuropatológico incluyó regiones frontales, parietales, temporales, occipitales, hipocampo, ganglios basales, cerebro medio, puente y médula espinal. Los resultados no mostraron cambios patológicos característicos de la DSTA, por lo que los autores atribuyen la demencia a la patología subcortical.

Otro método para investigar la patología responsable de los síntomas cognitivos de la EP es la utilización de tomografía por emisión de positrones (PET). Estos estudios han revelado que en los pacientes con EP existe una reducción en la formación de dopamina en el putamen, indicando deficiencias en el almacenamiento y formación de dopamina subcortical. Es muy interesante el hecho de que en los pacientes con EP se ha observado una disminución metabólica en corteza frontal, hallazgo que sugiere el involucración córtico-frontal en los trastornos cognitivos [43].

Algunos autores han sugerido que los cambios cognitivos no son debidos a una anomalía cortical sino que son secundarios a una disfunción de los ganglios basales y del sistema dopaminérgico. Por ejemplo, Mortimer et al [5] y Martilla y Rinne [32] comunicaron una asociación entre la existencia de demencia y el grado de rigidez y bradicinesia, y sugirieron la posibilidad de una etiología común entre síntomas motores y cognitivos. Sin embargo, Portin y Rinne [35], en un estudio longitudinal en el que se hizo un seguimiento de pacientes con EP durante 8 -10 años, concluyeron que las funciones motoras y cognoscitivas en la EP no se correlacionan. En su estudio encontraron que el tratamiento con levodopa afecta a los síntomas cognitivos de forma transitoria y en menor grado que a los síntomas motores. Evidencias recientes revelan que la medicación dopaminérgica no afecta a los trastornos demenciales y que en los pacientes con EP demenciados se

observa una reducción en la actividad colinérgica, lo que sugiere que existe un subgrupo de pacientes con EP demenciados y que estos pacientes, así como los pacientes con DSTA, presentan un decremento en la actividad colinérgica [34].

Como mencionan Raskin et al [45], los estudios patológicos y bioquímicos realizados en pacientes con EP muy pocas veces incluyen observaciones comportamentales, por lo tanto se dificulta llegar a alguna conclusión en cuanto a las relaciones existentes entre aspectos físicos y cognitivos de la enfermedad.

Los estudios que han evaluado las alteraciones cognoscitivas no han realizado estudios patológicos ni un seguimiento a largo plazo, por lo que las únicas conclusiones que a la fecha se pueden extraer son:

1. Algunos pacientes demenciados presentan cambios cerebrales parecidos a los que presentan los pacientes con DSTA.
2. Los pacientes con demencia parecen constituir sólo un subtipo de demencia, pero la etiología de la demencia aún no es clara.

TRASTORNOS COGNITIVOS ESPECÍFICOS

Aunque algunos pacientes con EP presentan cambios drásticos a nivel intelectual, en otros sólo se observa la presencia de una sintomatología cognitiva específica, que incluye: sintomatología de tipo frontal, fallos en la memoria, en el procesamiento visuoespacial, en el lenguaje y en el habla y depresión.

Funciones visuoespaciales

Existen diversos estudios que sugieren la presencia de déficit visuoespaciales en pacientes con EP. Algunos investigadores afirman que posiblemente la función más afectada en pacientes con EP se refiere a los procesos visuoespaciales [5,37,38,46-48]. Sin embargo, en este tipo de evaluaciones es importante aclarar que la exploración de funciones visuoespaciales es muy heterogénea ya que involucra diversos aspectos, como exploración espacial, discriminación visual, orientación espacial, percepción de ángulos, memoria topográfica, percepción espacial y habilidades constructivas, entre otras.

Bentin, Silverberg y Gordon [47] estudiaron a 32 pacientes con EP y encontraron dificultades en la orientación, reconocimiento de caras, patrones visuales y dibujos o escenas temáticas. Estas deficiencias habían sido descritas por Teuber y Proctor [46] en monos con lesiones en el putamen y en el hombre con lesiones frontales. Estos autores señalan que la alteración básica se debe a una dificultad en la orientación espacial y visuopostural, las cuales dependen de las conexiones entre los ganglios basales y la corteza frontal, y sugieren que el patrón de deficiencias se parece a las alteraciones que presentan pacientes con lesiones en el hemisferio derecho.

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con EP presentan un déficit visuoespacial incluso en tareas en donde se requiere de una respuesta manual y/o motora mínima. La ejecución de los pacientes con EP fue significativamente peor que la de los controles apareados por edad en las pruebas de matrices progresivas del Raven [37], que es una prueba de razonamiento, y en la prueba de discriminación visual de formas de Benton [5,38].

Bowen et al [48] realizaron un estudio en el cual los sujetos tenían que colocar en una representación ventral y dorsal de la figura humana diferentes partes del cuerpo. Los pacientes con EP cometieron más errores en la confusión derecha-izquierda, especialmente en la figura que requirió que el sujeto invirtiera su propia imagen corporal.

Taylor, Saint-Cyr y Lang [6] utilizaron pruebas de figuras superpuestas, de razonamiento numérico en relaciones espaciales, discriminación figura-fondo, rotación mental y orientación izquierda-derecha. Compararon 40 pacientes con EP con 10 sujetos controles y los resultados no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos pero, al comparar el tiempo de ejecución, se encontraron diferencias en la gran mayoría de las pruebas, excepto en orientación derecha-izquierda; también se observaron diferencias entre hombres y mujeres con EP, ya que los hombres realizaron en menor tiempo tareas como razonamiento numérico, relaciones espaciales, discriminación figura-fondo y orientación izquierda-derecha, mientras que las mujeres lo hicieron sólo en tareas de rotación mental.

Hovestadt, De Jong y Meerwaldt [49] estudiaron a 44 pacientes con EP a quienes se les aplicaron cuatro pruebas que evalúan orientación espacial: la prueba de orientación (ROT), la prueba de orientación de líneas, la prueba de reconocimiento facial y la escala de inteligencia para adultos de Wechsler (WAIS). Los resultados mostraron que 43 pacientes tuvieron un deterioro en la prueba de orientación, 7 en la prueba de orientación de líneas y 17 fallaron en la prueba de reconocimiento facial. Estos resultados no se correlacionaron con la edad, la duración de la enfermedad, las puntuaciones de la WAIS ni con la gravedad del deterioro motor.

En relación con la orientación personal y extrapersonal, se ha llegado a la conclusión de que los pacientes con EP tienen un déficit específico en orientación espacial y tienen dificultades para manejar cambios espaciales. Diversos investigadores [46,48,50] han comunicado que los pacientes con EP tienen problemas para juzgar la orientación vertical, tanto en forma visual como postural. Ransmayr et al (1987) revelaron que la dificultad en el apareamiento de ángulos en orientación vertical es uno de los primeros síntomas de daño cognoscitivo en la EP. Bowen et al [48] realizaron una prueba que consistió en que los pacientes tocaran las partes de su cuerpo que se iban señalando en un diagrama. En general, los pacientes con síntomas predominantes de lado izquierdo y bilaterales cometían más errores que los pacientes con síntomas de lado derecho. Sin embargo, estos errores sólo sucedían cuando el cuerpo en el diagrama se veía de frente.

Después de varios estudios en este campo se concluyó que:

1. Los pacientes con EP con síntomas predominantes en el lado izquierdo pueden diferir comportamentalmente de aquéllos con síntomas predominantes en el lado derecho.
2. Que los pacientes pueden tener déficit específicos en cuanto a mantener la orientación espacial, particularmente cuando se requiere que se haga un cambio en la orientación.

Los resultados de estos estudios sugieren que los pacientes con EP tienen un déficit visuoespacial tanto en tareas que requieren respuestas motoras como en las que no. Los déficit más claramente observados involucran tareas de orientación espacial y corporal pero no de rotación mental. Aún no está claro si existe un déficit específico en orientación espacial mediado por los ganglios basales, o, como mencionan Brown y Marsden [51] y otros autores [15], si se debe a un déficit para cambiar de *set* mental, que tal vez refleja una disminución en la estimulación de los ganglios basales a la corteza frontal. Este interrogante no puede ser fácilmente resuelto ya que muchos de los estudios utilizan tareas que miden varias funciones y no describen cuidadosamente la población en términos de variables como gravedad de la enfermedad y síntomas motores del lado predominante.

Sintomatología de tipo frontal

Muchas investigaciones han observado una íntima conexión de los ganglios basales a la parte inferior de los lóbulos frontales y el decremento de salidas dopaminérgicas a estas regiones en casos de pacientes con Parkinson [15,16,51]. Estas investigaciones han sugerido que los déficit cognitivos en la EP no reflejan problemas en el funcionamiento de los ganglios basales sino una desconexión a los lóbulos frontales. Se ha sugerido que las desconexiones frontotalámicas explican la pérdida de espontaneidad e imaginación y la falta de iniciativa que presentan los pacientes con EP [1]. En un cuestionario de funciones cotidianas los pacientes con EP fueron clasificados de manera diferente respecto a los normales en conductas relacionadas a la iniciativa, conductas estereotipadas, indiferencia, desinterés, dependencia social y control intelectual [52]. El entecimiento para dar respuestas y la tendencia a verbalizar, pero no a ejecutar, movimientos correctos puede también dar evidencia del involucración de los lóbulos frontales en la EP [15]. Existen también otras evidencias empíricas que señalan deficiencias en funciones mediadas por los lóbulos frontales, como son las respuestas demoradas y cambios en el *set* mental.

Evidencias experimentales con monos en los que se utilizaron tareas de respuestas demoradas [46] sugieren que las lesiones en los ganglios basales producen síntomas muy parecidos a los que se observan después de la ablación bifrontal cortical. La estimulación eléctrica del caudado también ocasiona alteraciones en la ejecución de respuestas demoradas en monos. Los pacientes con EP han demostrado asimismo dificultad en este tipo de tareas [53], aunque esto puede presentarse en aquellos pacientes con déficit cognitivos graves [54]. En estas tareas de respuesta demorada se observó que los pacientes con EP que habían padecido talamotomía tenían más dificultades en tareas de apareamiento visual que los sujetos normales [55]. Los déficit en esta clase de tareas están asociados con patología en las proyecciones principales de los núcleos dorsomediales del tálamo a los sistemas frontales dorso-laterales y orbitales.

Existen varios estudios que apoyan la teoría de que los trastornos cognitivos en la EP se deben a la desconexión de las vías frontales. Taylor, Saint-Cyr y Lang [6], utilizando el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), compararon 40 pacientes con EP y 40 sujetos normales y encontraron diferencias significativas entre los números de categorías; la ejecución de los pacientes con EP se caracterizó por un predominio de respuestas perseverativas, así como por un mayor número de errores para llegar a la primera categoría, lo que implica una menor habilidad para elaborar un plan de acción ante una tarea. Flowers y Robertson [56] diseñaron la prueba *Odd-Man-Out* como una medida de mantenimiento del *set* mental que puede ser más sensible que el WCST. Esta prueba requiere que el sujeto indique cuál del conjunto de letras o números es diferente de otros conjuntos basados en una o dos reglas posibles; los sujetos tienen que utilizar las dos reglas alternativas en ensayos sucesivos. Los pacientes con EP ejecutan sólo ligeramente peor que los controles normales, lo que indica una buena habilidad para la ejecución de esta tarea; sin embargo, sus patrones de errores fueron diferentes de los controles. Los pacientes con EP cometían más errores durante todos los ensayos mientras que los controles sólo cometían errores en los ensayos iniciales. Los pacientes cometían errores en ensayos que inicialmente habían realizado correctamente, lo que indica fluctuaciones en la ejecución y una tendencia a regresar a las reglas precedentes.

Se ha observado que en pruebas de fluidez verbal los pacientes con EP producen un número mayor de palabras que los pacientes con daño en los lóbulos frontales [57]. Se ha encontrado, además, que los pacientes con EP tienen un intervalo normal de fluidez verbal en pruebas que requieren la generación de palabras que comienzan con una letra en particular [1,58]. Sin embargo, la ejecución en tareas de fluidez que requieren de la generación de palabras dentro de una categoría semántica específica está afectada [52,58].

Se han encontrado dificultades similares en tareas que requieren de dos movimientos motores simultáneos [15,16]. Estos déficit se han interpretado como reflejo de daño en los lóbulos frontales [15]. Taylor et al [15] sugieren que el área motora suplementaria de los lóbulos frontales tiene una función especializada en el planteamiento de estos movimientos.

Memoria y atención

Diversos estudios han revelado alteraciones en la memoria en los pacientes con EP [1,5,37,48,59,60-62], aunque existe controversia al respecto, sobre todo debido a las pruebas utilizadas, a la población estudiada o también diversas hipótesis que explican las razones por las cuales los pacientes presentan alteraciones en la memoria.

Algunos autores han estudiado diferentes procesos específicos de los trastornos de memoria. Por ejemplo, Bowen et al [48] reportaron un déficit para evocar inmediatamente un pasaje lógico pero la memoria a largo plazo se encontró intacta.

Taylor et al [60], en un estudio con 40 pacientes con EP, aplicaron la escala de memoria de Wechsler y encontraron diferencias significativas en memoria lógica, en la reproducción inmediata, pero no en la evocación diferida. Estos autores proponen que los parkinsonianos pueden inicialmente codificar información adecuadamente, pero la organización y la consolidación requieren de más tiempo para que se activen estrategias de búsqueda, por lo que los pacientes presentan aparentemente una ejecución adecuada en tareas de memoria, en particular si tienen el tiempo suficiente para consolidar la información.

Con la evaluación de memoria inmediata, utilizando memoria de dígitos de la escala de memoria de Wechsler, en pacientes con EP se han comunicado datos discrepantes. Algunos autores refieren un deterioro en la ejecución de memoria [1,37], mientras que otros indican una ejecución normal en este tipo de tareas [61].

En lo que respecta a la memoria remota, Sagar et al [62] revelaron un deterioro selectivo al recordar datos de información sobre alguna escena, aunque Freedman et al [63] no encontraron fallos en tareas que evalúan memoria remota utilizando la prueba de 'caras famosas' en pacientes sin demencia; no así en los pacientes con demencia, en los que se observó un deterioro significativo muy similar al comunicado en pacientes con demencia de tipo Alzheimer.

Huber, Shuttleworth y Paulson [37] aplicaron el test de atención de Albert, la prueba de retención de dígitos y la de pares asociados a 31 pacientes con EP (20 con demencia y 11 sin demencia) y a 18 sujetos controles. No encontraron diferencias significativas en la memoria inmediata, pero la memoria a corto plazo se vio decrementada en los pacientes con EP, mientras que la memoria remota estuvo afectada en diferentes grados en los pacientes con EP demenciados.

En cuanto a la memoria visual, aparentemente no se han comunicado alteraciones. Flowers et al [64] estudiaron a 54 pa-

cientes con EP y los compararon con un grupo control; en este estudio no encontraron diferencias significativas en prueba de reconocimiento visual inmediato y demorado; sin embargo, los pacientes con EP obtuvieron puntuaciones más bajas que los controles.

Con los datos anteriores, autores como Brown y Marsden [51] propusieron un patrón patológico de la memoria en la EP, en el que sugieren que los pacientes presentan fallos principalmente en la memoria activa que requiere que el sujeto manipule el material. En cambio, en tareas que evalúan la memoria pasiva en la cual se necesita que el sujeto manipule el material mentalmente, no se observan diferencias. Estos datos implicarían que la alteración no se encuentra en la recepción de la información sino en la consolidación de ésta.

Las tareas en las que se implementa un retraso después del reconocimiento pueden requerir un cambio entre diferentes almacenamientos. Si el retraso es de corta duración, alguna información puede aún estar en uno de los almacenamientos de memoria a corto plazo, mientras otras partes de la información han sido codificadas en los almacenamientos de más largo plazo; estos reconocimientos, por lo tanto, requieren la integración de ambos almacenamientos. Cuando el período de retardo es suficientemente largo, toda la información se almacena a largo plazo y no es necesaria la integración. Se han comunicado diferencias entre los pacientes con EP y los controles normales en tareas que requieren evocar. De Lancey Horn [55] encontraron que los pacientes con EP ejecutaban correctamente las tareas, al igual que los controles en tareas de evocación que involucraban caracteres chinos, pero la naturaleza de su ejecución era diferente a la de los controles. Los sujetos controles reconocían más rápidamente cuándo un reactivo de la prueba estaba precedido por un retardo que cuando no era así. En los pacientes con EP no se observó esta discriminación.

Estos hallazgos sustentan la hipótesis de que los pacientes con EP presentan déficit de memoria sólo cuando la tarea requiere integración entre almacenamientos de memoria. Tweedy, Langer y McDowell [65] encontraron déficit cuando se presenta un intervalo antes del reconocimiento. En contraste, Flowers y Robertson [56] no encontraron diferencias entre controles y pacientes con EP en tareas con un intervalo de 45 minutos, período suficientemente largo para transferir toda la información al almacenamiento de largo plazo. Sullivan y Sagar [66] encontraron que los pacientes con EP con problemas en el reconocimiento inmediato mejoraban su ejecución con un intervalo, sustentando así la idea de que la ejecución mejoraba una vez que toda la información había sido transferida a un sistema de almacenamiento.

En general, los pacientes con EP ejecutan dentro de los límites normales las pruebas que involucran procesos automáticos, reconocimiento inmediato, acceso a la memoria semántica a largo plazo y rastreo de memoria a corto plazo. Sin embargo, los pacientes con EP han demostrado dificultades en tareas que requieren reconocimiento tardío, evocación inmediata o tardía. Estos resultados apoyan la idea de que los déficit de memoria en EP son aparentes únicamente cuando la tarea requiere de la integración de información de diferentes sistemas de almacenamiento de memoria, y no cuando se requiere del almacenamiento y evocación de información *per se*.

Lenguaje y habla

En estudios neuropsicológicos casi no se han descrito problemas

de lenguaje en pacientes con EP. Aparentemente se encuentran intactos en aspectos lógico-gramaticales y lógico-verbales complejos, pero tienen dificultades para realizar análisis detallados o estrategias adecuadas para solucionar y verificar problemas. La enfermedad involucra básicamente el componente motor, tanto en sus aspectos articulatorios, la velocidad y el aspecto entonacional, como el volumen del lenguaje. No se observan alteraciones en los diferentes niveles integrativos del lenguaje, por lo que las alteraciones motoras, entre ellas la reducción y la lentificación, están vinculadas al sistema de ejecución a nivel subcortical.

Trastornos afectivos y depresión

Se han observado cambios diversos en la personalidad del paciente con EP ya que, conforme va progresando la enfermedad, sufren una pérdida de interés por la familia, por sus amigos, disminuyen su convivencia y evitan establecer nuevas relaciones interpersonales [67]. Algunos autores refieren una disminución evidente y dramática en la actividad social y se ha postulado que los pacientes sufren un envejecimiento social prematuro.

Existen estudios que se han realizado con el fin de conocer el perfil de personalidad en pacientes con EP. Hoehn, Crowley y Rutledge [68] aplicaron el inventario multifásico de la personalidad (MMPI) y encontraron una elevación en las escalas de depresión, hipocondriasis y esquizofrenia, que se caracterizó con una tendencia a ser sujetos tensos, preocupados, con normas sociales rígidas y con tendencia a disminuir sus expresiones emocionales.

La apatía, la inercia y una gran variedad de conductas y cambios de la personalidad se han descrito como síntomas dentro de los trastornos subcorticales. En estos cambios conductuales, la depresión se ha considerado como una alteración no cognitiva en los trastornos subcorticales.

Se ha descrito frecuentemente la asociación entre EP y depresión; no obstante, su prevalencia exacta, su naturaleza y etiología es desconocida, así como su relación con el tiempo de evolución de la enfermedad, con el inicio de ésta y con otras alteraciones cognitivas con las que se acompaña.

Las estimaciones de depresión en la EP varía del 12 [69] al 90% [70]. En una revisión de 14 estudios, Gotham, Brown y Marsden [71] comunicaron una media estimada del 46%. Las razones de este amplio margen incluye diferencias demográficas de los pacientes (p. ej., pacientes hospitalizados y externos), y la presencia de numerosos cambios físicos comunes en la EP que aparecen como pruebas somáticas complementarias de las escalas de depresión, como por ejemplo: problemas en la postura, enlentecimiento motor y reducción de la expresión facial. Por ello, estos autores sugieren que el diagnóstico psiquiátrico de la depresión en muchos estudios se basa no solamente en cambios en el estado de ánimo, sino también en características físicas y conductuales tales como variaciones en la postura, en la actividad motora, en la expresión facial, en el tono de la voz, alteraciones en el patrón de sueño, en el apetito y en la libido, pero muchas de esas características son comunes en la EP debido a los trastornos motores, sin que haya datos que sugieran la presencia de depresión.

Existen hipótesis que postulan una relación entre el deterioro cognitivo y la depresión. Starkstein et al [72] estudiaron a 105 pacientes con EP, a quienes realizaron reconocimientos neurológicos, psiquiátricos y neuropsicológicos, y encontraron que la intensidad de la depresión es uno de los factores más asociados con el grado de deterioro cognitivo. Los pacientes con depresión

mayor tuvieron una mala ejecución en la pruebas neuropsicológicas comparados con los pacientes no deprimidos.

Taylor, Saint-Cyr y Lang [60], para explicar lo anterior, compararon a 30 pacientes con EP (divididos en dos grupos, 15 pacientes con depresión y 15 sin depresión), a 15 pacientes psiquiátricos con depresión endógena y a 15 sujetos controles. A todos ellos se les aplicó la escala de memoria de Wechsler y algunas pruebas de la WAIS-R. Los resultados indicaron que los pacientes con EP ejecutaron mejor las pruebas, tanto de memoria como en la WAIS-R, que los sujetos controles, y ambos grupos obtuvieron puntuaciones mejores que los pacientes con depresión endógena. Estos autores concluyen que la labilidad emocional que presentan los pacientes con EP forma parte de un proceso fisiopatológico el cual involucra áreas corticales frontales.

Otros autores se han formulado la siguiente pregunta: ¿La depresión en la EP es una depresión reactiva o una depresión endógena?, al considerar que la propia enfermedad puede ser la causa de la depresión, ya que es una dolencia crónica, progresiva e incapacitante.

Se ha encontrado una alta incidencia de depresión en pacientes con enfermedades crónicas. Para averiguar si la depresión en la EP es producto de un estado crónico, Gotham, Brown y Marsden [71] estudiaron a tres grupos de pacientes: 189 pacientes con EP, 121 pacientes con diagnóstico de artritis y 100 sujetos controles. A todos los sujetos les aplicaron cuatro pruebas, el inventario de depresión de Beck, la escala de Hopelessness Beck, el índice de ansiedad de Spielberger y un cuestionario de actividades de la vida cotidiana. Encontraron que los pacientes con EP estaban más deprimidos que los controles; y el nivel de depresión no era tan alto al compararlo con pacientes con enfermedades crónicas.

Starkstein et al [72] llevaron a cabo un estudio con 105 pacientes con EP, 21% fueron diagnosticados con depresión mayor, 20% con un diagnóstico de depresión menor y el resto no manifestaron depresión. Los resultados obtenidos indican que factores como los antecedentes familiares de trastorno psiquiátrico, funcionalidad social, gravedad del temblor, rigidez y acinesia no mostraron asociación significativa con la depresión; no obstante, los pacientes deprimidos tuvieron una correlación significativa entre deterioro en actividades cotidianas y funciones cognitivas, en comparación con los pacientes no deprimidos.

Bieliavskas et al [73] estudiaron 33 pacientes con EP a los que evaluaron neurológica y neuropsicológicamente. En el 70% de los pacientes, la depresión no estuvo relacionada con la presencia de demencia ni con la duración de la enfermedad ni con la edad o con índices relacionados con daño frontal. Estos datos apoyan la hipótesis según la cual la depresión es reactiva a la enfermedad. Sin embargo, otros estudios no han encontrado asociación entre la gravedad de los síntomas, ni con la respuesta al medicamento con la depresión [74].

La EP se ha asociado con alteraciones neuroquímicas a nivel de neurotransmisores como la serotonina, la cual ha sido involucrada en modelos de depresión. Se ha postulado que la depresión refleja cambios bioquímicos y neuroanatómicos que son intrínsecos a la EP y se ha propuesto que existe un subgrupo de pacientes con EP que presentan un decremento en los niveles de serotonina así como de dopamina; esta deficiencia de serotonina es la que conlleva a los estados depresivos [75,76]. Esta hipótesis se ha visto reforzada por el descubrimiento de bajas concentraciones de ácido 5-hidroxiindoleacético en el líquido cefalorra-

quídeo de pacientes con EP diagnosticados como depresivos [76]. Como sugieren Gotham, Brown y Marsden [71], la depresión en la EP puede deberse a diversas etiologías, como son: alteraciones en los niveles cerebrales de aminas (algunos autores consideran a la depresión como una parte integral de un trastorno en los ganglios basales), como una reacción a una enfermedad incapacitante, a ambos o a otros factores no relacionados con la enfermedad.

Todos los datos hacen pensar que la EP es una enfermedad progresiva y degenerativa que involucra un cuadro característico, y sugieren que la EP no es una enfermedad única sino que es todo un complejo en el que pueden estar interviniendo diversos sistemas neurofisiológicos, bioquímicos y patológicos que interactúan como un todo.

CONCLUSIONES

Los trastornos cognitivos forman parte de la sintomatología clínica de la EP. Estos trastornos pueden presentarse en diversos grados. En algunos pacientes se han descrito trastornos cognitivos específicos, mientras que en otros se ha notado la presencia de un deterioro más generalizado acompañado de un cuadro demencial. La demencia o el deterioro irreversible de las funciones intelectuales, entre ellas la memoria, cognición y percepción, se observa en aproximadamente en el 30% de los pacientes con EP. La depresión se ha asociado frecuentemente con la EP; sin embargo, los estudios acerca de su incidencia han sido controvertidos y varían entre un 20 y un 60%. A pesar de que los efectos de la enfermedad pueden contribuir a los patrones depresivos, se han utilizado otros factores neurofisiológicos para explicar la depresión. Se ha sugerido una degeneración de las vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales, así como un aumento de serotonina en pacientes con EP que presentan depresión.

Las bases fisiopatológicas de los trastornos cognitivos en la EP son controvertidas y todavía inexactas. Diversas líneas de evidencia sugieren que las deficiencias dopaminérgicas contribuyen al deterioro intelectual, si bien, en algunos casos, se ha encontrado que la pérdida dopaminérgica se acompaña de deficiencias colinérgicas y, en otros, de neurotransmisores; esta combinación de anomalías neuroquímicas exagera los trastornos intelectuales.

La literatura concerniente a la neuropsicología de la EP sugiere que mientras ciertos cambios cognitivos son frecuentemente observados en pacientes con EP, otros cambios cognitivos se aprecian únicamente en subgrupos particulares de pacientes con EP. La relación entre los factores causales de la enfermedad, así como la neuropatología, las variables individuales y la presencia de estos subtipos requieren una mayor investigación.

Los síntomas neuropsicológicos más comúnmente descritos en un gran número de pacientes son déficit en orientación espacial, dificultad en el cambio de un *set* mental, déficit en memoria, reducida fluidez verbal y dificultades en la iniciación. Se sugiere que las dificultades para cambiar el *set* mental, las dificultades en las respuestas demoradas y la reducida fluidez son parte de un síndrome simple que refleja la falta de conexiones a la corteza cerebral frontal. La sintomatología de tipo frontal se observa en una inhabilidad para ordenar y mantener programas cognitivos (actividades dirigidas hacia una meta) y por la presencia de signos motores de tipo frontal como la inhabilidad para mantener y organizar secuencias de acciones. En la exploración de estímulos vi-

suales se observa segmentación y pérdida de la perspectiva figura-fondo.

Además de estos síntomas comúnmente comunicados, se han observado otros déficit en subgrupos particulares de pacientes con EP. Existe evidencia de un subgrupo de pacientes con EP con demencia, y se sugiere que este tipo de pacientes tienen una DSTA

concomitante. Además, otras evidencias sugieren la existencia de un subgrupo de pacientes que presentan depresión, pero ésta no es sólo una respuesta a la enfermedad.

Los estudios revisados indican claramente la necesidad de llevar a cabo una evaluación neuropsicológica en los pacientes con EP para determinar los síntomas particulares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lees A, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983; 106: 257-70.
2. Elizan T, Sroka H, Maker H, Smith H, Yahr M. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1986; 65: 285-302.
3. Pirozzolo F, Hansch C, Mortimer J. Dementia in Parkinson's disease: neuropsychological analysis. *Brain Cogn* 1982; 1: 71-83.
4. Lieberman A, Dziatolowski M, Kupersmith M, Serby M, Goodgold A, Korein J, et al. Dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1979; 6: 355-9.
5. Mortimer J, Pirozzolo F, Hansch E, Webster D. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 1982; 32: 133-7.
6. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain* 1986; 109: 845-83.
7. Hornykiewicz O, Kirsh S. Neurochemical basis of dementia in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1984; 11: 185-90.
8. Delong MR, Georgopoulos AP, Crutcher MD. Cortico-basal ganglia relations and coding of motor performance. In *Neural coding of motor performance. Experimental brain research*. Berlin: Springer; 1983. p. 30-40.
9. Selby G. Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. Part I. A critical review. *J Neurol Sci* 1967; 5: 315-42.
10. Johnston T, Rosvold H, Mishkin M. Projections from behaviorally defined sectors of the prefrontal cortex to the basal ganglia, septum and diencephalon of the monkeys. *Exp Neurol* 1968; 21: 20-30.
11. Rosvold H. The frontal lobe system: cortical subcortical interrelationships. *Acta Neurobiol Exp (Warsz)* 1972; 32: 439-60.
12. Teuber H, Proctor F. Some effects of basal ganglia lesions in subhuman primates and man. *Neuropsychologia* 1964; 2: 85-93.
13. Cools A. Role of the neostriatal dopaminergic activity in sequencing and selecting behavioral strategies: facilitation of processes involved in selecting the best strategy in a stressful situation. *Behav Brain Res* 1980; 1: 361-78.
14. Divac I, Rosvold H, Swarcbart M. Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus. *J Comp Physiology and Psychol* 1967; 63: 184-90.
15. Taylor A, Saint-Cyr J, Lang, A. Parkinson's disease: cognitive changes in relation to treatment response. *Brain* 1987; 110: 35-51.
16. Bowen F, Kamienny R, Burns M, Yahar M. Parkinsonism: effects of levodopa treatment on concept formation. *Neurology* 1975; 25: 701-4.
17. Javoy-Agid F, Agid Y. Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? *Neurology* 1980; 30: 1326-30.
18. Uhl GR, Hedreen JC, Price DL. Parkinson's disease: loss of neurons from the ventral tegmental area contralateral to therapeutic surgical lesions. *Neurology* 1985; 35: 1215-8.
19. Scatton B, Rouquier L, Javoy-Agid F, Agid Y. Dopamine deficiency in the cerebral cortex in Parkinson disease. *Neurology* 1982; 32: 1039-40.
20. Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 1979; 205: 929-32.
21. Agid Y, Ruberg M, Dubois B, et al. Parkinson's disease and dementia. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9: 522-36.
22. Agid Y, Javoy-Agid, Ruberg M. Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease. In Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement Disorders 2*. London: Butterworths; 1987. p. 166-230.
23. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington: American Psychiatric Association; 1980. p. 205-24.
24. Cummings JL. Subcortical dementia neuropsychology, neuropsychiatry and pathophysiology. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 682-97.
25. Cummings JL, Benson DF. *Dementia: a clinical approach*. 2 ed. Boston: Butterworths; 1992.
26. Cummings JL, Benson DF. Subcortical dementia review of an emerging concept. *Arch Neurol* 1984; 41: 874-9.
27. Obler L, Albert M. Language and aging: a neurobehavioral analysis. In Beasley D, Davis G, eds. *Aging: communication processes and disorders*. New York: Grune & Stratton; 1981. p. 107-21.
28. Huber S, Shuttleworth E, Freidenberg D. Neuropsychological differences between the dementias of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989; 46: 1287-91.
29. Sullivan E, Sagar H, Gabrieli J, Corkin S, Growdon J. Different cognitive profiles on standard behavioral tests in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989; 11: 799-820.
30. Garron D, Klawans H, Narin F. Intellectual functioning of persons with idiopathic parkinsonism. *J Nerv Ment Dis* 1972; 154: 445-52.
31. Birkmayer W, Reiderer P, Youdin M. Distinction between benign and malignant type of Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1979; 81: 158-64.
32. Martilla R, Rinne UK. Dementia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1976; 54: 431-41.
33. Litcher D, Corbett A, Fitzgibbon G, et al. Cognitive and motor dysfunction in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1988; 45: 854-60.
34. Dubois B. Neuronal basis of cognitive changes in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989; 11: 969.
35. Portin R, Rinne UK. The effect of deprenyl on cognition and emotion in parkinsonian patients undergoing long term levodopa treatment. *Acta Neurol Scand Suppl* 1983; 95: 135-44.
36. Bowen F, Brady E, Yahr M. Short and long range studies of memory, intelligence and perception in Parkinson's patients treated with levodopa. In Siegfried, ed. *Parkinson's disease: rigidity, akinesia, and behavior*. Bern: Hans Huber; 1973. p. 315-8.
37. Huber S, Shuttleworth E, Paulson G. Dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1986; 43: 987-90.
38. Boller F, Passafiume D, Keefe NC, Rogers K, Morrow L, Kim Y. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1980; 41: 485-90.
39. Hakim A, Mathieson G. Dementia in Parkinson's disease: a neuro-pathological study. *Neurology* 1979; 29: 1209-14.
40. Leverenz J, Sumi M. Parkinson's disease in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1986; 43: 662-4.
41. De la Monte S, Wells S, Hedley E, Growdon J. Neuropathological distinction between Parkinson's dementia and Parkinson's plus Alzheimer disease. *Ann Neurol* 1989; 26: 309-20.
42. Heilig C, Knopman D, Mastri A, Frei D. Dementia without Alzheimer pathology. *Neurology* 1985; 43: 762-5.
43. Brook D, Frackowiak R. PET and movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; (Suppl): 68-77.
44. Zetuský W, Jankovic J, Pirozzolo F. The heterogeneity of Parkinson's disease: clinical and prognostic implications. *Neurology* 1985; 35: 522-6.
45. Raskin S, Borod J, Tweedy J. Neuropsychological Aspects of Parkinson's disease. *Neuropsychol Rev* 1990; 1: 185-221.
46. Teuber H, Proctor F. Some effects of basal ganglia lesions in subhuman primates and man. *Neuropsychologia* 1964; 2: 85-93.
47. Bentin S, Silverberg R, Gordon H. Asymmetrical cognitive deterioration in demented and parkinson patients. *Cortex* 1981; 17: 537-44.
48. Bowen F, Yahr M. Behavioral alterations in patients with basal ganglia lesions. In Yahar M, ed. *The basal ganglia*. New York: Raven Press; 1976. p. 169-80.
49. Hovestadt A, de Jong G, Meerwaldt J. Spatial disorientation as an early symptom of Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37: 485-7.
50. Proctor F, Riklan M, Cooper, Teuber H. Judgement of visual and postural vertical by parkinsonian patients. *Neurology* 1964; 14: 287-93.
51. Brown RG, Marsden CD. Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *TINS* 1990; 13: 21-9.
52. Pillon B, Dubois B, Lhermitte F, Agid Y. Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy. Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36: 1179-85.
53. Bodis-Wollner I, Harnois C, Bobak P, Mylin L. On the possible role of temporal delays of affect processing in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1983; 19: 243-52.
54. Freedman M, Oscar-Berman M. Selective delayed response deficits in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1986; 43: 886-90.
55. De Lancey Horn D. Performance on delayed response tasks in pa-

- tients with Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34: 192-4.
56. Flowers K, Robertson C. The effect of Parkinson's disease on the ability to maintain a mental set. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 517-29.
 57. Miller E. Possible frontal impairment in Parkinson's disease: a test using a measure of verbal fluency. *Br J Clin Psychol* 1985; 24: 211-2.
 58. Matison R, Mayeux R, Rosen J, Fahn S. Tip of the tongue phenomenon in Parkinson's disease. *Neurology* 1982; 32: 567-70.
 59. Horn S. Some psychological factors in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 27-31.
 60. Taylor A, Saint-Cyr J, Lang A. Idiopathic Parkinson's disease: revised concepts of cognitive and affective status. *Can J Neurol Sci* 1988; 15: 106-13.
 61. Weingartner H, Burns S, Diebel R, Lewitt P. Cognitive impairments in parkinson's disease: distinguishing between effort demanding and automatic cognitive processes. *Psychiatry Res* 1984; 11: 223-35.
 62. Sagar H, Cohen N, Sullivan E, Corkin S, Growdown J. Remote memory function in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Brain* 1988; 111: 185-206.
 63. Freedman M, Rivoira O, Butters N, Sax D, Feldman R. Retrograde amnesia in Parkinson's disease. *J Can Sci Neurol* 1984; 11: 297-301.
 64. Flowers K, Pearce I, Pearce J. Recognition memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1174-81.
 65. Tweedy J, Langer K, McDowell F. The effect of semantic relations on the memory deficit associated with parkinson's disease. *J Clin Neuropsychol* 1982; 4: 235-47.
 66. Sullivan E, Sagar H. Nonverbal short-term memory impairment in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988; 11: 36.
 67. Dakof G, Mendelson G. Parkinson's disease: the psychological aspects of chronic illness. *Psychol Bull* 1986; 99: 375-87.
 68. Hoehn M, Crowley T, Rutledge C. Dopamine correlates of neurological and psychological status in untreated parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 941-51.
 69. Rondot O, de Recondo J, Coignet A, Ziegler M. Mental disorders in Parkinson's disease after treatment with L-dopa. *Adv Neurol* 1984; 40: 259-69.
 70. Mindham R. Psychiatric symptoms in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970; 33: 188-91.
 71. Gotham A, Brown R, Marsden C. Frontal cognitive function in patients with Parkinson's disease on and off levodopa. *Brain* 1981; 111: 299-321.
 72. Starkstein S, Leiguarda R, Gershan O, Bertheim M. Neuropsychological disturbance in hemiparkinson's disease. *Neurology* 1987; 37: 1762-4.
 73. Bieliavskas L, Klawns H, Glantz R. Depression and cognitive changes in Parkinson's disease: a review. *Adv Neurol* 1986; 45: 437-8.
 74. Mayeux R, Stern Y, Rosen J, Leventhal J. Depression, intellectual impairment and Parkinson's disease. *Neurology* 1981; 31: 645-50.
 75. Mayeux R, Williams J, Stern Y, Coté L. Depression and Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1984; 40: 241-50.
 76. Sano M, Stern Y, Williams J, Cote L, Rosenstein R, Mayeux R. Coexisting dementia and depression in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989; 46: 1284-6.

CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Resumen. Introducción. Los trastornos cognitivos forman parte de la sintomatología clínica de la enfermedad de Parkinson. Estos trastornos pueden presentarse en grado variable: mientras que en algunos pacientes se observa la presencia de un cuadro demencial, en otros sólo se observa la presencia de una sintomatología específica. Desarrollo. En el presente artículo se abordan tres de los aspectos más controvertidos que predominan actualmente en el estudio de la neuropsicología de la enfermedad de Parkinson. El primero se relaciona con las bases fisiopatológicas y los neurotransmisores involucrados. El segundo, con la distinción entre la demencia de tipo subcortical y la demencia de tipo Alzheimer, y el tercero sobre las bases fisiopatológicas que subyacen al perfil cognitivo de los subgrupos de pacientes con enfermedad de Parkinson que no presentan demencia. Conclusión. La relación entre los factores causales de la enfermedad, así como la neuropatología, las variables individuales y la presencia de estos subgrupos requieren de una investigación sistemática y precisa de la sintomatología neuropsicológica que manifiestan los pacientes con enfermedad de Parkinson. [REV NEUROL 2000; 30: 788-96] [<http://www.revneurologia.com/3008/i080788.pdf>]

Palabras clave. Demencia. Enfermedad de Parkinson. Fisiopatología. Neuropsicología. Trastornos cognitivos.

CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS DA DOENÇA DE PARKINSON

Resumo. Introdução. As perturbações cognitivas formam parte da sintomatologia clínica da doença de Parkinson. Estas perturbações podem apresentar-se em grau variável: enquanto que em alguns doentes observa-se a presença de um quadro demencial, em outros apenas a presença de uma sintomatologia específica. Desenvolvimento. No presente artigo são abordados três dos aspectos mais controversos que actualmente predominam no estudo da neuropsicologia da doença de Parkinson. O primeiro relaciona-se com as bases fisiopatológicas e os neurotransmissores envolvidos. O segundo, com a distinção entre a demência do tipo subcortical e a doença do tipo Alzheimer, e o terceiro com as bases fisiopatológicas que subjazem ao perfil cognitivo dos grupos de doentes com doença de Parkinson que não apresentam demência. Conclusão. A relação entre os factores causais da doença, assim como a neuropatologia, as variáveis individuais e a presença destes subgrupos requerem uma investigação sistemática e precisa da sintomatologia neuropsicológica que manifiestam os doentes com doença de Parkinson. [REV NEUROL 2000; 30: 788-96] [<http://www.revneurologia.com/3008/i080788.pdf>]

Palavras chave. Demência. Doença de parkinson. Fisiopatologia. Neuropsicologia. Perturbações cognitivas.