

N

Neuropsicología de la Enfermedad de Parkinson

Ma. Victoria Perea & Valentina Ladera

Área de Psicobiología, Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología, Universidad de Salamanca. Salamanca, España.

Correspondencia: Dra. Ma. Victoria Perea Bartolomé. Facultad de Psicología. Avda. de la Merced 109-131, Universidad de Salamanca, 37005, Salamanca (España). Telf.: +34923294610, Fax: +34923294608. Correo electrónico: vperea@usal.es

Resumen

Las alteraciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson son muy variables, lo que podría reflejar las diferencias en la patofisiología subyacentes en esta enfermedad. Las manifestaciones clínicas del deterioro cognitivo varían desde déficits focales hasta la demencia. En este trabajo analizamos los principales déficit cognitivos y conductuales presentes en la enfermedad de Parkinson sin demencia y con demencia. Finalmente, presentamos los instrumentos de evaluación neuropsicológica más frecuentemente utilizados para determinar el perfil Cognitivo del paciente y delimitar las capacidades alteradas y preservadas.

Palabras claves: Demencia, deterioro cognitivo, enfermedad de Parkinson, funciones cognitivas, neuropsicología.

Neuropsychology of Parkinson Disease Summary

Cognitive disturbances in Parkinson's Disease are changeable and may reflect the differences in the underlying pathophysiology of the disorder. Clinical manifestations of cognitive impairment range from focal neurological deficits to dementia. In this piece of work, we analyze the main cognitive and behavioral impairments in Parkinson Disease with and without dementia. Finally, we present the neuropsychological assessment tools more frequently used to establish the patient cognitive profile and specify the altered and preserved capabilities.

Keywords: Dementia, cognitive impairment, Parkinson's disease, cognitive functions, neuropsychology.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una de las enfermedades neurodegenerativas más prevalente (1% de la población mayor de 60 años) y con gran impacto en las actividades de la vida diaria y la calidad de vida del paciente (Samii, Nutt, & Ransom, 2004). Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer (EA).

Es un proceso multisistémico caracterizado por la presencia de síntomas no motores (sensoriales, autonómicos, trastornos del sueño, alteraciones conductuales y cognitivas, entre otros) que acompañan o preceden al síntoma motor característico de la enfermedad; y por el depósito difuso de alfa-sinucleína (componente de los cuerpos de Lewy), que provoca la disfunción de diferentes sistemas de neurotransmisión (noradrenalina, serotonina y acetilcolina), a la vez que causa la muerte neuronal de diferentes estructuras corticales, subcorticales y del tronco encefálico (Rey, 2009).

Neuropatológicamente se caracteriza por la degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNpc) y otros núcleos del tronco encefálico con la presencia de inclusiones de alfa-sinucleína en las neuronas supervivientes. La pérdida celular afecta a neuronas dopaminérgicas y no-dopaminérgicas (Hartmann, Agid, & Schapira, 2009). La pérdida de neuronas dopaminérgicas en la SNpc es la responsable del déficit de dopamina en el núcleo estriado dorsal y anterior. Es esta vía la que colabora en el control de las funciones motoras y su trastorno da como resultado la aparición de la tríada clásica motora en la EP (acinesia/bradicinesia, rigidez y temblor). Otras vías

dopaminérgicas: mesolímbica (contribuye a las aparición de las alteraciones emocionales), mesocortical (alteraciones cognitivas) y mesopallidal (alteraciones motoras), también se ven afectadas por la degeneración neuronal, aunque de forma menos severa y con gran variabilidad entre unos pacientes y otros. Las vías no dopaminérgicas ascendentes que tienen su origen en el núcleo del rafe, el locus coeruleus y el núcleo basal de Meynert también degeneran en la EP, lo que da lugar a que los sistemas neuronales serotoninérgico, noradrenérgico, y colinérgico ascendente estén dañados, contribuyendo también a la aparición de síntomas depresivos y alteraciones cognitivas (Hartmann et al.).

En la literatura existe consenso a la hora de considerar a la EP como una enfermedad heterogénea a nivel del fenotipo clínico, patofisiología, genética e imágenes cerebrales (Foltynie Brayne, & Barker, 2002; Graham & Sagar, 1999; Lewis et al., 2005; Post, Speelman, de Haan, & Behalf of the CARPA-study group, 2008). La causa de la enfermedad se considera multifactorial e intervendrían factores genéticos, ambientales y el envejecimiento (Calne & Langston, 1983).

El diagnóstico clínico se basa en la detección de los signos de afectación motora, temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992). El deterioro cognitivo y la demencia es frecuente en la EP y se caracterizan por un amplio rango de déficits cognitivos. La co-ocurrencia de síntomas motores y cognitivos es atribuida al hecho de que las funciones motoras, ejecutivas y emocionales están controladas por circuitos frontoestriatales, todos ellos inervados dopaminérgicamente por la SNpc

degenerada en la EP (Alexander, Crutcher, & DeLong, 1990).

La función cognitiva en la EP puede deteriorarse con el tiempo y muchos pacientes pueden desarrollar finalmente demencia. Sin embargo, otros podrían presentar, a principios de la enfermedad, déficits cognitivos que no evolucionarían a demencia o lo harían a lo largo de un período de tiempo prolongado (Aarsland et al., 2001; Williams-Gray et al., 2009). Hay datos que indican que el riesgo de desarrollar demencia aumenta con la progresión de la enfermedad (Bosboom, Stoffers, & Wolters, 2004), se correlaciona con las etapas neuropatológicas (Braak, Rüb, Jansen Steur, Del Tredici, & de Vos, 2005) y con la presencia de deterioro cognitivo en fases iniciales de la enfermedad (Teipel et al., 2006).

En contraste con la demencia en la EP, que ha sido ampliamente estudiada, sigue habiendo importantes lagunas en cuanto al conocimiento del deterioro cognitivo en los pacientes con EP sin demencia, sobre todo en lo relacionado con la frecuencia y el perfil del deterioro cognitivo, el substrato neural, la evaluación y qué tipos de deterioro cognitivo en la EP representan la primera etapa de un proceso de evolución a demencia (Barone et al., 2011). La patofisiología del deterioro cognitivo en la EP es compleja e incluye múltiples sistemas de neurotransmisión, degeneración difusa y tal vez una combinación de cambios neuropatológicos de la EP y características típicas de la EA (Carbon & Marie, 2003; De Leonibus et al., 2009; Meyer et al., 2009).

La presentación de la/s alteración/es cognitiva/s es muy variable, lo que podría reflejar las diferencias en la patofisiología subyacentes en esta enfermedad (Foltnie,

Brayne, Robbins, & Barker, 2004; Williams-Gray et al., 2009).

Hay evidencias de que alteraciones cognitivas muy heterogéneas pueden estar presentes en el momento del diagnóstico en algunos pacientes. Las funciones superiores que suelen estar deterioradas son: funciones ejecutivas (planificación, toma de decisiones y formación de conceptos), memoria (evocación más que déficit de codificación), procesamiento visuoespacial, velocidad psicomotora, y atención (Bronnick, Alves, Aarsland, Tysnes, & Larsen, 2011; Cronin-Golomb & Braun, 1997; Dujardin, Degreef, Rogelet, Defebvre, & Destee, 1999; Lewis et al., 2003; Siegert, Weatherall, Taylor, & Abernethy, 2008; Weintraub, Moberg, Culbertson, Duda, & Stern, 2004). Mientras, el lenguaje es la función menos afectada (Muslimovic, Post, Speelman, & Schmand, 2005).

Estudios de neuroimagen señalan que los pacientes con deterioro cognitivo presentan atrofia fundamentalmente en la cabeza del núcleo caudado y alargamiento de la región posterior de los ventrículos laterales (Apostolova et al., 2010). La cabeza del núcleo caudado es parte del circuito prefrontal dorsolateral (Leh, Ptito, Chakravarty, & Strafella, 2007) y una disrupción en el mismo puede causar déficit cognitivos prefrontales y deterioro de la memoria. Se ha comprobado que lesiones del núcleo caudado pueden provocar un síndrome disejecutivo, alteraciones de la atención y deterioro de la memoria inmediata y remota (Mendez, Adams, & Lewandowski, 1989). La disfunción cognitiva temprana en la EP puede estar asociada con la dilatación ventricular (Dalaker et al., 2011).

Recientemente "The Movement Disorder Society Task Force" solicitó a un grupo de trabajo realizar una revisión de la literatura para determinar la frecuencia y características de deterioro cognitivo leve en la EP y su asociación con la demencia. Entre las principales conclusiones obtenidas destacan las siguientes: el deterioro cognitivo leve (DCL) en la EP es común (18,9%-38,2%); existe heterogeneidad dentro de los pacientes con DCL en el número y tipo de funciones cognitivas afectadas; el DCL es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia; y son necesarios criterios formales para el diagnóstico de DCL en la EP (Litvan et al., 2011).

· *Enfermedad de Parkinson sin demencia*

Las manifestaciones clínicas del deterioro cognitivo en la EP varían desde déficits focales hasta la demencia. Pueden observarse en, aproximadamente, el 93% de los pacientes y generalmente afecta a las funciones ejecutivas, memoria y habilidades visoespaciales (Dubois & Pillon, 1997).

Los datos disponibles sobre la frecuencia de deterioro cognitivo en la EP son muy variables: 18,9% (Aarsland, Bronnick, Larsen, Tysnes, & Alves, 2009), 21% (Caviness et al., 2007); 24% (Muslimovic, Post, Speelman y Schmand, 2005), 26% (Aarsland et al., 2010), 36% (Foltnie et al., 2004), 55% (Janvin, Aarsland, Larsen, & Hugdahl, 2003). Ello puede ser debido a la gran variedad de criterios utilizados para definir el deterioro cognitivo, poblaciones estudiadas y metodología seguida (tipo y número de test neuropsicológicos utilizados, etc.). Por ejemplo, unos autores han utilizado los criterios de Petersen de DCL; otros identifican el deterioro cognitivo si el paciente obtiene en pruebas

neuropsicológicas 1,5 desviaciones estándar por debajo de lo normal, al menos en una función cognitiva (Caviness et al.); otros 2 desviaciones estándar por debajo de la media de los sujetos sanos en una o más pruebas neuropsicológicas (Janvin et al.); o deterioro en la ejecución de al menos tres test cognitivos teniendo en cuenta los datos normativos (Muslimovic et al.).

El DCL es común en los pacientes con EP sin demencia. Su frecuencia aumenta con la edad y la duración de la enfermedad; y el deterioro de una sola función cognitiva (DCL no amnésico es más frecuente que el amnésico) es más común que el deterioro en varias funciones; el DCL es un factor de riesgo para desarrollar demencia (Litvan et al., 2011). A medida que avanza la enfermedad los déficits cognitivos presentan un perfil heterogéneo: unos pacientes presentan un perfil amnésico, otros disejecutivo y otros un perfil mixto (Lewis et al., 2005). Estudios prospectivos indican que los trastornos ejecutivos son los predictores más importantes del declive posterior (Janvin, Aarsland, & Larsen, 2005; Mahieux et al., 1998).

Mientras que los síntomas motores que caracterizan la EP han sido relacionados con la pérdida dopaminérgica de las neuronas de la sustancia negra, las causas de las alteraciones cognitivas son menos conocidas. Se ha sugerido que el deterioro cognitivo puede ser debido a la alteración en los circuitos neurales que conectan los ganglios basales y el córtex cerebral, incluyendo la corteza prefrontal (Carbon et al., 2004).

Los estudios con resonancia magnética (RM) sugieren que los déficits cognitivos específicos, como por ejemplo la memoria, pueden ser debidos a cambios estructurales en la corteza cerebral. Se ha encontrado

atrofia en el núcleo caudado (Brenneis et al., 2003), giros superiores frontal y temporal (Beyer, Janvin, Larsen, & Aarsland, 2007; Ramirez-Ruiz et al., 2007), cortex prefrontal, parahipocampo, hipocampo y cíngulo anterior (Summerfield et al., 2005) y áreas frontales e ínsula (Burton, McKeith, Burn, Williams, & O'Brien, 2004). Esta gran variabilidad puede ser debida a que las características clínicas neuropsicológicas en los EP es muy heterogénea.

Los estudios neuropsicológicos indican que en la EP sin demencia son frecuentes las alteraciones en atención, funciones ejecutivas, memoria, habilidades visoespaciales y velocidad del procesamiento de la información (Janvin et al., 2003; Muslimovic et al., 2005; Weintraub et al., 2004).

Los déficit atencionales y ejecutivos están relacionados con la alteración de circuitos neurales que comunican el caudado y el córtex prefrontal (secundario a la pérdida de proyecciones dopaminérgicas nigroestriatales) y con la pérdida directa de proyecciones dopaminérgicas ventrales tegmentales del tronco cerebral a áreas corticales (Carbon & Marie, 2003).

Las alteraciones en atención en EP sin demencia se observan en tareas complejas que requieren cambio y/o atención sostenida, muy relacionadas con el funcionamiento ejecutivo.

Los déficits ejecutivos en la EP sin demencia son similares, pero no idénticos, a los encontrados en pacientes con lesiones frontales. Se ha sugerido que estos déficits se asocian con el deterioro dopaminérgico nigroestriatal, lo que da como resultado un procesamiento anormal del circuito corteza-ganglios basales (Sawamoto et al., 2008).

El deterioro de las funciones ejecutivas constituye una característica básica en el perfil neuropsicológico de la EP (Pillon, Deweer, Agid, & Dubois, 1993), aunque no está claramente definido cuáles son los componentes más afectados, evidenciándose en la literatura resultados opuestos. Por ejemplo, algunos autores han descrito deterioro en fluencia verbal fonémica (Uekermann et al., 2004; Zgaljardic et al., 2006), mientras que otros no han encontrado diferencias significativas entre pacientes con EP y sujetos controles (Colman et al., 2009). Dalrymple-Alford, Kalders, Jones y Watson (1994) señalaron déficits en el control ejecutivo; Fournet, Moreaud, Roulin y Naegele (1996), por su parte, indican que este aspecto está conservado; y autores como Bialystok, Craik y Stefurak (2008) indican que la ejecución en tareas que requieren del control ejecutivo es superior en EP.

En una reciente revisión sistemática realizada por Kudlicka, Clare y Hindle (2011) se indican alteraciones en tareas que evalúan flexibilidad cognitiva (fluencia verbal), establecimiento de cambios (Trail-Making parte B; Prueba de Clasificación de tarjetas de Wisconsin-WCST), inhibición (Prueba de Stroop), atención selectiva/memoria de trabajo (span de dígitos hacia atrás) y formación de conceptos (WCST), señalando que no hay deterioro en todo el amplio espectro de las habilidades ejecutivas.

Los rendimientos mnésicos en la EP suelen mostrar un perfil heterogéneo que va desde una memoria normal a sujetos que presentan deterioro de evocación o sujetos con déficits en la codificación de la información (Weintraub et al., 2004).

Existe amplio consenso en la literatura de que no todos los componentes de la

memoria se ven comprometidos. Fundamentalmente se ven afectadas la memoria operativa también llamada memoria de trabajo, la memoria episódica y el aprendizaje procedimental. La capacidad para codificar, almacenar y consolidar nueva información suele estar preservada, pero presentan dificultad para evocar la información. Los EP sin demencia muestran déficits en el recuerdo libre, mientras que las tareas de reconocimiento suelen estar conservadas ya que no utilizan estrategias válidas para evocar la información, por lo que algunos autores lo consideran como un reflejo de la alteración ejecutiva relacionado con el trastorno del circuito nigro-estriado-tálamo-cortical que interconecta el estriado asociativo con el córtex dorsolateral prefrontal (Higginson et al., 2003).

En pacientes en fase leve o moderada, las alteraciones de la memoria pueden ser secundarias al deterioro de la atención y función ejecutiva (Pillon et al., 1994), aunque algunos autores señalan que los problemas mnésicos en la EP no pueden ser explicados por los déficits ejecutivos (Whittington, Podd, & Kan, 2000).

Los rendimientos en memoria inmediata y demorada mejoran con la utilización de claves semánticas (Pillon et al., 1993), lo que sugiere que los déficits de memoria en la EP pueden ser debidos a un problema de evocación (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk, & Kragh-Sorensen, 2003; Jacobs et al., 1995) en contraposición a los déficits de codificación observados en la demencia tipo Alzheimer.

Weintraub et al. (2004) han señalado que, aunque el deterioro de la memoria más común que presentan estos pacientes es de tipo frontal, existen otros pacientes que muestran deterioro en la evocación y reconocimiento, un perfil similar a lo

encontrado en la demencia tipo Alzheimer. Estos resultados sugieren que alteraciones a nivel del hipocampo, presentes en la EP (Junqué et al., 2005; Tam, Burton, McKeith, Burn, & O'Brien, 2005), pueden contribuir al deterioro de la memoria en estos pacientes.

El aprendizaje de una lista de palabras, memoria declarativa no contextual, puede estar deteriorado en fases precoces de la enfermedad (Aarsland et al., 2009; Martin, Wieler, Gee, & Camicioli, 2009). Higginson, Wheelock, Carroll y Sigvardt (2005), utilizando el "*The California Verbal Learning Test*", encontraron que los EP sin demencia muestran déficits en las tareas de recuerdo con claves y los rendimientos en el reconocimiento demorado era similar al recuerdo libre. Este deterioro de la memoria puede estar relacionado con las alteraciones en regiones del lóbulo temporal medial. Neuropatológicamente, los estudios indican que la corteza entorrinal y la formación hipocampal están significativamente dañadas en la EP y las lesiones en el cortex temporal anteriomedial están presentes en fases tempranas de la enfermedad (Braak et al., 2005).

El aprendizaje de secuencias motoras puede verse comprometido. Los hallazgos en este aspecto no son unánimes, algunos estudios muestran un deterioro severo (Jackson, Jackson, Harrison, Henderson, & Kennard, 1995; Stefanova, Kostic, Ziropadja, Markovic, & Ocic, 2000), otros un deterioro leve (Sommer, Grafman, Clark, & Hallett, 1999), o aprendizaje de secuencias motoras normal (Smith, Siegart, & McDowall, 2001).

Recientemente, Stephan, Meier, Zaugg y Kaelin-Lang (2011) han indicado que los rendimientos en aprendizaje de secuencias motoras dependen de la fase de la enfermedad; en general, pueden aprender

secuencias de una manera menos eficiente, pero conservan la capacidad para adquirir dos secuencias en una sucesión corta. La ejecución en tareas de aprendizaje que no requieren de aspectos visuomotores es similar a la de los sujetos controles.

Las alteraciones visuoespaciales/visuoperceptivas han sido descritas en la EP. Se han encontrado déficit en orientación de líneas (Janvin, Larsen, Aarsland, & Hugdahl, 2006; Muslimovic, Post, Speelman, & Schmand, 2007), reconocimiento facial (Pereira et al., 2009), memoria espacial (Pillon et al., 1996), rotación mental (Lee, Harris, & Calvert, 1998), construcción de bloques y copia de figuras (Goldman, Baty, Buckles, Sahrman, & Morris, 1998). El deterioro es más severo en EP con demencia que en pacientes con EA con igual grado de severidad de la demencia (Mosimann et al., 2004). El deterioro visuoespacial puede ser atribuido a cambios estructurales en las sustancia gris neocortical frontal y temporo-parietal (Pereira et al.) y podrían explicarse por la disfunción de los circuitos córtico-estriatales que implican tanto al córtex prefrontal como al córtex parietal posterior (Cronin-Golomb & Braun, 1997).

Se ha sugerido que los problemas en el lenguaje en la EP están relacionados con el trastorno ejecutivo. Se ha comprobado que en el procesamiento y la comprensión de frases largas y complejas los pacientes con EP son más lentos y menos precisos que los sujetos normales (Grossman et al, 1992; Lieberman, Friedman, & Feldman, 1990), presentan déficit de inflexión verbal (Longworth et al., 2005), dificultades en la generación de verbos (Crescentini, Mondolo, Biasutti, & Shallice, 2008), trastornos en el *priming* semántico (Castner et al, 2007), y dificultad para comprender

los significados metafóricos (Monetta & Pell, 2007).

Las alteraciones del habla, como disartría, hipofonía y carencia de expresión emocional son frecuentes. La escritura suele ser de tamaño pequeño, micrografía, causada fundamentalmente por la bradicinesia (Contreras-Vidal, Teulings, & Stelmach 1995).

En fases avanzadas de la enfermedad suele aparecer una reducción del lenguaje espontáneo como consecuencia de la afectación frontal (Trail et al., 2005).

Las alteraciones conductuales y emocionales son frecuentes y causan gran impacto sobre la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores. Depresión, apatía, ansiedad, irritabilidad, alucinaciones, delirios y trastornos en el control de impulsos (TCI) pueden aparecer en el transcurso de la enfermedad.

La depresión es frecuente en la EP, con una prevalencia que varía dependiendo de la población de estudio, 40-50% (Zesiewicz & Hauser, 2002) y del 5-20% (Schrag, Jahanshahi, & Quinn, 2001). En general, se caracteriza por pérdida de intereses, estado de ánimo deprimido, anhedonia, desesperanza, pesimismo, sentimiento de inutilidad, pérdida de peso, insomnio e hipersomnía. Síntomas como la hipomimia, bradifrenia, alteraciones de la libido y del sueño son síntomas comunes de la EP sin depresión coexistente.

Aunque las alucinaciones visuales son las más habituales, cuya prevalencia se estima entre un 6-60% (Williams & Lees, 2005), también pueden aparecer alucinaciones auditivas, olfativa y/o táctiles.

Entre los TCI descritos en la EP están, la ludopatía con una prevalencia del 1,7% (Voon et al., 2006); en un 3,5%, conducta

sexual compulsiva (Weintraub et al., 2010); conductas alimenticias compulsivas en un 8% de los pacientes (Zahodne et al., 2011); y compras compulsivas en un 7.2% (Antonini & Cilia, 2009).

· *Enfermedad de Parkinson con demencia (EP-D)*

Los datos de prevalencia de demencia en la EP son muy variables: 40% (Cummings, 1986); 18% (Tison et al., 1995); 28% (Aarsland, Tandberg, Larsen, & Cummings, 1996); 37% (Marder, Tang, Cote, Stern, & Mayeux, 1995) y 44% (Hobson & Meara, 1999). En una revisión sistemática llevada a cabo por Aarsland, Zaccai y Brayne (2005) encontraron que la prevalencia de demencia en la EP se sitúa en un rango del 24% al 31% y es más común en las últimas etapas de la enfermedad. Stoessl, Wayne, McKeown y Sossi (2011) señalan que por lo menos un 20-30% de los pacientes con EP tienen demencia y en última instancia afecta a casi todos los pacientes a largo plazo. En estadios finales de la enfermedad, entre un 15%-44% de los pacientes con EP presentan demencia (Aarsland et al., 2001; Huges, Daniel, Blankson, & Lees, 1993). Estas diferencias pueden ser debidas en gran parte a diferencias metodológicas, a la falta de consenso sobre los criterios clínicos empleados en la definición de demencia, test empleados para valorar el deterioro cognitivo y situación clínica de los pacientes en el momento de la evaluación, entre otras.

La patología subyacente al deterioro cognitivo en la EP no se conoce completamente. Los estudios histopatológicos que investigan la demencia en la EP han encontrado patología en el tronco encefálico (Baloyannis, Costa, & Baloyannis, 2006), cuerpos de Lewy límbicos y corticales (Aarsland, Perry,

Brown, Larsen, & Ballard, 2005) y alteraciones coincidentes con la EA (de Vos, Jansen, Stam, Ravid, & Swaab, 1995) como posible explicación. Los estudios de neuroimagen sugieren pérdida de neurotransmisores, especialmente acetilcolina (Hilker et al., 2005) y atrofia cerebral (Beyer et al., 2007; Burton et al., 2004) como sustrato patológico de la demencia en la EP.

Las alteraciones cognitivas en EP-D, por lo general, constituyen el prototipo de una demencia subcortical (Cummings, 1986), caracterizada por un progresivo síndrome disejecutivo, déficit de atención, memoria y capacidades visuoespaciales. Las alteraciones en el estado de ánimo y ansiedad son frecuentes (Emre, 2003); los síntomas depresivos se presentan en aproximadamente la mitad de los pacientes (McDonald, Richard, & DeLong, 2003). El trastorno cognitivo es similar cualitativamente al de los pacientes con EP sin demencia (Kulisevsky, 2000), pero es mucho más grave en los EP-D (Emre).

Los datos existentes sobre los potenciales factores de riesgos para desarrollar demencia en estos pacientes, son inconsistentes. Entre estos factores se encuentran: severo parkinsonismo, síntomas no dopaminérgicos, edad avanzada y deterioro cognitivo leve de base. Otros factores que se han señalado son la inestabilidad postural y trastornos de la marcha, y la presencia de alucinaciones visuales. La contribución de factores genéticos en el desarrollo de demencia no está bien establecida (Aarsland & Kurz, 2010).

Los pacientes con DCL tienen mayor riesgo de desarrollar demencia a lo largo del tiempo que los pacientes cognitivamente normales (Janvin et al., 2006). El estudio

CamPaIGN señala que los pacientes con déficits de funciones posteriores corticales, tales como fluencia semántica y habilidades visuoespaciales, tienen mayor riesgo de sufrir demencia que los que presentan deterioro en las funciones ejecutivas (Williams-Gray et al., 2009). Los estudios con neuroimagen cerebral apoyan estos hallazgos y sugieren que los déficits cognitivos en etapas tempranas de la enfermedad, especialmente los relacionados con alteraciones corticales posteriores, representan la primera fase de una demencia (Beyer et al., 2007; Huang et al., 2008).

Las alteraciones en tareas neuropsicológicas sugerentes de disfunción neocortical son indicativas de la transición de EP sin demencia a EP-D (Stern, Marder, Tang, & Mayeux, 1993), con alteraciones más severas y frecuentes en la copia de dibujos, denominación por confrontación y fluencia verbal semántica (Galvin, Pollack, & Morris, 2006; Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2007).

Las alucinaciones visuales, frecuentes en la EP, son otro factor de riesgo para desarrollar demencia. Aarsland y colaboradores (2004) encontraron que las alucinaciones visuales están asociadas con una mayor tasa de deterioro cognitivo y con un alto riesgo de desarrollar demencia. Esta asociación ha sido relacionada con la patología de los cuerpos de Lewy en el lóbulo temporal, particularmente en la amígdala (Harding, Broe, & Halliday, 2002) y con los déficits colinérgicos (Perry, Kerwin, Perry, Blessed, & Fairbairn, 1990).

La apatía, síntoma característico de la EP, también se ha asociado con el desarrollo de demencia (Pedersen, Alves, Aarsland, & Larsen, 2009).

Los criterios habitualmente utilizados para el diagnóstico de demencia en la EP han sido los del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* ([DSM], American Psychiatric Association, 1994). Estos criterios señalan la existencia de un deterioro de la memoria, por lo que quedan excluidas, al menos en fases iniciales, las demencias en las que la pérdida de memoria no constituye una manifestación precoz, como es el caso de la EP, y donde estos déficits no son tan prominentes como en la EA, mientras que la función ejecutiva y la atención están mucho más deterioradas; por lo que muchos casos de EP-D no son diagnosticados (Bronnick, Emre, Lane, Tekin, & Aarsland, 2007).

En la actualidad contamos con criterios de consenso (Emre et al., 2007) y el diagnóstico de EP-D requiere de: - diagnóstico de EP de acuerdo con los criterios propuestos por "The Queen's Square Brain Bank (QSBB)"; - síndrome demencial caracterizado por un declive en relación al nivel premórbido de al menos dos áreas cognitivas, con repercusión en la actividades de la vida diaria (profesionales, sociales o cuidado personal). El perfil típico del deterioro cognitivo incluye deterioro en al menos dos de cuatro funciones cognitivas: atención (fluctuante), función ejecutiva, deterioro visuoespacial y evocación libre, la cual generalmente mejora con la utilización de claves. La presencia de al menos un síntoma conductual (apatía, alucinaciones visuales, delirios, depresión o ansiedad, somnolencia diurna excesiva) apoya el diagnóstico de la EP-D, pero la falta de síntomas conductuales no excluye el diagnóstico.

En la Tabla 1 se presentan las características de la demencia asociadas a la EP y propuestas por el grupo de trabajo

"The Movement Disorder Society" (Emre et al., 2007).

• *Instrumentos de evaluación neuropsicológica en Parkinson*

Como hemos mencionado anteriormente los déficits cognitivos que pueden aparecer en la EP son muy variados y el perfil clínico no es homogéneo, por ello no podemos hablar de alteraciones neuropsicológicas de forma general e inespecíficas, siendo necesario realizar una evaluación neuropsicológica con la finalidad de determinar la situación cognitiva del paciente y delimitar las capacidades alteradas y las preservadas.

Las técnicas de evaluación neuropsicológica están reconocidas y aceptadas como procedimientos

neurodiagnósticos y es la forma más sensible que existe de evaluar la función cerebral humana y las capacidades cognitivas (Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, 1996).

Instrumentos de rastreo cognitivo, como por ejemplo, *Mini-Mental State Examination* (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), *The Addenbrooke's Cognitive Examination* (Mathuranath, Nestor, Berrios, Rakowicz, & Hodges, 2000) o *Seven Minute Screen* (Solomon et al., 1998), son utilizados en la EP, aunque han sido diseñados para detectar alteraciones cognitivas de características corticales (Lezak, Howieson, & Loring, 2004; Mathuranath et al.; Solomon et al.), diferentes del perfil neuropsicológico típico de la EP.

Tabla 1.

Características de la demencia asociada a la EP (Emre et al., 2007).

I. Características principales:

1. Diagnóstico de EP según los criterios "Queen Square Brain Bank"
2. Un síndrome demencial de comienzo insidioso y progresión lenta, desarrollado en el contexto de una EP establecida y diagnosticada por historia, clínica y examen mental que se caracteriza por:
 - Deterioro en más de una función cognitiva
 - Representa un declive en relación al nivel premórbido
 - Déficits suficientemente grave como para interferir en la actividades de la vida diaria (profesional, laboral o personal), independientemente de la discapacidad atribuible a los síntomas motores o autonómicos

II. Características clínicas asociadas:

1. Cognitivas:

- Atención: Afectada. Deterioro del nivel atencional y atención focalizada, pobre ejecución en tareas atencionales; ejecución muy fluctuante durante el día y de día a día.
 - Funciones ejecutivas: Afectada. Deterioro en tareas que requieren iniciación, planificación, formación de conceptos, búsqueda de estrategias y cambio.
 - Habilidades visuoespaciales: Afectada. Deterioro en tareas que requieren orientación visuoespacial, percepción o construcción.
 - Memoria: Afectada. Deterioro en la evocación libre de eventos recientes o en tareas que requieren de aprendizaje de nuevo material, la memoria mejora con la utilización de claves, el reconocimiento es habitualmente mejor que la libre evocación.
 - Lenguaje: Las funciones básicas en gran parte conservadas. La dificultad para encontrar palabras y deterioro en la comprensión de frases complejas puede estar presente.
-

2. Conductuales:

- Apatía: espontaneidad reducida, pérdida de la motivación, interés y conductas que requieren esfuerzo.
- Cambios en la personalidad y el humor con síntomas depresivos y de ansiedad.
- Alucinaciones; en su mayoría visuales, por lo general complejas de personas, animales u objetos.
- Delirios; generalmente paranoides, como infidelidad, ideas delirantes.
- Somnolencia diurna excesiva

III. Características que no excluyen la EP-D, pero el diagnóstico incierto:

- Co-existencia de cualquier otra anomalía que pueda por sí misma causar deterioro cognitivo, pero no es la causa de la demencia, por ejemplo, presencia de enfermedad vascular relevante en imágenes.
- El intervalo de tiempo entre el desarrollo de los síntomas motores y cognitivos es desconocido.

IV. Características que sugieren otras condiciones o enfermedades como causa del deterioro mental, que, cuando están presentes hacen que sea imposible de diagnosticar de forma fiable EP-D:

- Síntomas cognitivos y conductuales que aparecen exclusivamente en el contexto de otras condiciones tales como:
 - Confusión aguda debida a: alteraciones o enfermedades sistémicas; intoxicación por drogas.
 - Depresión mayor según criterios DSM IV.
 - Características compatibles con "demencia vascular probable" según los criterios de NINDS-AIREN.
-

"The Mattis Dementia Rating Scale (DRS)" es una escala de funcionamiento cognitivo global que valora déficits fronto-subcorticales en pacientes con enfermedades neurodegenerativas (Mattis, 1988; Monsch et al., 1995). La DRS-2 presenta una buena validez para detectar DCL en la EP (Villeneuve et al., 2011).

"The Cambridge Cognitive Assessment (CAMCOG)" es una escala válida y fiable para la evaluación cognitiva y el cribado de demencia en la población de adultos mayores (Roth, Huppert, Mountjoy, & Tym, 1988). Muestra una adecuado diagnóstico de la demencia en la EP, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 94% (Athey, Porter, & Walker, 2005; Hobson & Meara, 1999).

"The Frontal Assessment Battery (FAB)" es una prueba breve para evaluar funciones del lóbulo frontal. Ha sido validada en sujetos normales, EP, atrofia sistémica múltiple, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal y parálisis supranuclear progresiva (Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000).

"The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)", prueba de tamizaje para el deterioro cognitivo leve (DCL) (Nasreddine et al., 2005), ha sido estudiada por Gill, Freshman, Blender y Ravina (2008), quienes indican que es fiable y válida para la detección de las disfunciones cognitivas en la EP (coeficiente de correlación test-retest 0,79 y entre evaluadores 0,81), aunque serían necesarios más estudios

para determinar con mayor precisión su utilidad en esta población neurológica.

"*The Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status*" ([RBANS], Randolph, Tierney, Mohr, & Chase, 1998) ha sido utilizada en la EP (Beatty et al., 2003). Sin embargo, se ha sugerido que no proporciona una medida válida para estudiar la situación cognitiva de pacientes con Parkinson en fases iniciales de la enfermedad (Yang, Garrett-Mayer, Schneider, Gollompy, & Tilley, 2009).

Existen instrumentos de medida que han sido diseñados específicamente para la EP. "*The Mini-Mental Parkinson*" es un test de cribado diseñado a partir del MMSE (Mahieux et al., 1995).

"*The Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment Instrument (PANDA)*" (Kalbe et al., 2008) es una prueba breve diseñada para evaluar las funciones cognitivas generalmente afectadas en la EP. Incorpora además una selección de síntomas depresivos, trastorno neuroconductual frecuente en esta población. Según sus creadores es una herramienta adecuada para detectar la disfunción cognitiva y la demencia en pacientes con EP en la práctica clínica y para los médicos generales.

"*The Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS)*" evalúa los déficits cognitivos asociados a la EP (Pagonabarraga et al., 2008). Incluye ítems que valoran alteraciones fronto-subcorticales e ítems para alteraciones corticales. Es una batería específica, fiable y válida para el diagnóstico de demencia asociada a la EP y detecta déficit sutiles fronto-subcorticales.

Para una revisión de las escalas de evaluación en la EP consultar Kulisevsky y Pagonabarraga (2009).

Los cambios neuroconductuales en EP han sido estudiados con variados instrumentos de medida: "*The Tridimensional Personality Questionnaire*" (Jacobs, Heberlein, Vieregge, & Vieregge, 2001; Menza, Golbe, Cody, & Forman 1993), "*The Californian Psychological Inventory*" (Eatough, Kempster, Stern, & Lees 1990), "*The Eysenck Personality Questionnaire*" (Eatough et al., 1990), "*The Minnesota Multiphasic Personality Questionnaire*" (Jimenez-Jimenez et al., 1992), "*Freiburg's Personality Inventory*" (Heberlein, Ludin, Scholz, & Vieregge, 1998), "*NEO Personality Inventory*" (Glosser et al., 1995), "*The Neuropsychology Behavior and Affect Profile*" (Mathias, 2003), "*Apathy Evaluation Scale*" (Kirsch-Darrow, Fernandez, Marsiske, Okun, & Bowers, 2006).

Referencias

Aarsland, D., & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathology*, 20(3), 633-639.

Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., & Kragh-Sorensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, 60(3), 387-392.

Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Perry, R., Wentzel-Larsen, T., Lolk, A., & Kragh-Sørensen, P. (2004). The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 61, 1906-1911.

Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A., Nielsen, H., & Kragh-Sorensen, P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's

disease: A community- based, prospective study. *Neurology*, 56, 730-736.

Aarsland, D., Bronnick, K., Larsen, J.P., Tysnes, O.B., & Alves, G. (2009) Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*, 72, 1121-1126.

Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., et al. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75, 1062-1069.

Aarsland, D., Perry, R., Brown, A., Larsen, J. P., & Ballard, C. (2005). Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, communitybased study. *Annals of Neurology*, 58, 773-776.

Aarsland, D., Tandberg, E., Larsen, J. P., & Cummings, J. L. (1996). Frequency of dementia in Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 53, 538-542.

Aarsland, D., Zaccai, J., & Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 20(10), 1255-1263.

Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Progress in Brain Research*, 85, 119-146.

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.

Antonini, A., & Cilia, R. (2009). Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease: Incidence, neurobiological basis, management and prevention. *Drug Safety*, 32, 475-488.

Apostolova, L. G., Beyer, M., Green, A. E., Hwang, K. S., Morra, J. H., Chou, Y. Y., et al. (2010). Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Movement Disorders*, 25(6), 687-695.

Athey, R. J., Porter, R. W., & Walker, R. W. (2005). Cognitive assessment of a representative community population with Parkinson's disease (PD) using the Cambridge Cognitive Assessment-Revised (CAMCOG-R). *Age Ageing*, 34, 268-273.

Baloyannis, S. J., Costa, V., & Baloyannis, I. S. (2006). Morphological alterations of the synapses in the locus coeruleus in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 248, 35-41.

Barone, P., Aarsland, D., Burn, D., Emre, M., Kulisevsky, J., & Weintraub, D. (2011). Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(14), 2483-2495.

Beatty, W. W., Ryder, K. A., Gontkovsky, S. T., Scott, J. G., McSwan, K. L., & Bharucha, K. J. (2003). Analyzing the subcortical dementia syndrome of Parkinson's disease using the RBANS. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18(5), 509-520.

Beyer, M. K., Janvin, C. C., Larsen, J. P., & Aarsland, D. (2007). A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry.

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 78, 254-259.

Bialystok, E., Craik, F. I. M., & Stefurak, T. (2008). Planning and task management in Parkinson's disease: Differential emphasis in dual-task performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14, 257-265.

Bosboom, J. L. W., Stoffers, D., & Wolters, E. C. (2004). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 111, 1303-1315.

Braak, H., Rüb, U., Jansen Steur, E. N., Del Tredici, K., & de Vos, R. A. (2005). Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology*, 64, 1404-1410.

Brenneis, C., Seppi, K., Schocke, M. F., Müller, J., Luginger, E., Bösch, S., et al. (2003). Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Movement Disorders*, 18, 1132-1138.

Bronnick, K., Alves, G., Aarsland, D., Tysnes, O. B., & Larsen, J. P. (2011). Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*, 25, 114-124.

Bronnick, K., Emre, M., Lane, R., Tekin, S., & Aarsland, D. (2007). Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology and Neurosurgery and Psychiatry*, 78, 1064-1068.

Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D., & O'Brien, J. T. (2004). Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: A comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, 127(Part 4), 791-800.

Calne, D.B., & Langston, J.W. (1983). Aetiology of Parkinson's disease. *Lancet*, 2, 1457-1459.

Carbon, M., & Marie, R. M. (2003). Functional imaging of cognition in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, 16, 475-480.

Carbon, M., Ma, Y., Barnes, A., Dhawan, V., Chaly, T., Ghilardi, M. F., & Eidelberg, D. (2004). Caudate nucleus: influence of dopaminergic input on sequence learning and brain activation in Parkinsonism. *Neuroimage*, 2, 1497-1507.

Castner, J. E., Chenery, H. J., Copland, D. A., Coyne, T. J., Sinclair, F., & Silburn, P. A. (2007). Semantic and affective priming as a function of stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain*, 130, 1395-1407.

Caviness, J. N., Driver-Dunckley, E., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Hentz, J. G., Noble, B., et al. (2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22, 1272-1277.

Colman, K. S. F., Koerts, J., van Beilen, M., Leenders, K. L., Post, W. J., & Bastiaanse, R. (2009). The impact of executive functions on verb production in patients with Parkinson's disease. *Cortex*, 45, 930-942.

- Contreras-Vidal, J. L., Teulings, H. L., & Stelmach, G. E. (1995). Micrographia in Parkinson's disease. *NeuroReport*, 6(15), 2089-2092.
- Crescentini, C., Mondolo, F., Biasutti, E., & Shallice, T. (2008). Supervisory and routine processes in noun and verb generation in nondemented patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 46, 434-447.
- Cronin-Golomb, A., & Braun, A. E. (1997). Visuospatial dysfunction and problem solving in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 11, 44-52.
- Cummings, J. L. (1986). Subcortical dementia. *Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology. British Journal of Psychiatry*, 149, 682-697.
- Dalaker, T. O., Zivadinov, R., Ramasamy, D. P., Beyer, M. K., Alves, G., Bronnick, K. S., et al. (2011). Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(2), 297-301.
- Dalrymple-Alford, J. C., Kalders, A. S., Jones, R. D., & Watson, R. W. (1994). A central executive deficit in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 360-367.
- de Leonibus, E., Manago, F., Giordani, F., Petrosino, F., Lopez, S., Oliverio, A., Amalric, M., & Mele, A. (2009). Metabotropic glutamate receptors 5 blockade reverses spatial memory deficits in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*, 34, 729-738.
- de Vos, R. A., Jansen, E. N., Stam, F. C., Ravid, R., & Swaab, D. F. (1995). Lewy body disease: Clinico-pathological correlations in 18 consecutive cases of Parkinson's disease with and without dementia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 97, 13-22.
- Dubois, B., & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 244, 2-8.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55, 1621-1626.
- Dujardin, K., Degreef, J. F., Rogelet, P., Defebvre, L., & Destee, A. (1999). Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 246, 783-788.
- Eatough, V. M., Kempster, P. A., Stern, G. M., & Lees, A. J. (1990). Premorbid personality and idiopathic Parkinson's disease. En M. B. Streifler, A. D. Korczyn, E. Melamed, & M. B. H. Youdim (Eds.), *Advances in neurology: Parkinson's disease: Anatomy, pathology, and therapy* (Vol. 53, pp. 335-337). New York: Raven.
- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 2, 229-237.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y. et al. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689-1707.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). A practical for grading the cognitive state of patients for the Clinician.

Journal of Psychiatric Research, 12, 189-198.

Foltnie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127, 550-560.

Foltnie, T., Brayne, C., & Barker, R. A. (2002). The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 249, 138-145.

Fournet, N., Moreaud, O., Roulin, J. L., & Naegele, B. (1996). Working memory in medicated patients with Parkinson's disease: The central executive seems to work. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 60, 313-317.

Galvin, J. E., Pollack, J., & Morris, J. C. (2006). Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology*, 67, 1605-1611.

Gill, D. J., Freshman, A., Blender, J. A., & Ravina, B. (2008). The Montreal Cognitive Assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(7), 1043-1046.

Glosser, G., Clark, C., Freundlich, B., Kliner-Krenzel, L., Flaherty, P., & Stern, M. (1995). A controlled investigation of current and premorbid personality: Characteristics of Parkinson's disease patients. *Movement Disorders*, 10(2), 201-206.

Goldman, W. P., Baty, J. D., Buckles, V. D., Sahrman, S., & Morris, J. C. (1998). Cognitive and motor functioning in Parkinson disease: Subjects with and

without questionable dementia. *Archives of Neurology*, 55, 674-680.

Graham, J. M., & Sagar, H. J. (1999). A data-driven approach to the study of heterogeneity in idiopathic Parkinson's disease: Identification of three distinct subtypes. *Movement Disorders*, 14, 10-20.

Grossman, M., Carvell, S., Stern, M. B., Gollomp, S., & Hurtig, H. I. (1992). Sentence comprehension in Parkinson's disease: The role of attention and memory. *Brain and Language*, 42, 347-384.

Harding, A. J., Broe, G. A., & Halliday, G. M. (2002). Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain*, 125, 391-403.

Hartmann, A., Agid, Y., & Schapira, A. (2009). What is Parkinson's disease? From pathophysiology to symptoms. En A. Schapira, A. Hartmann, & Y. Agid (Eds.), *Parkinsonian disorders in clinical practice* (pp.1-39). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.

Heberlein, I., Ludin, H.-P., Scholz, J., & Vieregge, P. (1998). Personality, depression, and premorbid lifestyle in twin pairs discordant for Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 64, 262-266.

Higginson, C. I., King, D. S., Levine, D., Wheelock, V. L., Khamphay, N. O., & Sigvardt, K. A. (2003). The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 52(3), 343-352.

Higginson, C. I., Wheelock, V. L., Carroll, K. E., & Sigvardt, K. A. (2005). Recognition memory in Parkinson's disease with and

without dementia: Evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(4), 516-528.

Hilker, R., Thomas, A. V., Klein, J. C., Weisenbach, S., Kalbe, E., Burghaus, L., et al. (2005). Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*, 65, 1716-1722.

Hobson, P., & Meara, J. (1999). The detection of dementia and cognitive impairment in a community population of elderly people with Parkinson's disease by use of the CAMCOG neuropsychological test. *Age Ageing*, 28, 39-43.

Huang, C., Mattis, P., Perrine, K., Brown, N., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2008). Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 70, 1470-1477.

Huges, A. J., Daniel, S. E., Blankson, S., & Lees, A. J. (1993). A clinicopathological study of 100 cases in Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 50, 140-148.

Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 55, 181-184.

Jackson, G. M., Jackson, S. R., Harrison, J., Henderson, L., & Kennard, C. (1995). Serial reaction time learning and Parkinson's disease: Evidence for a procedural learning deficit. *Neuropsychologia*, 33, 577-593.

Jacobs, D. M., Marder, K., Cote, L. J., Sano, M., Stern, Y., & Mayeux, R. (1995). Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 45(9), 1691-1696.

Jacobs, H., Heberlein, I., Vieregge, A., & Vieregge, P. (2001). Personality traits in young patients with Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 103, 82-87.

Janvin, C. C., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2005). Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: A community-based, 4-year longitudinal study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 18, 149-154.

Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Progression to dementia. *Movement Disorders*, 21, 1343-1349.

Janvin, C., Aarsland, D., Larsen, J. P., & Hugdahl, K. (2003). Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders*, 15, 126-131.

Jimenez-Jimenez, F. J., Santos, J., Zancada, F., Molina, J. A., Irastorza, J., Fernandez-Ballesteros, A., et al. (1992). "Premorbid" personality of patients with Parkinson's disease. *Acta Neurologica*, 47, 208-214.

Junqué, C., Ramirez-Ruiz, B., Tolosa, E., Summerfield, C., Marti, M. J., Pastor, P., Gomez-Anson, B., & Mercader, J. M. (2005). Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorders*, 20(5), 540-544.

- Kalbe, E., Calabrese, P., Kohna, N., Hilker, R., Riedel, O., Wittchen, H. U., et al. (2008). Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism and Related Disorders*, *14*, 93-101.
- Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H. F., Marsiske, M., Okun, M. S., & Bowers, D. (2006). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, *67*(1), 33-38.
- Kudlicka, A., Clare, L., & Hindle, J. V. (2011). Executive Functions in Parkinson's Disease: Systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, *26*(13), 2305-2315.
- Kulisevsky, J. (2000). Role of dopamine in learning and memory: Implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging*, *16*, 365-379.
- Kulisevsky, J., & Pagonabarraga, J. (2009). Cognitive impairment in Parkinson's disease: Tools for diagnosis and assessment. *Movement Disorders*, *24*(8), 1103-1110.
- Lee, A. C., Harris, J. P., & Calvert, J. E. (1998). Impairments of mental rotation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *36*, 109-114.
- Leh, S. E., Ptito, A., Chakravarty, M. M., & Strafella, A. P. (2007). Fronto-striatal connections in the human brain: A probabilistic diffusion tractography study. *Neuroscience Letters*, *419*, 113-118.
- Lewis, S. J., Cools, R., Robbins, T. W., Dove, A., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003). Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *41*, 645-654.
- Lewis, S. J., Foltynie, T., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., Owen, A. M., & Barker, R. A. (2005). Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *76*, 343-348.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4a. ed.) New York: Oxford University Press
- Lieberman, P., Friedman, J., & Feldman, L. S. (1990). Syntax comprehension in Parkinson's disease. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *178*, 360-366.
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., et al. (2011). MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Movement Disorders*, *26*(10), 1814-1824.
- Longworth, C. E., Keenan S. E., Barker R. A., Wilson, W. D., & Tyler, L. K. (2005). The basal ganglia and rule-governed language use: Evidence from vascular and degenerative conditions. *Brain*, *128*, 584-596.
- Mahieux, F., Fenelon, G., Flahault, A., Manificier, M. J., Michelet, D., & Boller, F. (1998). Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *64*, 178-183.
- Mahieux, F., Michelet, D., Manificier, M. J., Boller, F., Fermanian, J., & Guillard, A.

- (1995). Mini-Mental Parkinson: First validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's disease. *Behavioural Neurology*, 8(1), 15-22.
- Marder, K., Tang, M. X., Cote, L., Stern, Y., & Mayeux, R. (1995). The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 52, 695-701.
- Martin, W.R.W., Wieler, M., Gee, M., Camicioli, R. (2009). Temporal lobe changes in early, untreated Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24 (13), 1949-1954.
- Mathias, J. L. (2003). Neurobehavioral functioning of persons with Parkinson's disease. *Applied Neuropsychology*, 10(2), 57-68.
- Mathuranath, P. S., Nestor, P. J., Berrios, G. E., Rakowicz, W., & Hodges, J. R. (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease a frontotemporal dementia. *Neurology*, 55, 1613-1620.
- Mattis, S. (1988). *Dementia rating scale: Professional manual*. Florida: Odessa.
- McDonald, W. M., Richard, I. H., & DeLong, M. R. (2003). Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biological Psychiatry*, 54, 363-375.
- Mendez, M. F., Adams, N. L., & Lewandowski, K. S. (1989). Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. *Neurology*, 39, 349-354.
- Menza, M. A., Golbe, L. I., Cody, R. A., & Forman, N. E. (1993). Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. *Neurology*, 43, 505-508.
- Meyer, P.M., Strecker, K., Kendziorra, K., Becker, G., Hesse, S., Woelpl, D., et al. (2009). Reduced alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in Parkinson disease. *Archives of General Psychiatry*, 66, 866-877.
- Monetta, L., & Pell, M. D. (2007). Effects of verbal working memory deficits on metaphor comprehension in patients with Parkinson's disease. *Brain and Language*, 101, 80-89.
- Monsch, A. U., Bondi, M. W., Salmon, D. P., Butters, N., Thal, L. J., Hansen, L. A., et al. (1995). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in detecting Dementia of the Alzheimer type. A double cross-validation and application to a community-dwelling sample. *Archives of Neurology*, 52, 899-904.
- Mosimann, U. P., Mather, G., Wesnes, K. A., O'Brien, J. T., Burn, D. J., & McKeith, I. G. (2004). Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 63(11), 2091-2096.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65, 1239-1245.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J.D., & Schmand, B. (2007). Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain*, 130(Pt 11), 2887-2897.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., et al. (2005). The Montreal Cognitive

Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.

Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., & Gironell, A. (2008). Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale: A new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(7), 998-1005.

Pedersen, K. F., Alves, G., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2009). Occurrence and risk factors for apathy in Parkinson disease: a 4-year prospective longitudinal study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 80, 1279-1282.

Pereira, J. B., Junqué, C., Martí, M. J., Ramirez-Ruiz, B., Bargalló, N., & Tolosa, E. (2009). Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(8), 1193-1199.

Perry, E. K., Kerwin, J., Perry, R. H., Blessed, G., & Fairbairn, A. F. (1990). Visual hallucinations and the cholinergic system in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 53, 88.

Pillon, B., Deweer, B., Agid, Y., & Dubois, B. (1993). Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology*, 50(4), 374-379.

Pillon, B., Deweer, B., Michon, A., Malapani, C., Agid, Y., & Dubois, B. (1994). Are explicit memory disorders of progressive supranuclear palsy related to damage to striatofrontal circuits? Comparison with

Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neurology*, 44, 1264-1270.

Pillon, B., Ertle, S., Deweer, B., Sarazin, M., Agid, Y., & Dubois, B. (1996). Memory for spatial location is affected in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 34, 77-85.

Post, B., Speelman, J. D., de Haan, R. J., & Behalf of the CARPA-study group. (2008). Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 255, 716-722.

Ramirez-Ruiz, B., Martí, M. J., Tolosa, E., Giménez, M., Bargalló, N., Valldeoriola, F., & Junqué, C. (2007). Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *European Journal of Neurology*, 14, 750-756.

Randolph, C., Tierney, M. C., Mohr, E., & Chase, T. N. (1998). The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): Preliminary clinical validity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 310-319.

Rey, A. (2009). *Enfermedad de Parkinson y otros Parkinsonismos. Neurología caso a caso*. Madrid: Médica Panamericana.

Roth, M., Huppert, F. A., Mountjoy, C. Q., & Tym, E. (1988). *CAMDEX: the Cambridge examination for mental disorders*. Cambridge: Cambridge University Press.

Samii, A., Nutt, J. G., & Ransom, B. R. (2004). Parkinson's disease. *Lancet*, 363, 1783-1793.

Sawamoto, N., Piccini, P., Hotton, G., Pavese, N., Thielemans, K., & Brooks, D. J. (2008). Cognitive deficits and striato-frontal

dopamine release in Parkinson's disease. *Brain*, 131, 1294-1302.

Schrag, A., Jahanshahi, M. & Quinn, N. P. (2001). What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychological Medicine*, 31, 65-73.

Siebert, R. J., Weatherall, M., Taylor, K. D., & Abernethy, D.A. (2008). A meta- analysis of performance on simple span and more complex working memory tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 22, 450-461.

Smith, J., Siebert, R. J., & McDowall, J. (2001). Preserved implicit learning on both the serial reaction time task and artificial grammar in patients with Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 45, 378-391.

Solomon, P. R., Hirschhoff, A., Kelly, B., Relin, M., Brush, M., DeVeaux, R. D., & Pendlebury, W.W. (1998). A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 55(3), 349-355.

Sommer, M., Grafman, J., Clark, K., & Hallett, M. (1999). Learning in Parkinson's disease: Eyeblink conditioning, declarative learning, and procedural learning. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 67, 27-34.

Stefanova, E. D., Kostic, V. S., Ziropadja, L., Markovic, M., & Ocic, G. G. (2000). Visuomotor skill learning on serial reaction time task in patients with early Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 15, 1095-1103.

Stephan, M. A., Meier, B., Zaugg, S. W., & Kaelin-Lang, A. (2011). Motor sequence

learning performance in Parkinson's disease patients depends on the stage of disease. *Brain and Cognition*, 75, 135-140.

Stern, Y., Marder, K., Tang, M. X., & Mayeux, R. (1993). Antecedent clinical features associated with dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 43, 1690-1692.

Stoessl, A. J., Wayne, V. R., McKeown, M. J., & Sossi, V. (2011). Advances in imaging in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 10, 987-100.

Summerfield, C., Junque, C., Tolosa, E., Salgado-Pineda, P., Gómez-Ansón, B., Martí, M.J., et al. (2005). Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: A voxel-based morphometry study. *Archives of Neurology*, 62, 281-285.

Tam, C. W., Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., & O'Brien, J. T. (2005). Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: A comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 64(5), 861-865.

Teipel, S. J., Willoch, F., Ishii, K., Bürger, K., Drzezga, A., Engel, R., et al. (2006). Resting state glucose utilization and the CERAD cognitive battery in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 27, 681-690.

Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. (1996). Assessment: Neuropsychological testing of adults. Considerations for neurologists. *Neurology*, 47(2), 592-599.

Tison, F., Dartigues, J. F., Auriacombe, S., Letenneur, S., Boller, F., & Alperovitch, A.

- (1995). Dementia in Parkinson's disease: A population-based study in ambulatory and institutionalized individuals. *Neurology*, *45*, 705-708.
- Trail, M., Fox, C., Ramig, L. O., Sapir, S., Howard, J., & Lai, E. C. (2005). Speech treatment for Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*, *20*(3), 205-221.
- Uekermann, J., Daum, I., Bielawski, M., Muhlach, S., Peters, S., Przuntek, H., & Mueller, T. (2004). Differential executive control impairments in early Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission Supplementum*, *68*, 39-51.
- Villeneuve, S., Rodrigues-Brazète, J., Joncas, S., Postuma, R. B., Latreille, V., & Gagnon, J. F. (2011). Validity of the Mattis Dementia rating scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *31*(3), 210-217.
- Voon, V., Hassan, K., Zurowski, M., de Souza, M., Thomsen, T., Fox, S., Lang, A. E., & Miyasaki, J. (2006). Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology*, *67*, 1254-1257.
- Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M. N., Siderowf, A. D., Stacy, M., Voon, V., et al. (2010). Impulsive control disorders in Parkinson's disease cross-sectional study of 3090 patients. *Archives of Neurology*, *67*, 589-5995.
- Weintraub, D., Moberg, P.J., Culbertson, W. C., Duda, J. E., & Stern, M. B. (2004). Evidence for Impaired Encoding and Retrieval Memory Profiles in Parkinson Disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *17*, 195-200.
- Whittington, C. J., Podd, P., & Kan, C. (2000). Recognition memory impairment in Parkinson's disease: Power and meta-analyses. *Neuropsychology*, *14*, 233-246.
- Williams, D. R., & Lees, A. J. (2005). Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A retrospective autopsy study. *Lancet Neurology*, *4*(10), 605-610.
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R, Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T.W., et al., (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, *132*, 2958-2969.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, *130*, 1787-1798.
- Yang, C., Garrett-Mayer, E., Schneider, J. S., Gollomp, S. M., & Tilley, B. C. (2009). Repeatable battery for assessment of neuropsychological status in early Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *24*(10), 1453-1460.
- Zahodne, L. B., Susatia, F., Bowers, D., Ong, T. L., Jacobson, C. E., Okun, M. S., et al. (2011). Binge eating in Parkinson's disease: Prevalence, correlates and the contribution of deep brain stimulation. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, *23*, 56-62.
- Zesiewicz, T. A. & Hauser, R. A. (2002). Depression in Parkinson's disease. *Current Psychiatry Reports*, *4*, 69-73.

Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Mattis, P., Gordon, M., Feigin, A., & Eidelberg, D. (2006). An examination of executive dysfunction associated with

frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28, 1127-1144.