

*Departamento de Medicina
Universidad Aut3noma de Barcelona (UAB)*

Tesis Doctoral

**Efectos Agudos de la Levodopa en el
Rendimiento Cognitivo y Humor en Pacientes
Afectos de Enfermedad de Parkinson con
Respuesta Motora Estable y Fluctuante:
Levodopa Est3andar vs. Levodopa de
Liberaci3n Controlada**

**Berta Pascual Sedano
Barcelona, 2005**

Memoria que presenta Berta Pascual Sedano para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Trabajo realizado bajo la dirección de:

. Dr. JAIME KULISEVSKY BOJARSKI

Doctor en Medicina y jefe de la Unidad de Trastornos del Movimiento del Servicio de Neurología del Hospital de Sant Pau, Barcelona.

y

. Dr. ANTONIO ESCARTÍN SIQUIER

Doctor en Medicina, Profesor titular Del departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) y Médico Adjunto del Servicio de Neurología del Hospital de Sant Pau, Barcelona

Dr. Kulisevsky Bojarski

Dr. Escartín Siquier

Berta Pascual

Tesis adscrita al Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) y realizada en el Servicio de Neurología y en l'Àrea d'Investigació Farmacològica (AIF) del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Barcelona, septiembre de 2005

Jaime KULISEVSKY BOJARSKI, jefe de la Unidad de Trastornos del Movimiento del Servicio de Neurología, y **Antonio ESCARTÍN SIQUIER**, Profesor titular del Departamento de Medicina de la Universidad Autònoma de Barcelona (UAB) y Médico Adjunto del Servicio de Neurología

HACEN CONSTAR

Que la memoria de la Tesis Doctoral titulada ‘Efectos Agudos de la Levodopa en el Rendimiento Cognitivo y Humor en Pacientes Afectos de Enfermedad de Parkinson con Respuesta Motora Estable y Fluctuante: Levodopa Estándar vs. Levodopa de Liberación Controlada’ presentada por Berta Pascual Sedano para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía, se ha realizado bajo nuestra dirección, y que reúne méritos suficientes para ser presentada y defendida ante el Tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firmamos la presente certificación en Barcelona el 5 de septiembre de 2005

Dr. Kulisevsky Bojarski

Dr. Escartín Siquier

A Xavier y a Júlia

AGRADECIMIENTOS

. Al Dr. Kulisevsky, por transmitirme sus conocimientos en el campo de los Trastornos del Movimiento, por orientarme y motivarme en la confección de esta tesis, por sus sugerencias y críticas, y por haberme dado una visión entusiasta de la ciencia.

. Al Dr. Ignasi Gich, por su gran ayuda, amabilidad y valiosos consejos en el análisis estadístico de los datos a lo largo de estos años.

. Al Dr. Manel Barbanoj y a todo el personal de l'Àrea d'Investigació Farmacològica (AIF), por todo el apoyo prestado para la realización de este trabajo.

. Al personal del Laboratori de Quantificació de Fàrmacs de l'Institut de Recerca (IR) por su colaboración en la determinación de los niveles plasmáticos de levodopa.

. A la Dra. Ana M^a Catafau y al Dr. Juan Carlos Martín, del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Sant Pau, por facilitar la realización y analizar los SPECTs cerebrales.

. A Pablo Ayesta, del Àrea de Comunicació i Imatge, por su ayuda en la confección de la portada y en el manejo y edición de las imágenes y del texto.

. A los pacientes afectos de enfermedad de Parkinson que se prestaron generosamente a participar en el estudio.

. Por último, y de manera especial, a las personas que me han liberado en el último año de algunas 'obligaciones', dándome de este modo el tiempo suficiente para redactar el texto. Sin ellos, esta tesis no hubiera sido posible.

Fe de erratas

Tesis doctoral (Berta Pascual Sedano)

‘Efectos agudos de la levodopa en el rendimiento cognitivo y humor en pacientes afectados de enfermedad de Parkinson con respuesta motora estable y fluctuante: levodopa estándar vs. levodopa de liberación controlada’

Páginas 61,62 y 189

Donde dice ‘neural’ debe decir ‘neuronal’

Página 149 (Apartado 5.5.1)

Como puede verse en la Figura 26, los pacientes fluctuantes puntuaron ‘más felices’ en la primera parte de la curva cuando recibieron LD-St, un efecto que alcanzó su máximo a **+2H (en lugar de +2.5H)**.

Página 154 (Última fila)

Donde dice ‘parte A’ debe decir ‘parte B’

Página 155 (Apartado 5.5.4):

En la muestra global de pacientes, mientras que las puntuaciones de ansiedad correlacionaron positivamente con el estado motor (**r = 0.31, en lugar de -0.31**, $p < 0.001$), siendo consecuencia principalmente de los efectos de la administración de LD-St ($r = 0.45$, $p < 0.001$ tras LD-St, **r = 0.17, en lugar de 0.017**; $p = 0.07$ tras LD-R), las puntuaciones del humor no mostraron estas correlaciones con las puntuaciones de la UPDRS ($r = -0.06$, $p = 0.36$).

Página 156 (Apartado 5.5.4):

En el análisis de las relaciones punto a punto de lectura de las puntuaciones humor/ansiedad y UPDRS se observó, con LD-St, que el punto en que los

pacientes fluctuantes presentaron su mayor elevación del humor (+2H) no se correlacionaba con la puntuación UPDRS ($r = 0.69$, $p = 0.1$) en lugar de ($r = 0.06$, $p = 0.9$)

Página 157 (Apartado 5.6.1)

Falta esta frase al final del apartado:

Correlaciones punto a punto: en el grupo total de pacientes se observaron con LD-R correlaciones significativas (positivas) entre humor y errores perseverativos a +2.5 H y a + 5H, en el sentido de a mejor puntuación del humor, menos errores perseverativos ($r = 0.57$, $p = 0.05$ a +2.5H; $r = 0.70$, $p = 0.01$ a +5H).

Página 168 (Discusión WCST y memoria de Sternberg)

Sobra la cita de la línea 11 del segundo párrafo (**Kulisevsky et al, 1996**)

Página 175 (Discusión humor)

Ya se apuntó en los resultados que el análisis del punto de lectura de **+2H (en lugar de +2.5H)**, que es cuando los pacientes fluctuantes presentaron su mayor elevación del humor con LD-St no se halló correlación entre la situación motora y la puntuación del humor.

Página 177 (Discusión ansiedad)

Sobra el segundo párrafo (último párrafo del apartado, que comienza por '**La diferencia de perfil...**'

Página 209 (Bibliografía)

Las dos citas de **Abercrombie et al.** están incorrectamente colocadas según el orden alfabético.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LOS GANGLIOS BASALES

1.1.2. Componentes y circuitos de los ganglios basales	3
Circuitos ganglios basales-talamocorticales (fronto-subcorticales o fronto-basales)	5
Vías directa e indirecta de los ganglios basales	8
1.1.3. Función de los ganglios basales y de la corteza frontal en los aspectos cognitivos y afectivos	11
Dopamina: función moduladora de los ganglios basales. De la intención a la acción	12
Ganglios basales, dopamina y cognición	13
Ganglios basales, dopamina y humor	14
Cirugía de los ganglios basales: efectos agudos sobre la cognición y el humor.	17

1.2. ANATOMÍA FUNCIONAL DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	21
Depleción de dopamina y enfermedad de Parkinson	23

1.3. ¿CUÁL ES LA CAUSA DE LAS FLUCTUACIONES MOTORAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON? PACIENTES ESTABLES VS. FLUCTUANTES. NEUROIMAGEN FUNCIONAL	24
1.3.1. PET y fisiopatología de las fluctuaciones en la enfermedad de Parkinson	26
1.3.2. SPECT y fisiopatología de las fluctuaciones en la enfermedad de Parkinson	28

1.4. LEVODOPA ESTÁNDAR (LD-St) VS. LEVODOPA DE LIBERACIÓN CONTROLADA Ó RETARD (LD-R)	29
--	----

1.5. ENFERMEDAD DE PARKINSON Y TRASTORNOS COGNITIVOS	30
1.5.1. Trastornos cognitivos leves de la enfermedad de Parkinson	32

Funciones frontales ejecutivas	34
Memoria/atención	36
Funciones visuoespaciales	37
Velocidad de pensamiento	38
Aprendizaje	38
1.5.2. Trastornos cognitivos severos (demencia) de la enfermedad de Parkinson	39
Neuropsicología de la demencia en la enfermedad de Parkinson	40
Factores neuropsicológicos predictivos de demencia en la enfermedad de Parkinson	41
1.5.3. ¿Cuál es la causa de los trastornos cognitivos de la enfermedad de Parkinson?	42
Hipótesis dopaminérgica	42
Cognición y alteraciones neuroquímicas en la enfermedad de Parkinson	45
Cognición y alteraciones patológicas en la enfermedad de Parkinson	50
1.5.4. Cognición y levodopa en la enfermedad de Parkinson. Fluctuaciones cognitivas. Fundamentos del estudio	54
Pacientes estables vs. fluctuantes	56
Levodopa estándar vs. levodopa retardada	57
1.5.5. Tipos de respuestas cognitivas en la enfermedad de Parkinson	58
1.5.6. Rendimiento cognitivo frontal en función de la demanda de la tarea y del circuito neural	61
1.6. ENFERMEDAD DE PARKINSON. TRASTORNOS DEL HUMOR Y DE LA ANSIEDAD	63
1.6.1. Depresión en la enfermedad de Parkinson	63
Manifestaciones de la depresión en la enfermedad de Parkinson	64
¿Cuál es la causa de la depresión en la enfermedad de Parkinson?	65
1.6.2. Humor y levodopa en la enfermedad de Parkinson	70
Fluctuaciones anímicas. Fundamentos del estudio	70
Pacientes estables vs. fluctuantes, levodopa estándar vs. levodopa retardada	75
1.6.3. Ansiedad en la enfermedad de Parkinson	75
¿Cuál es la causa de la ansiedad en la enfermedad de Parkinson?	76
Ansiedad y depresión en la EP	77
Fluctuaciones de la ansiedad en la EP	77

1.7. RELACIÓN ENTRE LA DEPRESIÓN Y EL DETERIORO COGNITIVO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	79
1.7.1. Estudios a favor de la asociación entre depresión y deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson	79
1.7.2. Estudios que no apoyan la asociación entre depresión y deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson	82
1.7.3. Interacción entre las fluctuaciones cognitivas y del humor. Fundamentos del estudio	83
1.8. NEUROIMAGEN FUNCIONAL Y FScR. HMPAO-SPECT	84
1.8.1. Introducción	84
1.8.2. HMPAO-SPECT y enfermedad de Parkinson	85
1.8.3. Neuroimagen funcional y activación con WCST	87
2. <u>HIPÓTESIS</u>	91
3. <u>OBJETIVOS DEL ESTUDIO</u>	95
4. <u>PACIENTES Y MÉTODOS</u>	99
4.1. PACIENTES	101
4.1.1. Selección de pacientes	101
4.1.2. Datos descriptivos	101
4.1.3. Criterios de inclusión	103
4.1.4. Criterios de exclusión	103
4.1.5. Evaluación pre-estudio y sesión de práctica	105
4.2. MÉTODOS	106
4.2.1. Fase de desarrollo, tipo de diseño y control	106
4.2.2. Aleatorización	106
4.2.3. Descripción del tratamiento	108
Dosis, posología, vía de administración y forma farmacéutica	108
Tratamientos concomitantes	108
Abandonos	109

4.2.4. Descripción del desarrollo experimental	109
4.2.5. Descripción del procedimiento de evaluación	111
Farmacocinética (niveles plasmáticos de levodopa)	111
Farmacodinámica	112
<i>Evaluación motora</i>	112
<i>Evaluación cognitiva</i>	113
<i>Evaluación del humor y de la ansiedad</i>	117
<i>Evaluación del flujo sanguíneo cerebral regional (HMPAO-SPECT)</i>	120
<i>Tolerabilidad</i>	121
4.2.6. Tiempos de lectura	122
Farmacocinética (niveles plasmáticos de levodopa)	122
Farmacodinámica	122
<i>Evaluación motora</i>	122
<i>Evaluación cognitiva</i>	123
<i>Evaluación del humor y de la ansiedad</i>	123
<i>Evaluación del flujo sanguíneo cerebral regional (HMPAO-SPECT)</i>	123
<i>Tolerabilidad</i>	123
4.2.7. Administración de medicación	123
4.2.8. Administración de líquidos y sólidos	124
4.2.9. Evaluación de la respuesta	124
Farmacocinética (niveles plasmáticos de levodopa)	124
Farmacodinámica	124
<i>Evaluación motora</i>	124
<i>Evaluación cognitiva</i>	124
<i>Evaluación del humor y de la ansiedad</i>	125
<i>Evaluación del flujo sanguíneo cerebral regional (HMPAO-SPECT)</i>	126
4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	128
5. <u>RESULTADOS</u>	131
5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES	133
5.2. NIVELES PLASMÁTICOS DE LEVODOPA	133
5.3. EVALUACIÓN MOTORA	135
5.3.1. UPDRS (subescala motora)	135
5.3.2. Test de Tapping	136
5.3.3. Correlaciones entre estado motor y niveles de levodopa	138

5.4. EFECTO AGUDO DE LA LEVODOPA EN EL RENDIMIENTO COGNITIVO FRONTAL	139
5.4.1. Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	139
5.4.2. Test de memoria de Sternberg	143
5.4.3. Test de Stroop	144
5.4.4. Torre de Hanoi	144
5.4.5. Relación entre cognición y estado motor/niveles de levodopa	146
5.5. EFECTO AGUDO DE LA LEVODOPA EN EL HUMOR Y LA ANSIEDAD	147
5.5.1. Humor	147
5.5.2. Ansiedad	150
5.5.3. Relación entre humor y ansiedad	153
5.5.4. Relación entre humor/ansiedad y estado motor/niveles de LD	155
5.6. RELACIÓN ENTRE HUMOR Y RENDIMIENTO COGNITIVO	157
5.6.1. Humor y Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	157
5.6.2. Humor y test de memoria de Sternberg	157
5.6.3. Humor y test de Stroop	158
5.6.4. Humor y Torre de Hanoi	158
5.7. EFECTO AGUDO DE LA LEVODOPA EN EL FSCr CON ESTÍMULO NEUTRO Y CON ACTIVACIÓN FRONTAL CON WCST (HMPAO-SPECT)	158
5.7.1. FSCr con estímulo neutro	158
5.7.2. FSCr con activación	158
5.7.3. Relación rendimiento del WCST/HMPAO SPECT	159
6. <u>DISCUSIÓN</u>	161
6.1. NIVELES PLASMÁTICOS DE LEVODOPA Y EVALUACIÓN MOTORA	164
6.2. COGNICIÓN	166

6.3. HUMOR Y ANSIEDAD	173
6.4. RELACIÓN ENTRE HUMOR Y COGNICIÓN	181
6.5. HMPAO-SPECT Y RENDIMIENTO COGNITIVO FRONTAL	183
6.6. PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	184
6.7. IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS	187
6.8. IMPLICACIONES CLÍNICAS	198
7. <u>CONCLUSIONES</u>	203
8. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	207
APÉNDICE I. ESQUEMA DEL ESTUDIO	
APÉNDICE II. ESCALAS DEL ESTUDIO	

ABREVIATURAS

- ◆ AMS → Área Motora Suplementaria
- ◆ ANOVA → Análisis de la Varianza
- ◆ ATV → Área Tegmental Ventral
- ◆ CC → Corteza Cerebral
- ◆ CL → Cuerpos de Lewy
- ◆ COMT → Catecol-O-metiltransferasa
- ◆ CRD → Cuaderno de recogida de Datos
- ◆ DLPF → Dorsolateral prefrontal
- ◆ DRS → Dyskinesia Rating Scale
- ◆ EA → Enfermedad de Alzheimer
- ◆ EAV → Escala Analógica Visual
- ◆ ECP → Estimulación cerebral profunda
- ◆ EP → Enfermedad de Parkinson
- ◆ FSCr → Flujo sanguíneo cerebral regional
- ◆ GB → Ganglios basales
- ◆ GPi → Globo Pálido interno
- ◆ GPe → Globo Pálido externo
- ◆ LC → Locus Ceruleus
- ◆ LD → Levodopa
- ◆ LD-St → Levodopa Estándar
- ◆ LD-R → Levodopa Retard
- ◆ MMSE → Mini-Mental State Examination

- ◆ MTPT → 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
- ◆ NbM → Núcleo basal de Meynert
- ◆ NDR → Núcleo dorsal del rafe
- ◆ NST → Núcleo Subtalámico
- ◆ PET → Positron Emission Tomography
- ◆ PKC → Proteína Cinasa C
- ◆ RM → Resonancia Magnética
- ◆ ROIs → Regiones de Interés
- ◆ SN → Sustancia Nigra
- ◆ SNr → Sustancia Nigra, pars reticulata
- ◆ SNc → Sustancia Nigra, pars compacta
- ◆ SNC → Sistema Nervioso Central
- ◆ SPECT → Single Photon Emission Computed Tomography
- ◆ TR → Tiempo de Reacción
- ◆ UPDRS → Unified Parkinson's Disease Rating Scale
- ◆ WCST → Wisconsin Card Sorting Test

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno progresivo y degenerativo con una incidencia media estimada del 20/100000 y una prevalencia de 150/100000 habitantes (Shapira, 1999). Su etiología no se conoce, y podría ser consecuencia de una combinación de factores genéticos y ambientales que originan un estrés oxidativo, el cual a su vez induce una necrosis y apoptosis de determinadas células nerviosas productoras de dopamina en el mesencéfalo ventral. Se caracteriza clínicamente por un inicio asimétrico e insidioso de hipocinesia, rigidez y temblor de reposo, y patológicamente por pérdida de células nerviosas en la sustancia nigra y la presencia de cuerpos de Lewy (CL) de inclusión intraneuronales (Forno, 1996), los cuales poseen como mayor componente α -sinucleína, proteína presináptica que ha sido implicada como un posible agente causal de la EP (Spillantini et al, 1997).

Cuando Sir James Parkinson describió en 1817 la enfermedad que lleva su nombre, concluyó que los sentidos y el intelecto no se afectaban (Parkinson, 1817). En los años posteriores los trastornos cognitivos y afectivos se estudiaron en raras ocasiones, y se consideraron en general secundarios a la propia afectación motora de la EP y a la edad. Sin embargo, en los últimos años se ha producido un renovado interés por estos aspectos no motores de la EP, los cuales determinan la calidad de vida del enfermo parkinsoniano tanto como la incapacidad motora (The Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee, 2002). La EP se acompaña con frecuencia de trastornos cognitivos y afectivos que pueden aparecer desde estadios iniciales de la enfermedad hasta fases avanzadas, y formar parte de las fluctuaciones 'no motoras' de la EP (Riley and Lang, 1993; Hillen and Sage, 1996; Witjas et al, 2002; Racette et al, 2002; Stacy et al, 2005).

1.1. LOS GANGLIOS BASALES

1.1.2. Componentes y circuitos de los ganglios basales

Los ganglios basales (GB) consisten en el estriado (núcleo caudado, putamen y núcleo accumbens o estriado ventral), el pálido (segmento externo e interno del globo pálido, GPe y GPi), la sustancia nigra (pars compacta y pars reticulata, SNc y

SNr), el área tegmental ventral (ATV) y el núcleo subtalámico (NST). El estriado es el principal aferente de los GB y recibe aferencias masivas glutamatérgicas provenientes de toda la corteza cerebral (CC), de determinados núcleos talámicos y de estructuras límbicas del lóbulo temporal, así como eferencias dopaminérgicas de la SNc y serotoninérgicas del núcleo dorsal del rafe (NDR). Las principales estructuras eferentes de los GB son el GPi y la SNr, las cuales envían proyecciones a los núcleos talámicos mediales y ventrales y en menor grado al colículo superior y a la formación reticular mesencefálica. Las proyecciones del GPe, la SNc y NST permanecen dentro del campo de los GB, y estos núcleos se consideran como estructuras complementarias de los GB, cuyo cometido es la modulación del flujo de información a través de los mismos (Alexander et al, 1990; Alexander and Crutcher, 1990; Parent, 1990; Gerfen, 1992; Parent and Hazrati 1995a; Parent and Hazrati 1995b; Gerfen and Wilson, 1996). (Figura 1).

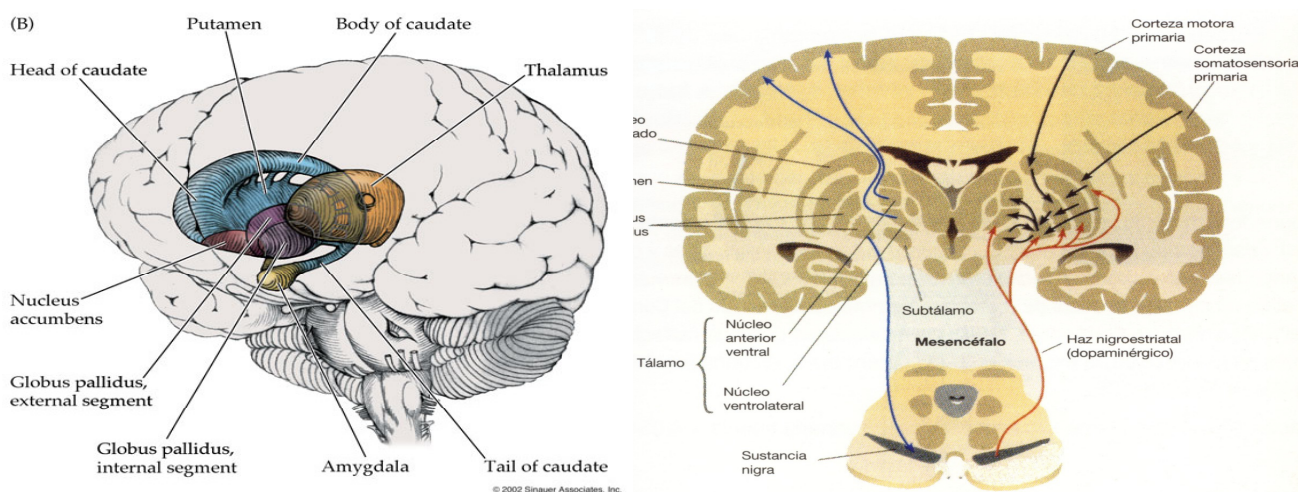


Figura 1. Ganglios basales. Componentes y conexiones eferentes y aferentes.

Entre los GB y la corteza frontal existe un circuito cuya comprensión es fundamental para la interpretación de los síntomas motores y no motores (en especial cognitivos y afectivos) de la EP. Entre la CC y el estriado hay una estrecha relación anatómica y funcional, reconocida desde hace varios años (Divac, 1984; Graybiel, 1984). La corteza frontal conecta virtualmente con el estriado en su totalidad, y las eferencias del estriado vía talámica se dirigen primariamente hacia

el lóbulo frontal. Lesiones de zonas concretas de la CC o de sus partes relacionadas con el estriado producen disfunciones similares del comportamiento, lo cual indica íntimas conexiones entre la CC y el estriado, o, más en general, entre la CC y los GB (Divac, 1984; Graybiel, 1984; Robbins, 1966). En los últimos años se han realizado importantes descubrimientos en torno a estas relaciones: en primer lugar, se sabe que las conexiones entre la CC y los GB se ordenan en circuitos ganglios basales-talamocorticales paralelos y segregados (Alexander et al, 1986), y en segundo lugar, se han diferenciado las dos vías (directa e indirecta) que existen entre el estriado (estructura aferente de los GB) y las estructuras eferentes (GPi y SNr). Estas dos vías ejercen influencias opuestas en el sistema talamocortical y están moduladas de modo diferente por la *dopamina*; su balance parece ser crucial para el normal funcionamiento de los GB (Alexander and Crutcher, 1990; Gerfen, 1992; Gerfen and Wilson, 1996; DeLong, 1990).

Circuitos ganglios basales-talamocorticales (fronto-subcorticales o fronto-basales)

La corteza frontal establece íntimas conexiones con regiones subcorticales y límbicas (Estévez-González et al, 2000). Los circuitos ganglios basales-talamocorticales implican de manera secuencial partes específicas de la corteza (pre)frontal, el estriado, al complejo pálido-nigral, el tálamo medial o ventral y, finalmente, el área (pre)frontal de origen (Alexander et al, 1986; Hoover and Strick, 1993). Estudiando primates no humanos, Alexander et al. (Alexander et al, 1986; Alexander et al, 1990) describieron cinco circuitos entre estas áreas: dos de ellos incluían áreas (pre)motoras corticales (circuito motor y circuito oculomotor), y los tres restantes incluían diferentes partes de la corteza prefrontal de asociación: circuito dorsolateral prefrontal (DLPF) (prefronto-caudado), circuito orbitofrontal lateral y circuito cingulado anterior (límbico, frontomedial o mesolímbico-mesocortical) (Tabla 1, Figura 2).

Tabla 1. Circuitos fronto-subcorticales (adaptada de Alexander et al, 1986 y 1990).

CIRCUITO	FUNCIÓN
Motor	Inicio y ejecución del movimiento
Oculomotor	Fijación visual
Dorsolateral prefrontal (DLPF) (prefronto-caudado)	Circuito 'cognitivo': funciones ejecutivas: memoria de trabajo o <i>working memory</i> , programación motora, planificación, flexibilidad, fluencia verbal
Orbitofrontal lateral	Equilibrio conductual: control de los impulsos y del humor
Cingulado anterior, límbico mesolímbico-mesocortical (frontomedial)	Circuito 'emocional': iniciativa y motivación Control atencional

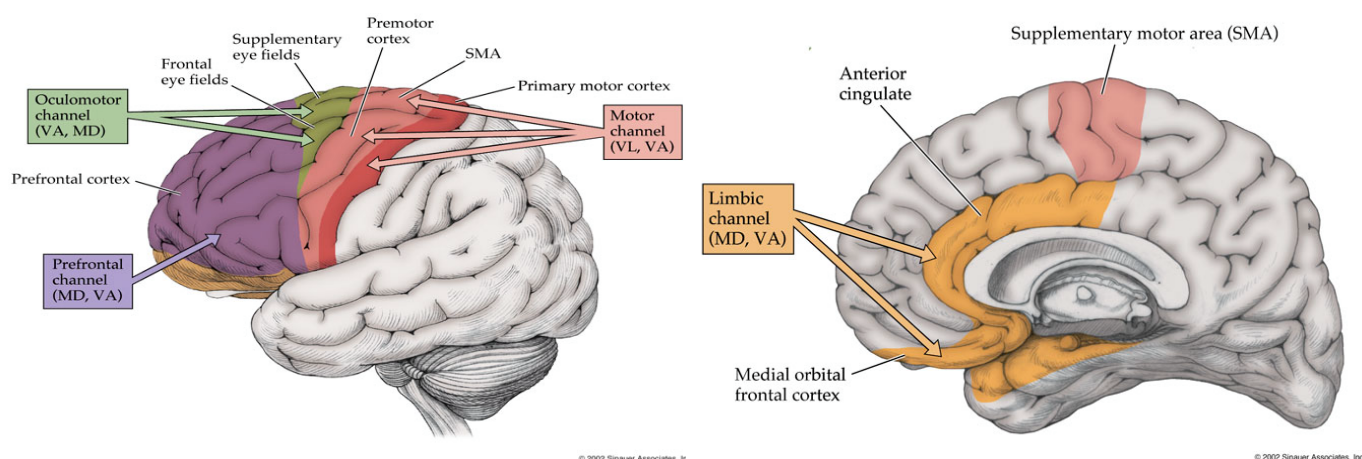


Figura 2. Circuitos fronto-subcorticales. Se representan los circuitos segregados hacia los ganglios basales, cada uno de ellos iniciado en un área diferente de los lóbulos frontales. MD = núcleo mediodorsal del tálamo; VA = núcleo ventral anterior del tálamo; VL = núcleo ventral anterior del tálamo.

Dentro del circuito motor existen múltiples subcanales, relacionado cada uno con diferentes aspectos del movimiento (Alexander and Crutcher, 1990; Strick et al, 1995). También se ha sugerido que el circuito límbico se compone de múltiples subcircuitos que incluyen varias regiones de la corteza prefrontal y el estriado ventral (Groenewegen et al, 1990; Groenewegen and Berendse, 1994). En global, se pueden distinguir tres grupos principales de circuitos que interesan a diferentes áreas corticales (pre)frontales que son el inicio del circuito: uno ‘motor’, otro ‘de asociación’, y un tercero ‘límbico’ (Joel and Weiner, 1994; Parent and Hazrati, 1995a; Groenewegen, 1997; Middleton and Strick, 2000ab) (Figura 3). Incluyen también áreas diferentes del estriado, que son las inervadas principalmente por la corteza sensorio-motora, de asociación o límbica, respectivamente, y, como su nombre indica, se les asignan funciones motoras, de asociación y límbicas. La existencia de los circuitos paralelos que llegan a las zonas prefrontal y premotora indica que los GB están implicados en el todo el rango de funciones (pre)frontales y premotoras y que principalmente actúan a través de la corteza frontal; de hecho hay evidencia de que la estimulación del NST y del GPi producen cambios en el patrón de actividad cerebral cortical en el área motora suplementaria (AMS, circuito ‘motor’), corteza DLPF (circuito ‘de asociación’) y corteza orbitofrontal y giro cingulado (circuito ‘límbico’) tanto con PET (Limousin et al, 1997; Ceballos-Baumann et al, 1999) como con RM funcional (Stefurak et al, 2003). Estos circuitos intervienen en la selección y secuenciación de las respuestas motoras y no motoras conductuales a los estímulos desde tanto el medio interno como desde el espacio extrapersonal: es decir, la regulación y orquestación del comportamiento normal, adecuado y adaptativo depende de su integridad.

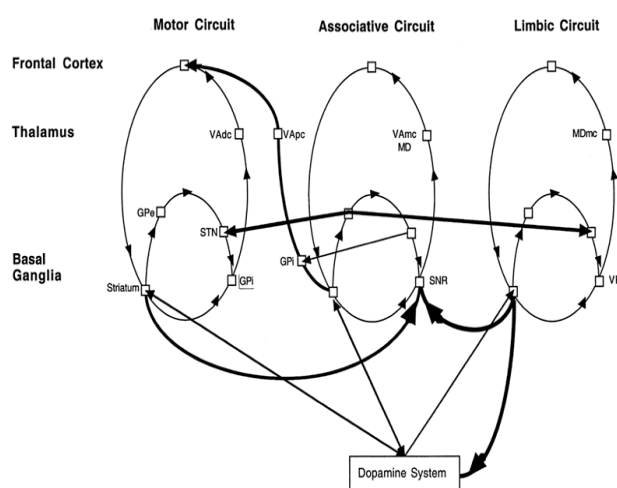


Figura 3. Modelo abierto interconectado de los circuitos ganglios basales-talamocorticales y su relevancia en la clínica (Joel and Weiner, 1994).

Parece existir un dominio del flujo de información desde el circuito ‘límbico’ hacia el circuito ‘de asociación’ y subsecuentemente, hacia el circuito ‘motor’, siendo menos prominente el flujo de información en el sentido inverso (Zahm and Brog, 1992; Joel and Weiner, 1994; Heimer et al, 1995). De este modo, las estructuras límbicas podrían influir en los procesos cognitivos y somatomotores a través de los GB.

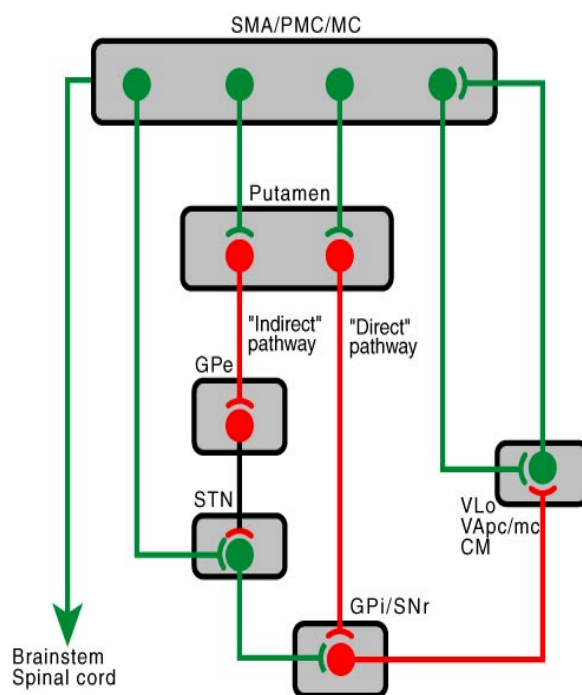
Sin embargo, cada vez hay mayor evidencia de que esta teoría de la organización paralela de estos circuitos es quizá demasiado simple, pues hay estudios, algunos de ellos usando técnicas electrofisiológicas de registro con multielectrodos, que demuestran que en realidad existe una configuración fisiológica mucho más compleja, con no sólo segregación, sino también solapamiento entre estos paralelos pero funcionalmente interactivos circuitos y los niveles cortical, estriatal y talámico (Joel and Weiner, 1994; Haber, 2000; Sato et al, 2000; Kolomiets et al, 2001).

Vías directa e indirecta de los ganglios basales

Las estructuras eferentes de los GB (GPi y SNr) emiten procesos inhibitorios y excitatorios a sus estructuras ‘diana’: núcleos talámicos mediales y ventrales, colículo superior y formación reticular mesencefálica (Deniau and Chevalier 1985). Como las neuronas del GPi y la SNr exhiben característicamente una alta actividad tónica inhibitoria, en condiciones ‘de reposo’, las estructuras ‘diana’ de los GB están bajo esta influencia inhibitoria. Por lo tanto, las estructuras eferentes de los GB tienen tendencia a suprimir la actividad del sistema talamocortical, en particular la zona relacionada con las áreas motoras, premotoras y prefrontales del lóbulo frontal. Si se inhiben las neuronas eferentes de los GB en el GPi y en la SNr, el sistema talamocortical se desinhibirá, lo que en consecuencia llevará a una mayor excitación cortical (Chevalier and Deniau 1990).

Para comprender mejor la regulación de la actividad de las neuronas eferentes palidales y nigrales es importante conocer las conexiones intrínsecas de los GB. De modo simple, la actividad de las estructuras eferentes de los GB está controlada por dos vías estriatales opuestas, las llamadas vías ‘directa’ e ‘indirecta’

(Alexander et al, 1990; DeLong, 1990; Gerfen, 1992) (Figura 4). El balance entre estas dos vías parece ser crucial para el normal funcionamiento de los circuitos ganglios basales-talamocorticales (Alexander et al, 1990; DeLong, 1990; Gerfen, 1992).



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

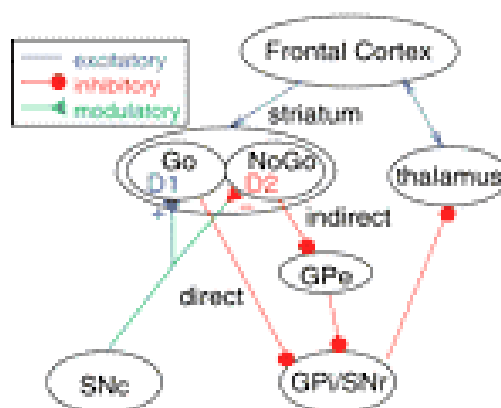
Figura 4. Vías directa (putamen-GPi) e indirecta (putamen-GPe-NST-GPi) de los GB. El nivel de actividad se indica por el color de las líneas: (—) = actividad inhibitoria; (—) = actividad excitatoria. SMA = Área Motora Suplementaria; GPe = Globo pálido externo; GPi = Globo pálido interno; STN = núcleo subtalámico; VA = núcleo ventral anterior del tálamo; VL = núcleo ventral lateral del tálamo.

- ♦ La **vía directa** consiste en las proyecciones que van desde el estriado a la región sensitivomotora del GPi y SNr, y es un circuito monosináptico. Esta ruta se origina en las neuronas medianas espinosas del estriado, cuyo neurotransmisor principal es el GABA (neurotransmisor inhibitorio), aunque también contiene los neuropéptidos sustancia P y dinorfina. Además, estas neuronas expresan principalmente el receptor dopaminérgico D1. La activación de estas neuronas estriatales en la vía directa conduce a la inhibición de las neuronas palidales y nigrales que están tónicas e inhibitoriamente activas, y, consecuentemente, a la desinhibición de las

estructuras dianas de los GB en el tálamo y en el mesencéfalo. Por lo tanto, la vía directa puede considerarse como *facilitadora* ('Go') de la actividad talamocortical y en consecuencia, facilitadora del 'output' motor y conductual (Gerfen and Wilson, 1996). Específicamente, la dopamina es excitadora en esta vía directa, a través de los receptores D1 (Gerfen, 1992; Hernández-López et al, 1997; Aubert et al, 2000; Hernández-López et al, 2000) (Figura 5).

♦ La **vía indirecta** es polisináptica y está formada, en el siguiente orden, por las proyecciones estriatales Gabaérgicas inhibitorias al GPe, las proyecciones también Gabaérgicas e inhibitorias del GPe al NST, y las proyecciones glutamatérgicas (excitadoras) del NST al GPi y a la SNr. En esta vía indirecta las neuronas de partida son las neuronas Gabaérgicas inhibitorias estriatales de tamaño mediano y espinosas que también contienen el péptido opioide encefalina y que expresan predominantemente el receptor dopaminérgico D2. La activación de las neuronas estriatales en esta vía indirecta inhibe a las neuronas activas de modo tónico en el GPe, lo cual a su vez conduce a una menor inhibición del NST. El NST proyecta al GPi y SNr empleando glutamato como neurotransmisor excitatorio, por lo que la menor inhibición del NST implica una mayor excitación glutamatérgica tanto en el GPi como en la SNr, que lleva a una mayor actividad de las neuronas eferentes Gabaérgicas, y por último, a un aumento de la inhibición de las dianas talámicas y mesencefálicas de los GB. Así, la vía indirecta ejerce una influencia *inhibitoria* ('NoGo') y moduladora sobre estructuras del tálamo y del mesencéfalo, que conduce probablemente a la supresión del 'output' motor y conductual (Gerfen and Wilson, 1996). Específicamente, la dopamina es inhibitoria en esta vía indirecta, a través de los receptores D2 (Gerfen, 1992; Hernández-López et al, 1997; Aubert et al, 2000; Hernández-López et al, 2000) (Figura 5).

Figura 5. Acción de la dopamina en las vías directa facilitadora ('Go') e indirecta inhibitoria ('NoGo') de los ganglios basales (Frank et al, 2004).



1.1.3. Función de los ganglios basales y de la corteza frontal en los aspectos cognitivos y afectivos

Los GB se han asociado clásicamente con funciones motoras. Sin embargo, los avances en el conocimiento de las relaciones entre los GB con el tálamo y la CC han llevado a nuevas interpretaciones de las funciones y disfunciones de los GB. A pesar de todo, su papel exacto, tanto en las funciones motoras como no motoras, es difícil de conocer, debido a la imposibilidad de aislar los GB de los circuitos fronto-corticales (Saint-Cyr, 2003). Los modelos de los circuitos córtico-subcorticales diferencian claramente circuitos motores y no motores (DeLong et al, 1985; Alexander et al, 1986; Middleton and Strick, 2000ab; Albin et al, 1995; Cummings, 1995; Parent and Hazrati 1995a; Morel et al, 2002). Las eferencias de los GB se dirigen directamente, a través del tálamo, al lóbulo frontal, incluyendo las áreas motoras, premotoras y prefrontales, por lo que, como se comentó previamente, las diversas funciones motoras, conductuales, cognitivas y afectivas del lóbulo frontal están probablemente moduladas por los GB (Alexander et al, 1986; Alexander and Crutcher, 1990). Esta idea está apoyada por el hecho de que tras accidentes vasculares cerebrales localizados en la CC y/o en los GB se han descrito disfunción ejecutiva aislada, manía secundaria y depresión (Starkstein et al, 1987; Cummings, 1993). Esta hipótesis es relevante para el conocimiento de los mecanismos patofisiológicos subyacentes de las disfunciones cognitivas y afectivas de la EP.

Dopamina: función moduladora de los ganglios basales. De la intención a la acción

La dopamina es un importante neurotransmisor que contribuye a la integración de la información cortical, subyaciendo en los aspectos motores, límbicos y cognitivos del comportamiento, lo que resulta en una estrategia apropiada a través del complejo de los GB (Figura 6). No se trata simplemente un neurotransmisor excitador o inhibitor, sino que es un neuromodulador que altera las respuestas de las neuronas diana a otros neurotransmisores, dependiendo de estado funcional de estas neuronas (Girault and Greengard, 2004). Estas acciones de la dopamina confieren a los subsistemas dopaminérgicos un papel ‘llave’ en la coordinación e integración de los diferentes aspectos del comportamiento.

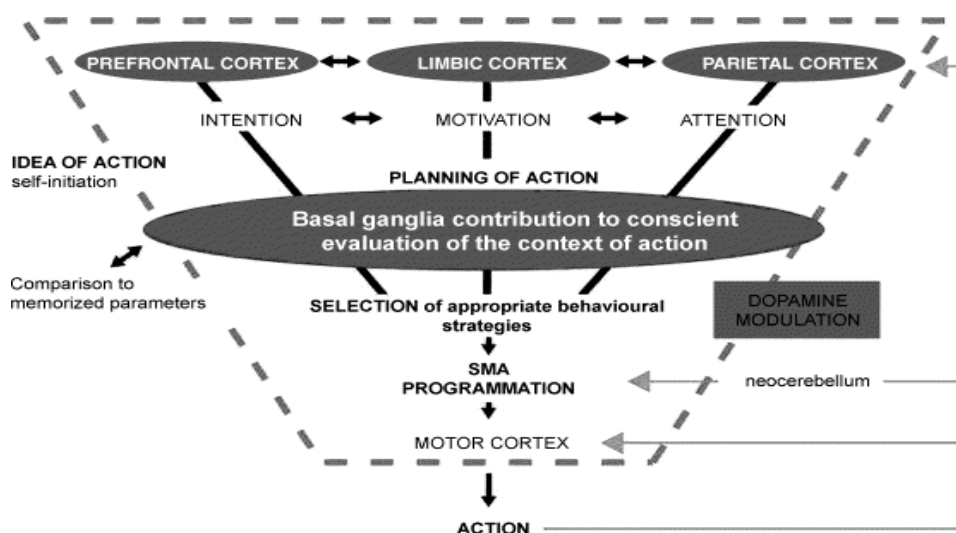


Figura 6. Función moduladora de la dopamina en los circuitos ganglios basales-talamocorticales (Nieoullon, 2002).

Ganglios basales, dopamina y cognición

Los GB están implicados en el aprendizaje de la respuesta y en el control atencional a través de mecanismos dopaminérgicos (Saint-Cyr, 2003). La corteza (pre)frontal sería primariamente responsable del aprendizaje de nuevas reglas guiadas por el comportamiento y de ignorar o rechazar las antiguas, mientras que los GB potenciarían reglas ya aprendidas teniendo en cuenta el contexto conductual y relacionándolo con las experiencias previas (Wise et al, 1996). La *dopamina* está implicada de modo importante en estos procesos, tanto a nivel estriatal como cortical (Wise and Rompre, 1989; Wise et al, 1996; Schultz et al, 1995). Las relaciones entre los GB y la corteza frontal, a través de las vías directa e indirecta, constituirían un soporte en el proceso de aprendizaje de las reglas motoras o conductuales, y los GB serían muy importantes en la modificación de los comportamientos automáticos o rutinarios (Marsden and Obeso, 1994; Wise et al, 1996). En este contexto, la dopamina, facilitando la actividad de la vía directa y suprimiendo la de la vía indirecta, aumenta la actividad del sistema talamocortical e influye así en los cambios sinápticos que subyacen en los procesos corticales de aprendizaje (Wise et al, 1996). Es decir, la dopamina sería crucial para los procesos de adaptación, con una importante función en las relaciones de la corteza frontal con los GB. Una reducción de los niveles de dopamina hace que las vías directa e indirecta trabajen en la misma dirección, llevando a una mayor inhibición del sistema talamocortical. La degeneración del sistema dopaminérgico, como ocurre en la EP, produciría una reducción de las posibilidades de adaptación y a una inflexibilidad del sistema gangliobasal-talamocortical. En el ámbito cognitivo y conductual, esto produciría alteraciones en la atención requerida para el cambio de set (Owen et al, 1993a).

Recientemente se ha descubierto que el enzima COMT (catecol-O-metiltransferasa), catalizador de la vía de la O-metilación de la dopamina, es un importante regulador de la dopamina sináptica en la corteza prefrontal. En el gen COMT existe un polimorfismo funcional: el genotipo *met-met* se asocia con una menor actividad de la COMT, lo cual coincide con unos niveles más elevados de dopamina sináptica en la corteza prefrontal. Se ha comunicado que los individuos con genotipo *met-met* y pacientes esquizofrénicos *met-met* realizan un menor

número de errores perseverativos en el WCST, lo cual se ha atribuido a este aumento de dopamina prefrontal (Malhotra et al, 2002).

Por último, se debe apuntar que el circuito cingulado anterior, o mesolímbico-mesocortical, parece estar implicado en los procesos cognitivos; como se comentará más adelante, la corteza cingulada anterior se relaciona con el control atencional. Además, se ha descrito demencia mesolimbocortical, con lesiones anatomopatológicas demostradas en áreas afectando al sistema límbico, caudado, tálamo y sustancia nigra (Verity et al, 1990).

Ganglios basales, dopamina y humor

Existen numerosas evidencias, muchas de ellas gracias a la cirugía funcional de los GB utilizada para el tratamiento de la EP, de que las estructuras dopaminérgicas *mesolímbicas-mesocorticales* tienen un papel crítico en los aspectos afectivos (Robinson et al, 1984; Baxter et al, 1989; Bench et al, 1992; Drevets et al, 1992; Pardo et al, 1993; Mayberg, 1994; George et al, 1995; Schneider et al, 1995; Gemar et al, 1996; Cabib and Puglisi-Allegra, 1996; Paradiso et al, 1997; Lane et al, 1997; Mayberg et al, 1997; Drevets, 1998; Drevets, 2000; Drevets et al, 2002). Lesiones en el NST pueden desencadenar reacciones maníacas y euforia, probablemente a través de mecanismos dopaminérgicos (Barraquer-Bordas and Peres-Serra, 1965; Trillet et al, 1995), y se conocen también reacciones maníacas en trastornos del movimiento hiperkinéticos (Black and Perlmutter, 1997). Además, una amplia evidencia en estudios animales demuestra que el sistema mesolímbico dopaminérgico puede representar un 'circuito final común' en la acción antidepressiva (Willner, 1997a), y los efectos antidepressivos de drogas que actúan primariamente como agonistas directos (pramipexol) (Rektorova et al, 2003; Siuciak and Fujizawara, 2004; Rektorova et al, 2005) o indirectos (nomifensina, bupropion, amoxapina, bajas dosis de amisulpiride) son también consistentes con un mecanismo dopaminérgico de la acción antidepressiva (Willner, 1997b; Willner, 2002). Se ha sugerido que los comportamientos hiperactivos serían secundarios a un excesivo impulso excitatorio subcortical a través de los circuitos corticales mediales y orbitofrontales, mientras que los comportamientos hipoactivos serían comparables al estado motor hipoactivo secundario a la hipoestimulación de estos

circuitos (Kulisevsky et al, 2001); esta hipótesis proviene de la observación de anomalías concurrentes en el movimiento y comportamiento (hipercinesia-conductas desinhibidas e hipocinesia-conductas inhibidas) en otras enfermedades de los GB (Kulisevsky et al, 2001), y con base en los modelos propuestos de disfunción de los GB (Alexander et al, 1986; Albin et al, 1995; Cummings, 1995).

Por otra parte, la dopamina está implicada en los procesos de *recompensa* y *adicción* (Wise and Rompre, 1989; Jackson and Westlind-Danielsson, 1994; Schultz, 1997) a través de un complejo circuito mesolímbico de 'recompensa' que se inicia en el ATV (en el mesencéfalo ventral) y se dirige hacia el núcleo accumbens (estriado ventral), la corteza prefrontal y el complejo entorrinal y amigdaloides (Bjorklund and Lindvall, 1984; German et al, 1989; Forno et al, 1996, Schultz et al, 1997; Meredith and Totterdell, 1999; Damier et al, 1999). Se acepta en general que a través de este circuito, las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas tienen un papel en el procesamiento de los estímulos de recompensa que refuerzan positivamente y pueden facilitar reacciones hedónicas positivas (Wise, 2004; Ungless, 2004). En los animales, se han observado 'explosiones' fásicas de descarga en células dopaminérgicas durante el reforzamiento o *feedback* positivo (Schultz et al, 1997; Schultz, 2002), lo cual se considera que actúan como señales maestras que conducen al aprendizaje de comportamientos de recompensa, y pequeñas 'caídas' de dopamina por debajo del nivel basal ante eventos adversos o elecciones que no conllevan una recompensa (Schultz, 2002; Satoh et al, 2003); en humanos, se ha inferido que ocurre algo parecido durante los reforzamientos positivos y negativos (Holroyd and Coles, 2002; Zald et al, 2004). Se debe decir, sin embargo, que la dopamina no es el único neurotransmisor implicado en la recompensa, y que las neuronas dopaminérgicas no son la vía final común para todas las recompensas (Wise and Rompre, 1989).

. La dopamina tiene conocidos efectos *euforizantes* (Diehl and Gershon, 1992; Wise, 1996). Los efectos euporizantes de los psicoestimulantes (Cantello et al, 1989; Kuhar et al, 1991; Knuston et al, 2004) y de las drogas antiparkinsonianas (Giovannoni et al, 2000; Lemke et al, 2002; Ring and Serra-Mestres, 2002) podrían estar mediados por el circuito 'de recompensa' descrito en el párrafo anterior

(coincidente en su mayor parte con el circuito asociado a la depresión), en particular con los receptores dopaminérgicos del núcleo accumbens (estriado ventral). La disfunción de esta circuito se ha relacionado con el desarrollo de anhedonia (Fibiger, 1984; Schultz et al, 1995; Robbins and Evritt, 1996; Goerent et al, 1999; Isella et al, 2003) y de conductas adictivas (Lawrence et al, 2003; Linzasoro et al, 2004). De hecho, recientemente se ha descrito en pacientes con EP (Giovannoni et al, 2000; Bearn et al, 2004) el síndrome de ‘disregulación hedonística homeostática’ (Koob and Le Moal, 1997), el cual se caracteriza por la auto-medicación y adicción a drogas dopaminérgicas, y se ha hallado en el 3-4% de los pacientes con EP (Pezzella et al, 2005).

. Los síntomas *depresivos* se relacionan también con la alteración del circuito dopaminérgico mesolímbico-mesocortical (límbico, o cíngulo anterior). La amígdala, relacionada con la corteza cíngula anterior, es una estructura clave para los procesos emocionales (LeDoux, 2000), y las alteraciones funcionales de la amígdala se han correlacionado con la severidad de la depresión endógena (Drevets, 1998). Existen modelos animales de ‘depresión’ que han demostrado una transmisión dopaminérgica deficiente (Gambarana et al, 1995; Willner, 1995; Willner, 1997b). En humanos, la conexión entre la dopamina y la depresión mayor idiopática no es muy consistente (Bunney et al, 1969; Währens and Gerlach, 1981). Sin embargo, varios autores han comunicado que lesiones en el estriado pueden inducir apatía y falta de motivación (Laplaine et al, 1982; Habib and Poncet, 1988; Bathia and Marsden, 1994), y hay estudios con neuroimagen (PET o RM funcional) que muestran cambios del metabolismo cerebral en las áreas mesolímbicas-mesocorticales, tanto en depresión mayor activa (Mayberg et al, 1992; Bench et al, 1992; Bremner et al, 1997) como en sujetos a los que se les indujo una tristeza transitoria tras rememoración de una hecho triste (Liotti et al, 2002). Se ha propuesto, también gracias a estudios con PET, que la depresión mayor podría ser consecuencia de una conexión anormal entre las estructuras prefrontales (corteza frontal lateral y medial) y las estructuras límbicas (corteza orbitofrontal y giro cíngulo anterior) (Mayberg, 1994; Mayberg et al, 1999).

Cirugía de los ganglios basales: efectos agudos sobre la cognición y el humor

La cirugía funcional de la EP, en pleno resurgimiento desde hace unos años, ha permitido apoyar la teoría de etiologías diferentes de los síntomas motores y no motores de la EP, conocer con mayor exactitud el tipo de respuestas clínicas, motoras y no motoras que ocurren dentro de los GB e investigar más sobre los circuitos ganglios basales-talamocorticales.

Además de aliviar los síntomas motores de la EP, tanto las lesiones por termocoagulación como la estimulación cerebral profunda (ECP) de GPi y NST y/o zonas adyacentes pueden alterar, tanto a corto como a largo plazo, ciertas funciones cognitivas, en concreto tareas frontales ejecutivas (Soukup et al, 1997; Jahanshahi et al, 2000; Dujardin et al, 2001b), e inducir cambios del humor (Berney et al, 2002, Anderson and Mullins, 2003; Piasecki and Jefferson, 2004). Por su relación con el contenido de este trabajo, se describirán únicamente los efectos agudos de la cirugía funcional de la EP en la cognición y el humor.

a. Efectos cognitivos

La *palidotomía bilateral* (técnica no empleada en la actualidad) se ha relacionado con alteraciones cognitivas similares al síndrome de pérdida de la autoactivación psíquica, consistente en abulia, pérdida de la iniciativa y automatismos mentales ('obsessional slowness'). Algunos estudios en pacientes sometidos a *palidotomía posteroventral unilateral* no han hallado alteraciones cognitivas significativas (Baron et al, 1996; Alegret et al, 2003), aunque la mayoría observaron una reducción de la fluencia verbal y/o alteraciones frontales ejecutivas (Uitti et al, 1997; Masterman et al, 1998; Scott et al, 1998; Yokohama et al, 1999; Lombardi et al, 2000; Stebbins et al, 2000; Carr et al, 2003). Otros autores apreciaron alteraciones de funciones específicas fronto-estriatales como déficits de fluencia verbal, memoria verbal y funciones ejecutivas (flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, razonamiento abstracto y velocidad de procesamiento) (Junqué et al, 1999).

Efectos cognitivos agudos de la ECP: la *estimulación bilateral del GPi* por sí sola no produjo en un estudio cambios significativos en el rendimiento cognitivo, mientras

que la levodopa (LD) por si sola (en *off* estimulación) redujo en el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) el número de categorías y el de respuestas correctas (Pascual-Sedano et al, 1999), lo cual indica que la ECP bilateral del GPi a los parámetros empleados para producir mejoría motora no se asocia a efectos adversos cognitivos agudos en los pacientes con EP avanzada. Estos resultados también apoyan observaciones previas de los efectos adversos de la administración aguda de LD en las tareas frontales que requieren un alto nivel de procesamiento central, como el WCST (Kulisevsky et al, 2000), de lo cual se hablará más adelante. En lo que respecta a la *estimulación bilateral del NST*, se ha descrito una mejoría en algunos tests ejecutivos (Stroop y Trail Making Tests) en situación *on* estimulador versus *off* estimulador, relacionado con la mejoría de la velocidad psicomotora (tiempo en el que se realiza) pero no en el rendimiento cognitivo (mejoría de resultados) (Pillon et al, 2000), de la misma forma que puede observarse en tests ejecutivos de baja complejidad con los efectos de la LD (Kulisevsky et al, 1996). También mejoraron en situación *on* un test de memoria de trabajo espacial y un test de ordenamiento de dígitos (Pillon et al, 2000). Como puede observarse un rendimiento superior en estos tests en pacientes *de novo* desde el estado sin tratamiento al tratamiento con LD o agonistas dopaminérgicos (Kulisevsky et al, 2000), los autores sugieren que los efectos motor y cognitivo de la ECP subtalámica remedan los del tratamiento con LD, y reconocen que sus conclusiones se ven limitadas por el hecho de que los pacientes tanto en situación *off* como *on* estimulador recibían tratamiento con LD, y ésta pudo afectar el estado cognitivo (Pillon et al, 2000). Jahanshahi et al. (2000) observaron cambios significativos (mejoría de algunas tareas y empeoramiento de otras) del rendimiento ejecutivo con estimulación aguda bilateral del NST, pero no con la estimulación bilateral del GPi. Sin embargo, otro estudio de estimulación *on* y *off* con y sin LD tuvo resultados diferentes, pues el rendimiento cognitivo no se vio afectado por las diferentes condiciones de estimulación ni por el tratamiento con LD (Schneider et al, 2003).

Por último, el análisis electrofisiológico en la estimulación bilateral del NST ha reportado mejoría en la función de la corteza frontal con la estimulación (Gerschlager et al, 1999), y el PET ha mostrado durante la estimulación *on* (en comparación con la estimulación *off*) una alteración del rendimiento del test de

Stroop con interferencia (aumento del tiempo de reacción, TR) coincidente con una reducción de la actividad de la corteza cingulada anterior y del estriado ventral (Schroeder et al, 2002).

En resumen, los estudios de cognición en la cirugía funcional de la EP han dado evidencia de la existencia en el pálido humano de circuitos cognitivos diferentes y disociados de los circuitos motores (Lombardi et al, 2000). Entre los efectos cognitivos de esta cirugía, llama la atención el hallazgo reiterado de alteraciones significativas de la fluencia verbal, alteración que aparece disociada de otros tests ejecutivos, observada tanto en series con palidotomía como con ECP palidal y subtalámica. Se ha sugerido que la fluencia verbal, al ser una tarea menos guiada externamente que otras tareas ejecutivas y requerir mayor autoactivación, podría ser más sensible a cambios sutiles de personalidad y conducta, tales como una disminución de la autoactivación psíquica. Schroeder et al. (2003) demostraron con PET que la activación de los circuitos fronto-temporales durante una tarea de fluencia verbal es menor durante la estimulación del NST (comparado con la estimulación *off*), dando de este modo una explicación a este fenómeno tan frecuente.

b. Efectos sobre el humor

Numerosos trabajos evidencian que la ECP, en especial la estimulación del NST (o zonas adyacentes) para aliviar los síntomas de la EP también pueden cambiar de modo agudo o subagudo el humor, e inducir apatía (Krack et al, 1998), depresión (Ghika et al, 1999; Bejjani et al, 1999; Caputo et al, 2001; Stefurak et al, 2003) -en ocasiones con intentos de suicidio (Berney et al, 2002)-, y, de modo aparentemente contradictorio, mejoría del humor y/o euforia (Ardouin et al, 1999; Saint-Cyr et al, 2000; Perozzo et al, 2001ab; Funkiewiez et al, 2003; Schneider et al, 2003) o manía (Ghika et al, 1999; Kulisevsky et al, 2002; Romito et al, 2002). La explicación de estos fenómenos no está clara, pero es probable que sean consecuencia de la modulación directa dentro del NST o de áreas adyacentes, o por estimulación directa o por propagación de la corriente, y relacionado con cambios de los circuitos distales del NST (Stefurak et al, 2003). Se han descrito cambios corticales tèmpero-parietales coincidiendo con síntomas depresivos agudos inducidos por ECP

de la sustancia nigra (Bejjani et al, 1999), y un estudio reciente identificó, mediante RM funcional, cambios en las estructuras mesolímbicas-mesocorticales coincidiendo con depresión aguda transitoria inducida por la ECP, con el electrodo situado próximo al NST, pero dentro de los campos de Forel/zona incerta. Además, se identificó en el lado contralateral (cuya estimulación producía mejoría motora sin efectos en el humor) un patrón claramente separado de activación de las regiones motoras coincidiendo con mejoría motora, por lo que los autores concluyen que se trata de una nueva evidencia que apoya la segregación de los circuitos motores y no motores ganglios basales-talamocorticales y sugieren convergencia de estos circuitos dentro del NST y regiones adyacentes (campos de Forel/zona incerta) (Stefurak et al, 2003). La euforia postoperatoria se ha interpretado como reactiva a la mejoría del estado motor (Perozzo et al, 2001b). Las numerosas comunicaciones de cambios agudos del humor en relación con la estimulación del NST, junto con el hecho de que los cinco circuitos fronto-subcorticales pasen a través del NST (Alexander et al, 1990) y los cambios (ya apuntados en otro capítulo) en el patrón de actividad cerebral producidos por la estimulación del NST en el AMS, giro cingulado y corteza DLPF (Limousin et al, 1997; Ceballos-Baumann et al, 1999; Stefurak et al, 2003), indican que este núcleo no solo está implicado en la regulación de las funciones motoras y oculomotoras, sino también en las funciones cognitivas, conductuales y anímicas (Funkiewiez et al, 2003), estas últimas a través de conexiones con el circuito límbico (Groenewegen and Berendse, 1990), como se comentó anteriormente. El NST es de pequeño tamaño, por lo que es posible que la corriente de estimulación afecte la totalidad del núcleo e induzca efectos sensoriomotores, afectivos y cognitivos. Los efectos psicotropos pueden relacionarse con el propio NST o con la difusión de la corriente a áreas vecinas, como la pars reticulata de la sustancia nigra o el hipotálamo (Funkiewiez et al, 2003).

1.2. ANATOMÍA FUNCIONAL DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La EP está causada por una degeneración de las células dopaminérgicas en el *mesencéfalo ventral*: pars compacta de la sustancia nigra (SNc, área A9) y en el área tegmental ventral, de localización más medial (ATV, área A10) (Damier et al, 1999). La SNc envía proyecciones al putamen dorsolateral y, en menor medida, al caudado, y el ATV envía proyecciones al núcleo accumbens (estriado ventral) y a la corteza prefrontal (Girault and Greengard, 2004) (Figura 7). Estas vías paralelas afectarían, a través del tálamo y a través de las estructuras más bajas del tronco-encéfalo, la actividad cortical.

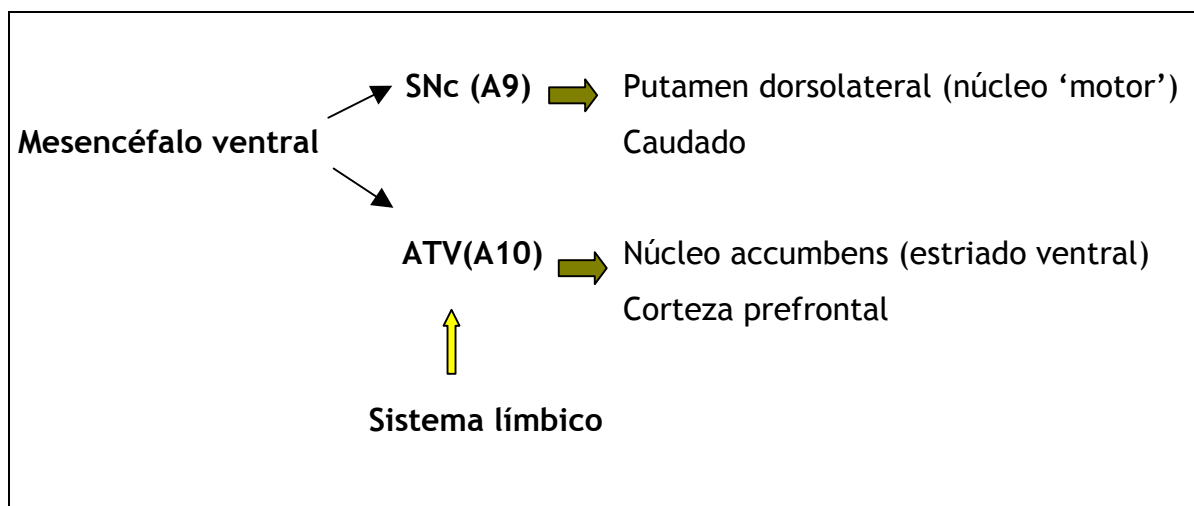


Figura 7. Proyecciones dopaminérgicas desde el mesencéfalo ventral.

. La degeneración neuronal en la SNc y en el ATV conlleva una marcada reducción de los niveles de *dopamina* cerebral, principalmente en estriado, y también, aunque en menor grado, en el área mesolímbica-mesocortical (área límbica y corteza prefrontal), pues el núcleo accumbens (estriado ventral) forma parte del circuito mesolímbico-mesocortical (Javoy-Agid and Agid, 1980; Scatton et al, 1982; Cummings, 1992; Parent and Hazrati, 1995b; Braak et al, 1995; Ouchi et al, 1999; Nakano, 2000; Joyce et al, 2001). El sistema mesolímbico, además de por el núcleo accumbens (estriado ventral), está integrado por el área olfatoria y el hipotálamo

lateral, y el sistema mesocortical por el giro cingulado, el hipocampo y la corteza prefrontal. Además, la amígdala tiene conexiones con la corteza cingulada anterior (LeDoux, 2000). La parte medial del NST se conecta con la parte 'límbica' del pálido y del estriado, así como con la corteza prefrontal y cingulada, lo cual ha hecho hipotetizar que el NST esté implicado en el procesamiento de la información límbica (Groenewegen and Berendse, 1990).

El déficit dopaminérgico en la EP es intenso en el putamen y menos severo en el caudado (Bernheimer et al, 1973; Kish et al, 1988; Wilson et al, 1996; Lang and Lozano, 1998), mientras que el déficit dopaminérgico en el núcleo accumbens (estriado ventral) es variable en cada paciente, pero en general está menos afectado que las regiones dorsales del estriado (Martin et al, 1986; Kish et al, 1988). Los síntomas motores cardinales de la EP, como la rigidez y la hipocinesia, aparecen como consecuencia de una pérdida substancial de dopamina en putamen (Hornykiewicz and Kish, 1986), el cual es considerado como el núcleo 'motor' del estriado (Alexander et al, 1986), mientras que una depleción significativa de la dopamina del sistema mesolímbico-mesocortical puede manifestarse con disfunción cognitiva y depresión.

Se ha propuesto la división en tres partes de la SNc y las áreas relacionadas de neuronas dopaminérgicas: SN ventrolateral, SN dorsomedial y zona paranigral (ATV) (Narabayashi, 1999). Cada una de estas partes envían proyecciones respectivamente al putamen, al núcleo caudado, y al estriado ventral o al núcleo accumbens. Mientras que el circuito de SNc al putamen (a través de las dos vías, directa e indirecta) es crucial para la función motora, los circuitos SNc dorsomedial-caudado y ATV-accumbens/corteza prefrontal estarían más implicadas en funciones asociativas, cognitivas y emocionales. En la EP existen diferentes grados de degeneración neuronal entre las dos partes de la SNc (Goto et al, 1989; Gibb and Lees, 1991), y este contraste entre la parte ventral y la parte dorsal de la SNc es más llamativo en pacientes jóvenes, lo que sugiere que la patología está más limitada a la parte ventral de la SNc en los pacientes con inicio de la EP en la juventud, que en aquellos con inicio tardío de la enfermedad.

Depleción de dopamina y enfermedad de Parkinson

La dopamina tiene efectos opuestos en las dos vías que se inician en el estriado (Figura 4): tiene un efecto excitador en la vía directa con receptores D1, y un efecto inhibitorio en la vía indirecta que contiene receptores D2. Por lo tanto, *la dopamina facilita el flujo de información a través de la vía directa ('Go') a expensas de la vía indirecta ('NoGo'), la cual está suprimida por la dopamina*. Al final de la cadena, esto conduce mediante un aumento de la inhibición de las neuronas eferentes de los GB, a una desinhibición del sistema talamocortical. Visto así, la dopamina facilita la expresión de las eferencias del sistema talamocortical, es decir, la expresión del 'output' motor, conductual y cognitivo.

En la EP existe una *depleción de dopamina*, lo cual hace que las dos vías pierdan su equilibrio y actúen en la misma dirección. Se produce una hiperactividad del NST y de los núcleos de salida o eferentes (GPi y SNr) de los GB, y, consecuentemente, una supresión de la actividad talamocortical (DeLong, 1990; DeLong and Wichman, 1993). Así, existe una desaferentización funcional de la corteza motora, lo cual se relaciona con la bradicinesia tan característica de la EP, y, en menor medida, con la rigidez (Hoover and Strick, 1993).

Por otra parte, la *dopamina* no es el único neurotransmisor implicado en la patogenia de la EP, pues en esta enfermedad existe una afectación variable, aunque menor, del sistema *serotonérgico* del tronco-encéfalo (NDR), del sistema *noradrenérgico* desde el locus ceruleus (LC), del sistema *colinérgico* desde el núcleo basal de Meynert (nbM), y del sistema *glutamatérgico* desde el núcleo pedúnculo pontino (Scatton et al, 1983; Nakano and Hirano, 1984; Halliday et al, 1990b; Jellinger, 1999a). El PET sugiere que existe una captación de fluorodopa por neuronas serotonérgicas y adrenérgicas del mesencéfalo dorsal y regiones pontinas (Rakshi et al, 1999). Las alteraciones de estos sistemas no dopaminérgicos podrían tener un importante papel (permisivo o determinante) en la etiología de las disfunciones cognitivas y alteraciones del humor que se observan en la EP (Pillon et al, 1989a), como se comenta más adelante.

1.3. ¿CUÁL ES LA CAUSA DE LAS FLUCTUACIONES MOTORAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON? PACIENTES ESTABLES VS. FLUCTUANTES. NEUROIMAGEN FUNCIONAL

Después de transcurrido un tiempo variable durante el cual se produce una muy buena respuesta a la medicación con agentes dopaminérgicos, la mayoría de pacientes con EP entran en una nueva fase de la enfermedad. El enfermo, que hasta ahora había obtenido una mejoría notable, y sobre todo estable, comienza a presentar complicaciones motoras del tipo de fluctuaciones y discinesias (Schrag and Quinn, 2000; Adler, 2002). Las *fluctuaciones* se definen como la presencia de períodos (períodos *off*) durante los cuales el paciente no responde adecuadamente a una dosis de medicación dopaminérgica o sus efectos duran poco tiempo (Ogasahara et al, 1984; Nutt and Holford, 1996). Además de esta transitoria aparición y desaparición del parkinsonismo (también llamado deterioro de fin de dosis o *wearing-off*), que es a menudo la primera complicación que surge, aparecen movimientos involuntarios anormales, llamados discinesias, asociados con un exceso relativo de estimulación dopaminérgica (Schrag and Quinn, 2000). Las fluctuaciones y discinesias producen un cambio sustancial en la expresión clínica de la enfermedad. La incidencia de las fluctuaciones motoras varía mucho en los artículos publicados (Ahlskog and Muenter, 2001). Aunque lo aceptado en general es que la mitad de los pacientes las presentan a los cinco años y una gran mayoría a los diez años de inicio de los fármacos dopaminérgicos (Marsden and Parkes, 1977), estudios más recientes indican que hasta el 50% de los pacientes pueden desarrollar estas complicaciones en los dos primeros años de tratamiento (Parkinson Study Group, 1996; Parkinson Study Group, 2000). Hoy, a los 35 años de uso generalizado de LD, gran cantidad de enfermos se encuentra en esta situación.

Aunque en el origen de las fluctuaciones pueden intervenir algunos factores periféricos, se considera que son más importantes los centrales, como la *estimulación dopaminérgica pulsátil (no fisiológica) de los receptores estriatales* y una *capacidad reducida de almacenamiento de la dopamina*. Por esto, la aparición de fluctuaciones motoras en respuesta a la LD indica progresión de la enfermedad

(Sage and Mark, 1994). Los principales substratos parecen ser la pérdida progresiva de la habilidad presináptica del estriado en la EP para almacenar la dopamina formada desde la LD (Marsden and Jenner, 1981; Fabbrini et al, 1988; Mouradian et al, 1988; Chase et al, 1993; Bravi et al, 1994; Metman et al, 2000) junto con la progresiva relevancia de la respuesta de corta duración sobre la respuesta de larga duración a la LD, en principio relacionada con la pérdida de un número suficientes de neuronas dopaminérgicas presinápticas (Nutt ad Holford, 1996). Se ha propuesto también que los cambios motores asociados con el fenómeno de deterioro de fin de dosis se producen por un estado *hipermetabólico dopaminérgico* ocasionado por la degradación intraneuronal acelerada de la dopamina nuevamente sintetizada, pero también rápidamente metabolizada (Rajput et al, 2004). Esto lleva nuevamente a teoría de la existencia de defectos en la capacidad de almacenamiento de la dopamina, esta vez confinados al pequeño *pool* de la dopamina que es sintetizada *de novo*, la cual constituye la forma activa y de fácil liberación del transmisor (Javoy and Glowinski, 1971; Glowinski et al, 1972).

Además de este estado hipermetabólico dopaminérgico, existen otros factores asociados con la estimulación crónica no fisiológica de los receptores dopaminérgicos que se han señalado importantes en la aparición del fenómeno de deterioro de fin de dosis. Entre éstos se encuentran los cambios adaptativos postsinápticos en la neurotransmisión/neuromodulación (sensibilización o tolerancia inversa) (Fleckenstein et al, 1997; Chase et al, 2000; Westin et al, 2001; Oh et al, 2003). La estimulación intermitente de los receptores dopaminérgicos de las neuronas medianas espinosas del estriado se ha implicado como causa de la activación por la proteína cinasa C (PKC) de la señal de cascada dendrítica; la PKC controla numerosas señales de cascada gracias a su habilidad para fosforilar proteínas *target* o diana (Fleckenstein et al, 1997; Chase et al, 2000; Westin et al, 2001; Oh et al, 2003). La activación de la señal de la PKC por la terapia crónica con LD puede promover la fosforilación selectiva de receptores glutamatérgicos coexpresados, los cual lleva a una incremento de la eficacia sináptica y al desarrollo de plasticidad sináptica, con relevancia para el fenómeno de *wearing-off* en la EP (Chase et al, 2000; Westin et al, 2001, Oh et al, 2003).

La neuroimagen funcional de la EP, en concreto estudios cerebrales mediante PET (Positron Emission Tomography, o Tomografía por Emisión de Positrones) y SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography, o Imagen Computerizada Tomográfica de Emisión de Fotones) son métodos objetivos y sensibles para el estudio *in vivo* de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales, que permiten monitorizar la progresión de la EP actuando como biomarcadores, y aportar datos sobre el origen de las fluctuaciones motoras (Brooks et al, 2003).

1.3.1. PET y fisiopatología de las fluctuaciones en la enfermedad de Parkinson

El PET con fluorodopa (^{18}F -dopa-PET) determina la integridad de los terminales dopaminérgicos del estriado. En la EP existe una característica reducción de la captación de fluorodopa, en especial en el putamen: en fases preclínicas y precoces de la enfermedad, se afecta en primer lugar el putamen dorsal, y según avanzan los síntomas se afecta la parte ventral del putamen (Morrish et al, 1996b). En fases medias y avanzadas, el PET discrimina a los pacientes de sujetos normales con una alta fiabilidad (Hu et al, 2001). La captación putaminal de fluorodopa (y no la del caudado) se considera como el marcador más sensible de la progresión de la EP (Morrish et al, 1996a; Morrish et al, 1998): al inicio de los síntomas, la captación de putamen es del 57-80% de lo normal y la del caudado de un 91%, con un periodo preclínico calculado de 3-7 años (Morrish et al, 1995; Morrish et al, 1996a; Morrish et al, 1998). Estos últimos autores realizaron un seguimiento de 32 meses a pacientes en estadios iniciales y avanzados de la EP, y los resultados los compararon con un grupo control: la tasa de reducción de la captación putaminal media de fluorodopa fue del 12.5% anual, y la tasa de progresión fue más rápida en los pacientes iniciales comparados con aquellos en fases más avanzadas, aunque sin llegar a ser significativo (Morrish et al, 1996a). En otros dos estudios de seguimiento, el declive en la captación putaminal de fluorodopa a los dos años desde el inicio del tratamiento dopaminérgico fue del -13% al-20% (Rakshi et al, 2002; Whone et al, 2003). Un trabajo comparando directamente pacientes con EP inicial y avanzada, halló que aquellos con EP avanzada presentaban menor

captación de fluorodopa en mesencéfalo dorsal y ventral, zona dorsal de la protuberancia y en el estriado, respecto de los pacientes con EP precoz (Rakshi et al, 1999). En uno de los pocos estudios con neuroimagen funcional diferenciando a los pacientes entre estables ($n = 15$) y fluctuantes ($n = 52$), se halló que la captación de fluorodopa era significativamente menor en los pacientes fluctuantes que en los estables: 12% menos de captación en caudado y 28% menos en putamen; las diferencias se mantenían ajustando a los pacientes por duración de la EP y edad de inicio de la EP (de la Fuente-Fernández et al, 2000). Con estos datos, y con un modelo matemático posterior sobre la liberación de dopamina intravesicular del mismo grupo de trabajo (de la Fuente-Fernández et al, 2004a), se aportó una evidencia de que las fluctuaciones pueden deberse a una alteración de los receptores presinápticos. Sin embargo, debido al considerable solapamiento entre grupos en el estudio con neuroimagen, los autores no descartan otros factores en el desarrollo de las fluctuaciones, como mecanismos postsinápticos y/o aumento del *turnover* (o metabolismo) de la dopamina.

Las fluctuaciones motoras de la EP también se han estudiado en los últimos años con ^{11}C raclopride, ligando de los receptores dopaminérgicos D2. Los estudios con PET usando este marcador en pacientes que desarrollan fluctuaciones motoras en el curso de la enfermedad mostraron que las oscilaciones en la concentración sináptica de dopamina preceden a la aparición clínica del fenómeno de deterioro de fin de dosis, lo que sugiere que un aumento del *turnover* de la dopamina tiene un relevante papel en la patogénesis de las fluctuaciones motoras en la EP (de la Fuente-Fernández et al, 2001b; Stoessl and de la Fuente-Fernández et al, 2003). Los mismos autores, en un trabajo posterior, demuestran que los cambios que induce la LD en los niveles sinápticos de dopamina aumentan con la progresión de la EP: los pacientes con EP y discinesias tienen mayores aumentos sinápticos del nivel de dopamina una hora post-LD (medido igualmente con ^{11}C raclopride PET) que aquellos con respuesta estable a la LD, y sugieren que la ocupación de los receptores debidos a estos niveles aumentados de dopamina sináptica podría ser la causa de las discinesias en la EP (de la Fuente-Fernández et al, 2004b). Turjansky et al. (1997) llegaron a la conclusión de que es improbable que las discinesias sean consecuencia de una alteración primaria de la disponibilidad de los receptores de

dopamina, pues no obtuvieron diferencias en la cuantificación de receptores D1 y D2 en putamen ni en caudado entre dos grupos de pacientes con EP, con y sin discinesias.

1.3.2. SPECT y fisiopatología de las fluctuaciones en la enfermedad de Parkinson

El ^{123}I - β -CIT-SPECT y el ^{123}I -FP-CIT-SPECT (DaTSCAN-SPECT) miden los transportadores estriatales de dopamina, proteínas presinápticas situadas en la membrana de las neuronas dopaminérgicas cuya función es captar activamente la dopamina de la hendidura sináptica tras la interacción de la dopamina con los receptores postsinápticos (Kaufman et al, 1991; Jaber et al, 1997). Su cuantificación indica el grado de denervación dopaminérgica. No existen estudios en los que se exploren mediante SPECT los transportadores dopaminérgicos diferenciando a los pacientes según la respuesta estable o fluctuante a los agentes parkinsonianos. Sí se ha estudiado a pacientes afectados de EP con diferente duración y/o grado de severidad motora, pero sin hacer referencia a la presencia o no de fluctuaciones y/o de discinesias (Seibyl et al, 1995; Ishikawa et al, 1996; Booij et al, 1997; Brucke et al, 1997; Benamer et al, 2000; Pirker et al, 2003). Existe una correlación entre los transportadores de dopamina y la severidad de la EP (Seibyl et al, 1995; Brucke et al, 1997). Esto se ha demostrado para los pacientes en estadios I y II de Hoehn and Yahr (Ishikawa et al, 1996; Benamer et al, 2000), y también para fases más tardías de la EP (Hoehn and Yahr II-IV) (Benamer et al, 2000). Estos últimos autores también hallaron una correlación entre el declive de la captación en estriado, putamen y caudado y la duración de la EP.

En estudios longitudinales, la pérdida del transportador de dopamina sigue un declive conforme avanza la EP, de tipo lineal (Pirker et al, 2003) o exponencial (Schwarz et al, 2004). El declive medio en la captación estriatal de este marcador presináptico, medido con ^{123}I - β -CIT-SPECT, fue del 10% a los 22 meses del inicio del tratamiento dopaminérgico (pramipexol o LD), 15% a los 34 meses y 21% a los 46 meses, lo que representa un 5.2% anual. El porcentaje de pérdida de la

captación estriatal de ^{123}I - β -CIT desde la situación basal se correlacionó con el cambio de la UPDRS a lo largo del tiempo durante los 46 meses de seguimiento (Parkinson Study Group, 2002). Pero en este estudio no se menciona el desarrollo de fluctuaciones en los pacientes explorados con neuroimagen. Otro trabajo posterior halló una reducción lineal en la captación estriatal en de los 5-7 años siguientes al inicio de los síntomas de la EP, siendo el declive anual relativo del 3 al 4.5% (Pirker et al, 2003).

1.4. LEVODOPA ESTÁNDAR (LD-St) VS. LEVODOPA DE LIBERACIÓN CONTROLADA Ó RETARD (LD-R)

La levodopa es el fármaco sintomáticamente más efectivo en el tratamiento de la EP. Se trata de un precursor de la dopamina que atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE). El mecanismo exacto de acción de la LD no se conoce completamente, y, aunque su efecto parece derivar principalmente de su capacidad de elevar los niveles de dopamina en el estriado (Hornykiewicz, 1974; Obeso et al, 2000). La concentración de LD en plasma correlaciona significativamente con la dosis administrada en gran parte de la población parkinsoniana, y también coincide con la respuesta terapéutica en muchos, pero no en todos los pacientes (Bianchine and Shaw, 1976).

La LD-St y la LD-R son dos formas diferentes de liberación de LD: la LD-R posee una matriz monolítica que libera sus componentes de forma lenta, por erosión y disolución de su superficie, produciendo unos niveles más estables y prolongados que los preparados de LD-St, y un pico en sangre menos abrupto: el tiempo medio preciso para alcanzar la concentración máxima de LD-St (T_{max}) es de 0.75-1 horas tras la administración de LD-St y de 2-2.5 horas en el caso de la LD-R (Yeh et al, 1989; LeWitt et al, 1989; Cedarbaum et al, 1989; Harder et al, 1995). Las concentraciones plasmáticas medias a lo largo de un periodo de ocho horas son significativamente mayores con LD-R que con LD-St. La C_{max} de LD-R (pico de LD en plasma) se ha hallado ligeramente más alta (Cedarbaum et al, 1989) o más baja (Pahwa et al, 1996) que la de la LD-St. La LD-R proporciona una biodisponibilidad

de LD del 71%, mientras que la de LD-St es del 99% (Yeh et al, 1989). En general, existe una gran variabilidad intra- e interindividual en la farmacocinética de la LD, independientemente de las combinaciones usadas (Nyholm et al, 2002). En pacientes parkinsonianos con fluctuaciones motoras, se ha comunicado que la LD-R disminuye las respuestas de pico de dosis y deterioro de fin de dosis que se producen con la LD-St (LeWitt et al, 1989).

1.5. ENFERMEDAD DE PARKINSON Y TRASTORNOS COGNITIVOS

Los trastornos cognitivos en la EP han pasado por diferentes etapas de consideración: inicialmente no se reconocieron (Parkinson, 1817), y posteriormente se atribuyeron a la coexistencia de una enfermedad de Alzheimer (EA) (Rossor, 1981; Whitehouse, 1986). Más tarde la EP pasó a ser el paradigma de ‘demencia subcortical’ (en contraste con la ‘demencia cortical’ tipo Alzheimer) y hoy en día se sabe que las alteraciones cognitivas de esta enfermedad, aunque con gran variación en su intensidad, son bastante características y corresponden principalmente a una *disfunción (pre)frontal* y a un *síndrome disejecutivo* (Pillon et al, 1986; Taylor et al, 1986; Gotham et al, 1988; Brown and Marsden, 1990; Pillon et al, 1991; Litvan et al, 1991; Owen et al, 1992; Dubois et al, 1994; Dubois and Pillon, 1997; Emre, 2003 ab; Vingerhoets et al, 2003; Zgaljardic et al, 2003; Weintraub et al, 2005). A pesar de esto, no siempre son claras las diferencias neuropsicológicas entre la EA y la EP (Whitehouse, 1986).

Las alteraciones cognitivas de la EP existen tanto en los estadios iniciales de la enfermedad como en fases avanzadas, y su intensidad también es variable, existiendo desde leves trastornos focales hasta la demencia global. El declive medio anual en el MMSE (Mini-Mental State Examination) de los pacientes con EP no demenciados es de 1 punto, similar a los sujetos control no demenciados (aunque se debe tener en cuenta que el MMSE no evalúa de modo adecuado el síndrome disejecutivo de la EP); en los pacientes con EP y demencia, el declive medio anual

del MMSE es de 2.3 puntos, similar al observado en los pacientes con EA (Aarsland et al, 2004). Por otra parte, en los pacientes que desarrollan la EP tardíamente parece existir una característica personalidad premórbida (con rasgos de inflexibilidad, moral rígida, precaución excesiva, estoicismo e introversión) (Poewe et al, 1983; Menza et al, 1993a) que se considera relacionada directamente con la patología subyacente de la EP (Menza et al, 1995), y cuya relación con el posterior desarrollo de trastornos cognitivos aun no se conoce (Girotti et al, 1988).

El perfil 'subcortical' (que también se observa en otras enfermedades neurodegenerativas, como en la enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple, demencia vascular subcortical y enfermedad de Wilson) incluye en grado variable (Elias and Treland, 1999):

- . Enlentecimiento del procesamiento mental ('bradifrenia')
- . Trastorno de la memoria (más relacionado con alteraciones ejecutivas y de la atención, no de la retención)
- . Alteración de la memoria de trabajo (*working memory*) verbal y espacial
- . Alteración de las funciones ejecutivas
- . Trastornos visuoespaciales y visuoespaciales
- . Posible depresión o apatía
- . Ausencia de trastornos neuropsicológicos 'corticales' (afasia, apraxia o agnosia)
- . Ausencia de trastorno amnésico de memoria

A efectos prácticos, los trastornos cognitivos de la EP pueden ser divididos en trastornos cognitivos iniciales o sutiles, que afectan a dominios concretos neuropsicológicos y que no afectan al funcionamiento diario del paciente, y en trastornos cognitivos severos (que se producen en general en fases más avanzadas), lo suficientemente extensos para alterar las actividades de la vida diaria, y que cumplen por lo tanto los criterios del DSM-IV para demencia (Emre, 2003ab).

1.5.1. Trastornos cognitivos leves de la enfermedad de Parkinson

En los estadios precoces de la EP, con predominio de pérdida de células nigrales A9 (SNc), pueden existir trastornos cognitivos sutiles o leves, la mayoría relacionados con la función del lóbulo frontal (Lees and Smith, 1983; Lees, 1992; Dubois and Pillon, 1997; Peavy et al, 2001; Stocchi and Brusa, 2000), solo demostrables con tests neuropsicológicos apropiados y que no suelen suponer un problema significativo para el paciente (Tabla 2).

Los principales aspectos cognitivos alterados son las *funciones frontales ejecutivas* (Flowers and Robertson, 1985; Taylor et al, 1986; Pillon et al, 1986; Beatty and Monson, 1990; Brown and Marsden, 1990; Cooper et al, 1991; Litvan et al, 1991; Auriacombe et al, 1993; Pillon et al, 1993; Bondi et al, 1993; Owen et al, 1993a; Farina et al, 1994; Owen et al, 1995; Troyer et al, 1998; Portin et al, 2000; Kanazawa et al, 2001; Dujardin et al, 2003; Zgaljardic et al, 2003), *memoria* (Warburton 1967; Wilson et al, 1980; Owen et al, 1991; Cooper et al, 1992, Owen et al, 1993a; Katai, 1999; Whittington et al, 2000), *atención* (Downes et al, 1989; Litvan et al, 1991; Stam et al, 1993; Dujardin et al, 1999; Ravizza and Ivry, 2001; Ballard et al, 2002) y *habilidades visuoespaciales* (Villardita et al, 1982; Boller et al, 1984; Hovestadt et al, 1987; Girotti et al, 1988; Huber et al, 1989b; Pillon et al, 1991; Levin et al, 1991; Stern et al, 1993; Owen et al, 1993b; Farina et al, 2000; Crucian et al, 2000; Crucian et al, 2003; Crucian and Okun, 2003). Además, en los pacientes con EP se han descrito alteraciones en la velocidad de pensamiento (Johnson et al, 2004), en la generación de verbos (Péran et al, 2002), en la comprensión de frases (Grossman et al, 1991; Lieberman et al, 1992; Grossman et al, 1999; Grossman et al, 2000; Skeel et al, 2001; Grossman et al, 2001), y en la formación y descripción de conceptos (Portin et al, 2000).

El potencial evocado P300 está alterado, incluso en fase preclínica, en pacientes con EP y alteraciones de los tests frontales: la amplitud y la latencia de este potencial cuando se aplica un estímulo nuevo parece correlacionar con el grado de alteración de los tests, por lo que podría ser una herramienta útil para cuantificar el déficit cognitivo frontal en la EP (Iijima et al, 2000; Hozumi et al, 2000; Tsuchiya et al, 2000).

Tabla 2. Trastornos cognitivos leves en la EP y tests utilizados para su evaluación

<p>Funciones frontales ejecutivas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Generación de nuevos conceptos o sets, cambio de set y búsqueda de la regla: WCST ◆ Cambio de set: Trail Making Test ◆ Mantenimiento del set: fluencia fonética (FAS) ◆ Evocación a corto plazo (memoria de trabajo o <i>working memory</i>): Test de Sternberg y test de ordenamiento de dígitos (Digit Ordering Test, DOT) ◆ Resolución de problemas y planificación: Torre de Londres y Torre de Hanoi
<p>Memoria y atención</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Memoria de trabajo (<i>working memory</i>): tareas de manipulación cognitiva tras la retención durante un corto periodo de tiempo de determinados ítems: Test de Sternberg y test de ordenamiento de dígitos (Digit Ordering Test, DOT) ◆ Memoria explícita: tareas que requieren organización del material a ser recordado, ordenación temporal o aprendizaje condicional asociativo ◆ Atención: tareas atencionales complejas, como el test de Stroop con interferencia
<p>Funciones visuoespaciales</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Tareas que requieren cambio de disposición del set mental, autoelaboración de la respuesta, o capacidad de planificación avanzada ◆ Test visuoespacial de función ejecutiva (resolución de problemas y planificación): Torre de Londres y Torre de Hanoi
<p>Velocidad de pensamiento</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Tiempo de inspección visual: mide el procesamiento de la información o la toma de decisiones
<p>Aprendizaje</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Aprendizaje procedimental: tareas de Torres (Londres y Hanoi), lectura en espejo

Funciones frontales ejecutivas

Son los procesos mentales necesarios para la elaboración de un comportamiento *adaptativo* en respuesta a nuevas situaciones ambientales; es decir, se pueden definir como la capacidad para planificar, organizar y regular un comportamiento dirigido a un fin. Comprenden las habilidades conceptuales, resolución de problemas, memoria de trabajo y mantenimiento y cambio de set, así como la capacidad de iniciativa y planificación (Mesulam, 1986; Estévez-González et al, 2000).



Se considera que las funciones ejecutivas están bajo el control de la corteza prefrontal, el cual se conecta recíprocamente con el estriado (Alexander and Crutcher, 1990). La disfunción ejecutiva constituye el hecho central de los déficits neuropsicológicos de los pacientes con EP, con o sin demencia (Pillon et al, 1986; Litvan et al, 1991; Pillon et al, 1993; Zgaljardic et al, 2003), y podría ser mayor en pacientes con EP esporádico que en pacientes con EP familiar (Dujardin et al, 2001a).

La alteración cognitiva en la EP afecta a los *procesos guiados internamente*, con falta de guías explícitas y de claves externas (Taylor et al, 1986; Cools et al, 1994; Cools et al, 1999), y no a los guiados por claves externas, lo cual se ha denominado 'rigidez cognitiva' (análogo perceptual de la rigidez motora). Se manifiesta en fases iniciales de la enfermedad, incluso en pacientes no medicados (Brown and Marsden, 1990; Cooper et al, 1991; Lees, 1992), pero también puede observarse en fases avanzadas, y formar parte de los ciclos de fluctuación (Huber et al, 1987).

En estadios iniciales de la EP y/o en pacientes con EP sin demencia se observan *alteraciones del cambio de set atencional*, antes que alteraciones del mantenimiento del set (Flowers and Robertson, 1985; Richards et al, 1993). Los errores perseverativos son menos frecuentes (Owen et al, 1993a), lo cual hace que el tipo de disfunción ejecutiva en la EP difiera en este sentido de la ocasionada por afectación cortical frontal (Emre, 2003ab). El *cambio de set* es la habilidad para

alterar un modo de respuesta del comportamiento ante contingencias cambiantes (Gotham et al, 1988; Cools et al, 2001). Un set atencional podría definirse como una predisposición aprendida para atender a otros estímulos dimensionales o multidimensionales con el fin de producir una respuesta a estos estímulos. El cambio de set implica alterar las reglas del comportamiento guiado (Cools et al, 1999), por lo que el cambio de set atencional requiere que el sujeto responda a una cierta regla mediante un *feedback* o retroalimentación, que puede ser positiva o negativa. Tras la adquisición de la regla, ésta vuelve a cambiar. Para tener éxito, el sujeto debe dejar de responder a la primera regla, buscando la nueva regla mediante ensayo y error y cambiar sus respuestas hacia esta nueva dimensión. Para evaluar este aspecto neuropsicológico se usa con frecuencia el WCST (Milner, 1963), cuyo rendimiento está alterado en los pacientes con EP (Bowen et al, 1975; Lees and Smith, 1983; Gotham et al, 1988).

Es decir, los trastornos neuropsicológicos de la EP inicial, donde existe especialmente una pérdida de células nigrales A9 (SNc), se pueden describir como la incapacidad para cambiar espontáneamente de comportamiento sin claves externas (Taylor et al, 1986; Cools et al, 1999), mientras que los pacientes con pérdida dopaminérgica A9 (SNc) y A10 (ATV) (estadios mas avanzados) son incapaces de cambiar en absoluto, incluso con claves externas, y también tienen alterada la capacidad de mantener la atención en un estímulo ignorando a la vez información competitiva (Brown et al, 1997; Chong et al, 2000). En los pacientes con problemas de comportamiento guiados solo con claves internas, como ocurre en estadios iniciales de la enfermedad, los defectos cognitivos puede compensarse con el comportamiento intacto guiado externamente. Estos pacientes no pueden desarrollar sus propias estrategias, por lo que las funciones ejecutivas se miden con diversos tests que examinan los procesos guiados internamente, ya que no existe un test único capaz de evaluar todas las funciones ejecutivas frontales: WCST, Trail Making Test, fluencia fonética (FAS), test de Stroop, test de Sternberg, Digit Ordering test y tareas de Torres (Londres y Hanoi) (Tabla 2). Todos estos tests, considerados como muy sensibles para las lesiones del lóbulo frontal (Stuss and Benson, 1986), suelen estar alterados en la EP (Wilson et al, 1980; Freedman et al, 1986; Pillon et al, 1986; Cooper et al, 1992; Stam et al, 1993; Owen et al, 1993a;

Alevriadou et al, 1999; Hozumi et al, 2000).

Memoria/atención

Los déficits mnésicos y atencionales que se observan en estadios iniciales de la enfermedad se consideran secundarios a la alteración de las funciones ejecutivas (Higginson et al, 2003). Esta observación se apoya por el hecho de que el rendimiento en una serie de tests de memoria correlacionan con la disfunción ejecutiva en la EP (Le Bras et al, 1999).

La *working memory*, o *memoria de trabajo*, está alterada en la EP (Wilson et al, 1980; Owen et al, 1991; Cooper et al, 1992, Owen et al, 1993a, Lewis et al, 2003a; Mollion et al, 2003; Kensinger et al, 2003). Se considera una *función ejecutiva* de alto nivel cognitivo, que requiere una manipulación de la información tras la retención durante un corto periodo de tiempo de determinados ítems (por ejemplo, las operaciones mentales matemáticas). Los pacientes con EP también tienen un peor rendimiento en las llamadas 'tareas auto-ordenadas' para los tests secuenciales, las cuales requieren no solo de una *working memory* intacta, sino también de respuestas guiadas internamente (Cooper et al, 1991).

En la EP está alterada la *libre evocación* de palabras de una lista (*memoria explícita*), pero el reconocimiento de palabras es normal o casi normal; es decir, existe una inactivación insuficiente del proceso de rememoración, o lo que es lo mismo, la información se almacena, pero no es fácilmente accesible (Helkala et al, 1988; Pillon et al, 1993; Gabrieli et al, 1996). El rendimiento de estos pacientes en los tests de memoria explícita es significativamente bajo en aquellas tareas que requieren organización del material a ser recordado (Taylor et al, 1986), ordenación temporal (Sagar et al, 1988), o aprendizaje condicional asociativo (Sprenghelmeyer et al, 1995), tareas en las que interviene la memoria de trabajo, que como se dijo antes, es una función ejecutiva. De hecho, los resultados de los tests de memoria explícita en los pacientes con EP se correlacionan con los resultados en los tests de función ejecutiva (Pillon et al, 1993).

La alteración de la memoria explícita puede explicarse por una *reducción del*

control interno de la atención debido a un síndrome disejecutivo, necesario para una codificación eficiente y estrategias de rescate o recuperación (Dubois et al, 1994; Maruyama, 1997; Pillon et al, 2001). Esto se ha demostrado mediante tareas atencionales complejas, como el test de Stroop con interferencia (modificado), donde los pacientes con EP (no demenciados) tienen un buen rendimiento si se proveen claves externas, pero pobre rendimiento cuando las tareas requieren del uso exclusivo de los recursos atencionales internos ('claves internas') (Brown and Marsden, 1988; Brown and Marsden, 1991; Berger et al, 1999; Woodward et al, 2002).

La *memoria a largo plazo* no suele afectarse en los pacientes con EP, aunque esto depende de la naturaleza de las tareas requeridas. Por ejemplo, se ha reportado que la pendiente de las curvas de aprendizaje es normal en los pacientes con EP y no hay pérdida de información después de un tiempo (Huber et al, 1986), lo que indicaría que el almacenamiento y consolidación de procesos controlados por los lóbulos temporales tienden a estar preservados. Sin embargo, otros autores han comunicado que sí existen déficits en el aprendizaje de nueva información, aunque menos severo y con un patrón diferente al de la EA (Helkala et al, 1989; Pillon et al, 1991; Stern et al, 1993b). La alteración de las estrategias de aprendizaje y de secuenciación temporal en pacientes con EP sin demencia se han atribuido a un síndrome disejecutivo (Saint-Cyr et al, 1988).

Funciones visuoespaciales

En la EP hay evidencia de disfunción visuoespacial no solo en fases avanzadas, sino incluso cuando el intelecto está preservado y los tests requieren pocos componentes motores (Stern et al, 1983; Boller et al, 1984; Hovestadt et al, 1987; Girotti et al, 1988; Huber et al, 1989b; Pillon et al, 1991; Stern et al, 1993). Esta disfunción suele tener un carácter progresivo (Levin et al, 1991), y parece presentarse de modo relativamente independiente del deterioro cognitivo global (Villardita et al, 1982; Boller et al, 1984). Se atribuye a la alta demanda cognitiva que se requiere para un correcto rendimiento en los tests visuoespaciales. De hecho, los problemas se observan principalmente en paradigmas que requieren cambio de disposición del set mental (Brown and Marsden, 1986), autoelaboración

de la respuesta (Ransmayr et al, 1987), o capacidad de planificación avanzada (Ogden et al, 1990). Por lo tanto, las alteraciones visuoespaciales en la EP parecen deberse a alteraciones de las funciones ejecutivas, y ser el resultado de una disminución de las fuentes de procesamiento central, antes que de una alteración específica de la propia función visuoespacial (Crucian et al, 2000; Crucian et al, 2003). Sin embargo, las relaciones entre las funciones visuoespaciales y las funciones ejecutivas frontales son complejas y no hay una clara explicación de cuales son los mecanismos cerebrales subyacentes a los déficits visuoespaciales de la EP (Crucian and Okun, 2003).

Velocidad de pensamiento

En la EP existe un enlentecimiento del pensamiento, lo cual se ha denominado bradifrenia, similar al retardo psicomotor de la depresión (Rogers et al, 1987). Esta bradifrenia puede estar presente precozmente en el curso de la enfermedad (Zimmermann et al, 1992). Se traduce en un aumento del tiempo necesario para la toma de decisiones, o para el procesamiento de la información; se puede medir de modo simple con el paradigma llamado 'tiempo de inspección' (Johnson et al, 2004), en contraste con el tiempo de reacción simple (TR simple), en el cual influye la velocidad motora, aunque también requiere de un procesamiento cognitivo (Muller et al, 2001). La bradifrenia se puede considerar análoga a la bradicinesia motora, aunque existen varios estudios que muestran que los cambios clínicos en la bradicinesia de los pacientes parkinsonianos no siempre acompañan a los cambios en el TR (Evarts et al, 1981; Bloxham et al, 1987; Mayeux et al, 1987; Dubois et al, 1988; Pullman et al, 1988; Pillon et al, 1989b; Starkstein et al, 1989b; Kulisevsky et al, 1996).

Aprendizaje

Este aspecto cognitivo ha sido menos estudiado en la EP, pero se ha señalado que los pacientes con EP tienen dificultad sobre todo en realizar tareas que requieren aprendizaje por retroalimentación o feedback, tanto si esta retroalimentación es positiva o negativa (Gotham et al, 1988; Canavan et al, 1989; Knowlton et al, 1996; Ashby et al, 1998; Vriezen and Moskovitch, 1990; Swainson et al, 2000; Shohamy et al, 2004), lo cual se atribuye al déficit dopaminérgico. En cambio, presentan menos

problemas en el aprendizaje declarativo, no basado en la retroalimentación, y en las tareas de transferencia del aprendizaje a otros contextos cognitivos (Knowlton et al, 1996; Shohamy et al, 2004; Shohamy et al, 2005), funciones que se relacionan con el lóbulo temporal medial (Robbins, 1996). La memoria procedimental está alterada en la EP (Saint-Cyr et al, 1988; Phillips and Carr, 1991; Vakil et al, 1998), en especial la de tipo visuomotor (Harrington et al, 1990; Pascual-Leone et al, 1993; Kim et al, 1995). El aprendizaje procedimental se evalúa con tareas de Torres (Londres y Hanoi) y lectura en espejo.

1.5.2. Trastornos cognitivos severos (demencia) de la enfermedad de Parkinson.

Los trastornos cognitivos severos de la EP suelen traducirse en una demencia, que es más frecuente en fases avanzadas de la enfermedad. La pregunta de cuándo se considera que un paciente con EP tiene demencia aún no tiene respuesta por la falta de escalas adecuadas para la medición de los trastornos cognitivos existentes en la EP, la variabilidad en la definición de demencia, la influencia de las medicaciones antiparkinsonianas, las fluctuaciones en la atención y cognición en estos pacientes, la existencia de factores de confusión, especialmente depresión, y la confusión de la EP idiopática con otros síndromes rígido-acinéticos (Brown and Marsden, 1984). Por este motivo, las cifras de prevalencia abarcan desde un 2% en pacientes con EP de inicio juvenil hasta un 80% en sujetos mayores de 80 años (Martin et al, 1973; Marttila and Rinne, 1976; Hietanen and Teräväinen, 1988; Dooneief et al, 1992; Mayeux et al, 1992; Tison 1995; Aarsland et al, 1996; Reid et al, 1996; Pahwa et al, 1998; Hobson and Meara, 1999; Janvin et al, 2003; Aarsland et al, 2003a), con una media aproximada del 40% (Cummings, 1988a). La incidencia en estudios de seguimiento a largo plazo es del 38% al 65% (Mayeux et al, 1990; Hughes et al, 2000; Read et al, 2001). El riesgo de demencia reportado en los pacientes con EP también es muy variable, yendo del doble (Marder et al, 1995) hasta cuatro-seis veces mayor del de la población general (Rajput et al, 1987; Aarsland et al, 2001a). Los pacientes con EP mayores de 65 años tienen un riesgo relativo cinco veces mayor que la población control para desarrollar demencia

(Hobson and Meara, 2004). Las formas rígido-acinéticas de la enfermedad son de peor pronóstico que las formas tremóricas en cuanto a las alteraciones cognitivas (Garron et al, 1972; Roos et al 1996).

En los pacientes ancianos con EP hay, además de la propia patología de la EP, un efecto añadido de lesiones cerebrales relacionadas con la edad, que inducen una disrupción de las vías colinérgicas, adrenérgicas y serotoninérgicas cerebrales. Esta disrupción simultánea de neurotransmisores mutuamente interactivos tiene un efecto debilitante en los mecanismos de compensación, y se produce una demencia una vez se traspasa el umbral.

Neuropsicología de la demencia en la enfermedad de Parkinson

La demencia en la EP se define como un síndrome progresivo frontal disejecutivo con trastorno de memoria, en ausencia de afasia, apraxia o agnosia, que conlleva una incapacidad funcional (Mohr et al, 1995). Es decir, se podría decir que el perfil neuropsicológico de los pacientes con EP y demencia es cualitativamente similar al de los pacientes no demenciados, pero de mayor intensidad (Girotti et al, 1988).

En los pacientes con EP en fases avanzadas existe tanto una alteración de los procesos guiados no solo internamente, como ocurre en fases precoces, sino también, como se comentó previamente, de aquellos procesos guiados externamente (Brown et al, 1997; Chong et al, 2000). También se sabe que la disfunción visuoespacial en los pacientes con EP y demencia es mayor que el observado en los pacientes con EA y similar intensidad de demencia (Huber et al, 1989b; Stern et al, 1993). Las funciones instrumentales como el lenguaje y las praxias están menos afectadas en la EP que en la EA (Cummings et al, 1988b; Huber et al, 1989b), aunque la fluencia verbal está más alterada en los pacientes con EP y demencia que en los pacientes con EA (Huber et al, 1989b; Stern et al, 1993). En la demencia de la EP también pueden existir alteraciones en la denominación, reducción del lenguaje espontáneo y alteración de la comprensión, especialmente de frases complejas, aunque en mucho menor grado que en la EA (Matison et al, 1982; Cummings et al, 1988b; Grossman et al, 1991). Muchos de los trastornos del lenguaje descritos, como la alteración de la fluencia verbal y de la denominación,

probablemente no son consecuencia de una verdadera afectación de las funciones del lenguaje, sino que reflejan el síndrome disejecutivo característico de la EP, que produce una alteración de las estrategias auto-elaboradas (Grossman et al, 1991; Pillon et al, 2001).

En los pacientes con demencia y EP existen importantes alteraciones de la atención, que se traducen en una prolongación del tiempo de reacción cognitivo comparable a la EA. En estos pacientes se han descrito fluctuaciones en la atención similares a las existentes en la demencia de CL (Ballard et al, 2002). Por último, se debe reseñar que las manifestaciones apráxicas no son frecuentes en la EP (Huber et al, 1989b) y aunque se han descrito alteraciones de las praxias ideomotoras (Goldenberg et al, 1986).

Factores neuropsicológicos predictivos de demencia en la enfermedad de Parkinson

No está claro si la detección precoz de alteraciones cognitivas leves en la EP predice el desarrollo de una demencia, pero algunos estudios han encontrado factores predictivos:

En un estudio longitudinal y prospectivo de 111 enfermos con EP no demenciados, la fluencia verbal (tanto fonética como semántica) se asoció de modo significativo e independiente con la incidencia de demencia, por lo que se sugirió que el bajo rendimiento en los tests de fluencia verbal puede ser una característica diferencial de la fase preclínica de la demencia en la EP (Jacobs et al, 1995). Este hallazgo no lo consideraron los autores como una alteración primaria del lenguaje, sino como un signo de alteración de la función ejecutiva, pues para generar las palabras solicitadas los sujetos deben planear e iniciar una búsqueda sistemática de memoria semántica. Un estudio posterior del mismo grupo, con un mayor tiempo de seguimiento, halló que la alteración en los tests verbales de memoria fue predictiva de demencia en la EP (Levy et al, 2002).

Otros aspectos neuropsicológicos predictivos de demencia en la EP fueron, en diferentes estudios, la dificultad para inhibir estímulos irrelevantes (medido con el

test de Stroop con interferencia) y la alteración de las habilidades visuoespaciales y de la fluencia fonética (Mahieux et al, 1998), la alteración del aprendizaje y reconocimiento de palabras, de la cuenta de dígitos hacia atrás y el aumento de los errores perseverativos en el WCST (Woods and Tröster, 2003), la alteración de la memoria y del lenguaje (Hobson and Meara, 2004), y, por último, la alteración de la fluencia semántica y del test de Stroop con interferencia (Dujardin et al, 2004).

La mayoría de estos trabajos muestran que en los estadios preclínicos de la demencia de la EP ya existe un rendimiento alterado de las funciones ejecutivas, que se diferencia de las funciones alteradas en el estadio preclínico de la EA (principalmente memoria). Un trastorno frontal precoz que altere las tareas motoras y cognitivas se ha considerado un predictor de demencia en la EP (Piccirilli et al, 1997). Sin embargo, debido a que la mayoría de pacientes con EP presentan alteraciones frontales más o menos sutiles, se requieren más estudios para determinar qué alteraciones frontales -y en qué grado- son predictivas, pudiendo diferenciar a los pacientes que evolucionarán a la demencia de los que no.

1.5.3. ¿Cuál es la causa de los trastornos cognitivos de la enfermedad de Parkinson?

Aún no se conoce con certeza, y existen diversas teorías sobre la causa de la alteración del intelecto en la EP. La mayoría de los síntomas *motores* de la EP, como rigidez e hipocinesia, son consecuencia de la depleción estriatal de dopamina, en especial del putamen, asociado primariamente con el AMS, área 4 y área 6 de la CC. La etiología de los trastornos *cognitivos* se conoce peor.

Existen numerosos estudios de neuroimagen que evalúan la función anormal cerebral y la cognición en la EP, la mayoría con ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa PET, pero también con SPECT y RM funcional (Mohr et al, 1992; Jagust et al, 1992; Peppard et al, 1999; Sawada et al, 1992; Marie et al, 1995ab; Owen et al, 1998; Broussolle et al, 1999; Hu et al, 1999, Hu et al, 2000; Wu et al, 2000; Muller et al, 2000; Rinne et al, 2000; Bruck et al, 2002; Mattay et al, 2002; Mentis et al, 2002; Cools et al,

2002; Almeida et al, 2003; Lewis et al, 2003b, Pirker et al, 2003; Thiel et al, 2003; Berger et al, 2004, Monchi et al, 2004; Dirnberger et al, 2005; Bruck et al, 2005). Sin embargo, y a pesar de los enormes avances realizados, sus resultados no son consistentes.

Hipótesis dopaminérgica

El hecho de que las alteraciones cognitivas de la EP sean similares a las producidas por lesiones en la corteza prefrontal, cuya actividad está regulada por la dopamina (Kulisevsky, 2000) sugiere que la *dopamina* esté directamente implicada en las funciones cognitivas. Por otra parte, se ha comunicado una reducción rápida y precoz del transportador de la dopamina (marcador presináptico) medido con ^{123}I - β -CIT-SPECT en un paciente con EP que desarrolló un severo trastorno disejecutivo compatible con demencia (Pirker et al, 2003). Todo ello asocia los trastornos cognitivos de la EP con una pérdida significativa de dopamina en los sistemas prefronto-caudado y mesolímbico-mesocortical (Wolters and Francot, 1998). Es la llamada *hipótesis dopaminérgica*.

Los mecanismos dopaminérgicos propuestos para explicar el síndrome disejecutivo de la EP son:

A. Alteraciones intrínsecas de los GB: depleción dopaminérgica nigroestriatal, con la consiguiente disrupción de los circuitos corticoestriatales que conducen a una disfunción frontal (debida a un síndrome de 'desconexión' entre los GB y el lóbulo frontal) en los diferentes circuitos que conectan la corteza prefrontal, GB y tálamo (Alexander et al, 1986; Owen et al, 1998). Este mecanismo está apoyado por diversos estudios, todos ellos con PET: la alteración del rendimiento cognitivo frontal en los pacientes con EP se ha relacionado con una hipofunción dopaminérgica en el núcleo caudado (Bruck et al, 2001); en pacientes con EP se ha mostrado un flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) anormal en los GB con normalidad del flujo en la corteza mientras realizaban una tarea de planificación (Torre de Londres) (Owen et al, 1998; Dagher et al, 2001) y de memoria de trabajo espacial (Owen et al, 1998), lo cual sugiere que el

déficit de dopamina afecta al flujo de salida de los GB, y consecuentemente afecta la expresión del funcionamiento frontal interrumpiendo el circuito fronto-estriatal (Cools et al, 2002). Por último, y más recientemente, se ha observado, también mediante PET, un fallo en la modulación de la activación frontal con tareas de alta demanda cognitiva, déficit asociado con la alteración del FSCr en el GPi, vía final eferente de los GB hacia la corteza prefrontal (es decir, el trastorno cognitivo se debería a una alteración del procesamiento palidal-frontal) (Dirnberger et al, 2005).

B. Reducción intracortical de la actividad dopaminérgica directamente en los lóbulos frontales, principalmente del área DLPF, como consecuencia de la degeneración de las proyecciones frontales del ATV y otros grupos de células nigrales (Owen et al, 1992; Daum et al, 1995; Marie et al, 1995a; Groenewegen, 1997; Dubois and Pillon, 1997; Wolters and Francot, 1998; Kulisevsky, 2000, Rinne et al, 2000; Cools et al, 2002; Mattay et al, 2002).

C. Ambos mecanismos (nigroestriatal e intracortical frontal) (Monchi et al, 2004).

La teoría de que la reducción de la dopamina mesocortical prefrontal es la responsable de los déficits cognitivos de los pacientes con EP explicaría porqué en estos pacientes, durante la realización de una tarea cognitiva, se observa una mayor activación en la corteza DLPF en situación *off*-LD en comparación con la situación *on*-LD, pues se ha visto que esta dopamina intracortical puede ser importante para focalizar la actividad neuronal en la corteza (Swagushi, 2001). Sin embargo, parece poco probable que la disfunción frontal por sí sola sea la causante de los problemas cognitivos de la EP, pues la depleción de dopamina, que es la principal alteración bioquímica de la EP, es relativamente baja en el lóbulo frontal en comparación con el estriado (Kish et al, 1998). Por otra parte, hay evidencia de que la naturaleza del déficit cognitivo es diferente en la EP que el ocasionado tras lesiones en la corteza prefrontal (Rogers et al, 1998).

La *hipótesis dopaminérgica* es atractiva porque tiene en cuenta la lesión más

característica y severa de la EP (Agid et al, 1987). Sin embargo, el reemplazo con LD mejora solo parcialmente y temporalmente las alteraciones cognitivas y, en apariencia, en un grado menor a la mejoría obtenida en los signos motores dopamino-dependientes (Gotham et al, 1988; Cooper et al, 1992; Kulisevsky et al, 2000). Esta mejoría parcial podría atribuirse a acciones no específicas de la LD en el estado de alerta, afecto y vigilancia, aunque parece mejorar ciertos aspectos del procesamiento de la información, como la *working memory* o el control interno de la atención (Owen et al, 1991; Pillon et al, 2001; Cooper et al, 2002). El limitado efecto beneficioso de la LD en la cognición puede ser debido a que los cambios cognitivos, aunque quizá mediados por un mecanismo dopaminérgico, no responden totalmente a la LD por razones farmacodinámicas que no se conocen aún, o a que los cambios cognitivos se deban, al menos en parte, a lesiones en los sistemas no dopaminérgicos (Dubois and Pillon, 1997). En ambas situaciones, la LD no sería totalmente efectiva. De hecho, los pacientes presentan síntomas y signos en el curso de la enfermedad como alteraciones de la marcha y del habla que no responden a la LD, y por lo tanto podrían considerarse como el resultado de alteraciones cerebrales no dopaminérgicas (Pillon et al, 1989a). Por otra parte, la retirada de la medicación dopaminérgica provoca en los pacientes con EP efectos disociados en determinados procesos cognitivos (*working memory* espacial y aprendizaje asociativo), sin relación con el empeoramiento motor (Fern-Pollak et al, 2004). Todos estos datos indican que además de las lesiones de los circuitos dopaminérgicos, en los trastornos cognitivos en la EP podrían influir otros factores (Jellinger, 1999a; Emre, 2003ab).

Cognición y alteraciones neuroquímicas en la enfermedad de Parkinson.

. **Sistema prefronto-caudado (o DLPF).** Este sistema es de gran importancia en la cognición. Existe un acúmulo de evidencias que sugieren que la corteza DLPF es el lugar crítico para los efectos dopaminérgicos de las funciones cognitivas de alta demanda, como la planificación y la *working memory*. Ya se comentaron los mecanismos dopaminérgicos propuestos para explicar el



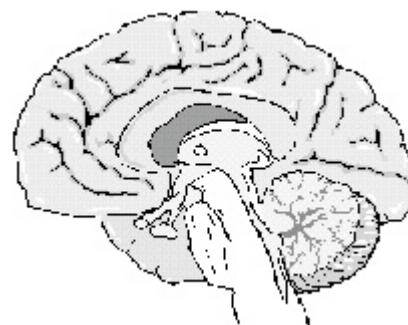
síndrome frontal predominante en la EP, en los cuales es fundamental, de modo directo o indirecto, la corteza prefrontal. Desde la CC prefrontal hay proyecciones masivas hacia el núcleo caudado, y la parte dorsal de la cabeza del núcleo caudado está conectada con la corteza DLPF a través de los circuitos 'complejos' de los GB (Alexander et al, 1986; Alexander et al, 1990; Cummings, 1993). Existen datos, tanto indirectos como directos, que apoyan una relación entre la disrupción estriato-frontal causada por la denervación dopaminérgica en el núcleo caudado y las alteraciones cognitivas frontales en la EP:

Indirectos: la intoxicación por MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), droga que destruye selectivamente las neuronas nigroestriatales dopaminérgicas, produce alteraciones ejecutivas y visuoespaciales y en la fluencia verbal en animales tras una inyección experimental (Taylor et al, 1990; Slovin et al, 1999) y en humanos tras la administración accidental, tanto sintomáticos como no sintomáticos (Stern and Langston, 1985; Stern et al, 1990). Las lesiones inducidas por dopamina (6-OHDA) en la corteza DLPF del mono alteran el rendimiento de una tarea espacial, mientras que la administración de un agonista dopaminérgico revierte esta alteración (Brozoski et al, 1979)

Directos: en la EP, el SPECT de transportadores de la dopamina indica que el estriado media las funciones cognitivas prefrontales (Muller et al, 2000) y que está implicado directamente en la regulación de los procesos de aprendizaje guiados externamente (Berger et al, 2004). El más específico PET ha mostrado que el caudado, y no el putamen, se relaciona en pacientes con EP con la alteración en los tests neuropsicológicos que evalúan las funciones frontales (Marie et al, 1999; Rinne et al, 2000). En tareas de planificación, el núcleo caudado en pacientes con EP no se activa, a diferencia de un grupo control (Dagher et al, 2001). En contra de los resultados anteriores, un estudio no halló relación entre las alteraciones cognitivas de la EP y la captación estriatal de F-dopa (Broussolle et al, 1999) y también se observó en pacientes con EP sin demencia una normal activación del circuito DLPF (similar a los sujetos control) durante la

realización de una tarea ejecutiva (Thiel et al, 2003). Cools et al. (2002) observaron con PET cambios en el FSCr de la corteza DLPF durante tareas de planificación en relación con la administración de LD. Por último, la RM funcional ha revelado reducciones de la intensidad de señal en los circuitos fronto-estriatales durante la realización de una tarea de *working memory* en pacientes con EP precoz y deterioro cognitivo en comparación con pacientes sin deterioro (Lewis et al, 2003b), y durante la realización del WCST en pacientes con EP y controles apareados (Monchi et al, 2004), datos que sugieren que tanto la depleción estriatal de dopamina como el déficit de dopamina cortical (corteza prefrontal) intervienen en los trastornos cognitivos de la EP. Sin embargo, un trabajo con PET no pudo correlacionar las alteraciones cognitivas de pacientes con EP no dementes con reducción del metabolismo prefrontal, y sí con regiones corticales parieto-occipito-temporales (Mentis et al, 2002). Otro estudio no halló correlación entre el volumen del caudado (medido con RM) y la función cognitiva global, rendimiento ejecutivo o velocidad de procesamiento en pacientes con EP con y sin demencia, por lo que se concluye que los cambios estructurales en este núcleo no parecen contribuir a los trastornos cognitivos de la EP (Almeida et al, 2003).

. **Sistema mesolímbico-mesocortical (límbico, o cíngulo anterior).** Este circuito parece estar implicado en la etiología de las alteraciones no motoras de la EP, no solo en los trastornos cognitivos (Wolters and Francot, 1998), sino también en la depresión, como se verá más adelante.



Hay datos objetivos directos e indirectos que relacionan el sistema mesolímbico-mesocortical con las alteraciones cognitivas de la EP:

Indirectos: en los pacientes con EP y demencia, la porción medial de la SNc (que proyecta al núcleo caudado) presenta una mayor pérdida neuronal que la región lateral (que proyecta al putamen), más intensa que en los

pacientes no demenciados (Rinne et al, 1989; Paulus and Jellinger, 1991; Jellinger and Paulus, 1992; Jellinger, 1997), y un 40-60% de depleción celular en el ATV (que proyecta al núcleo accumbens o estriado ventral), lo cual origina deficiencia dopaminérgica en las cortezas límbica y frontal (Gaspar et al, 1991; Marie et al, 1995a). En pacientes demenciados con parkinsonismo y depresión, se halló una pérdida de neuronas pigmentadas en el ATV (Torack and Morris, 1988). Se debe decir que un estudio previó no halló diferencia en la pérdida neuronal en la sustancia nigra entre pacientes demenciados y no demenciados (Gaspar and Gray, 1984). Por otra parte, y a favor de que la degeneración del sistema mesocortical esté implicado en el desarrollo de los trastornos cognitivos, está el hecho de que las concentraciones de dopamina estriatales se encuentren reducidas en grado similar en pacientes con EP demenciados y no demenciados (Ruberg and Agid, 1988), mientras que la reducción de dopamina en las áreas neocorticales es mayor en los pacientes demenciados (Scatton et al, 1983).

Directos: el PET ha mostrado relaciones significativas entre el trastorno cognitivo (pero medido únicamente con la escala UPDRS) de pacientes con EP y el metabolismo regional de glucosa en áreas límbicas (Wu et al, 2000). Sin embargo, otro estudio con PET en pacientes con EP sin demencia correlacionó la reducción del metabolismo cerebral en la corteza límbica anterior con la presencia de disforia, pero no con el trastorno cognitivo (memoria y disfunción visuoespacial) (Mentis et al, 2002).

. **Degeneración progresiva de otros sistemas neuronales ascendentes no dopaminérgicos (monoaminérgicos)**, en especial el sistema colinérgico (nbM), y también otros, como el noradrenérgico (LC) y serotoninérgico (NDR). Hace años se observó que la acinesia era el síntoma motor de la EP que correlacionaba mejor con la pérdida de células dopaminérgicas, el que mejor respondía a la LD y el que mejor correlacionaba con el deterioro intelectual, con lo cual se hipotetizó que el trastorno cognitivo de la EP provenía de las mismas lesiones subcorticales que producían los síntomas motores (Mortimer et al, 1982); sin embargo, un análisis más detallado descubrió que, en realidad, la disfunción cognitiva de la EP

correlacionaba en gran manera con los síntomas motores que respondían poco o nada a la LD, como trastornos de la marcha y disartria, sugiriendo una importante contribución de los sistemas no dopaminérgicos (Pillon et al, 1989a).

Clásicamente, el deterioro cognitivo de la EP se ha atribuido a la *degeneración del nbM*, que produce un déficit colinérgico (Arendt et al, 1983; Candy et al, 1983; Nakano and Hirano, 1984). En pacientes con EP y demencia existen un severo déficit colinérgico cortical y pérdida neuronal en el nbM; este déficit es paralelo al deterioro cognitivo y presencia de demencia (Dubois et al, 1983; Whitehouse et al, 1983; Perry et al, 1985) y es más marcado en los pacientes con EP y demencia comparados con aquellos sin demencia (Kuhl et al, 1996). Es de intensidad similar al de la demencia con CL, y puede ser mayor del existente en la EA (Perry et al, 1993; Tiraboschi et al, 2000). En pacientes con EP, el deterioro cognitivo se asoció con el déficit colinérgico, y no con el dopaminérgico o serotoninérgico, en áreas temporales y archicorticales (Perry et al, 1991). En un estudio experimental, la administración de bajas dosis del fármaco anticolinérgico escopolamina produjo alteración de la memoria en pacientes no demenciados con EP pero no en controles, lo cual sugiere que ya existe un déficit colinérgico subumbral en pacientes no demenciados (Dubois et al, 1987). La mejoría cognitiva que experimentan los pacientes con EP y demencia cuando son tratados con inhibidores de la colinesterasa, evidenciada en varios ensayos clínicos, apoya estos hallazgos experimentales (Hutchinson and Fazzini, 1996; Giladi et al, 2001; Reading et al, 2001, Aarsland et al, 2002; Aarsland et al, 2003b; Emre et al, 2004).

Posteriormente, el trastorno cognitivo de la EP se relacionó también con la degeneración del LC y del NDR. La pérdida de neuronas en el LC y en el NDR, con depleción de noradrenalina y serotonina, respectivamente, es menos severa en los pacientes con EP no demenciados que en aquellos con demencia, en los cuales se aproximan a los valores observados en la EA (Cash et al, 1987; Chan-Palay and Asan, 1989; Zweig et al, 1993; Hoogendijk et al, 1995; Jellinger, 1997; Jellinger, 1999a). Sin embargo, un estudio no halló diferencia en la concentración de noradrenalina ni de serotonina en el neocortex cerebral e hipocampo entre pacientes con EP con y sin demencia (reducida en ambos tipos de pacientes)

(Scatton et al, 1983). La deficiencia noradrenérgica se debe a la pérdida neuronal en el LC, principal fuente de inervación noradrenérgica de amplias áreas del SNC (Sistema Nervioso Central) (Chan-Palay and Asan, 1989; German et al, 1992); esta pérdida neuronal y un mayor número de CL en el LC de los pacientes con EP sin relación con la patología cortical sugiere una degeneración primaria de este núcleo (Jellinger, 1991a; Jellinger, 1997). El rendimiento en pacientes con EP en algunas tareas atencionales, como el tiempo de reacción y una prueba general de medida cognitiva correlacionaron con la concentración en líquido cefaloraquídeo de MHPG, un metabolito de la noradrenalina (Stern et al, 1984).

Como resumen, se ha propuesto que todas las alteraciones de los sistemas de neurotransmisores conocidos en la EP pueden contribuir en los diferentes aspectos de los trastornos cognitivos: los déficits dopaminérgicos serían responsables en parte del síndrome disejecutivo, los déficits colinérgicos de la disfunción frontal y alteraciones de la memoria y atención, los noradrenérgicos contribuían a la alteración de la atención, y, por último, el déficit serotoninérgico intervendría en el desarrollo de síntomas depresivos (Pillon et al, 2001).

Cognición y alteraciones patológicas en la enfermedad de Parkinson

Las lesiones subyacentes responsables de los trastornos cognitivos en la EP siguen siendo objeto de controversia, tanto en términos de lugar (substancia nigra y otros núcleos subcorticales, estructuras límbicas, CC) como de tipo de patología (degeneración tipo CL vs. patología tipo Alzheimer) (Ball, 1984; Emre, 2003ab). El riesgo de desarrollar demencia en la EP es mayor conforme avanza el estadio neuropatológico de la enfermedad en el cerebro (Braak et al, 2005). Los estudios que describen las correlaciones clínico-patológicas en pacientes con EP y demencia se han clasificado en tres tipos: aquellos que sugieren una correlación de demencia con patología subcortical, los que sugieren una degeneración de tipo CL en zonas límbicas y/o corticales, y los que sugieren que la patología tipo EA es el principal correlato de demencia. Por último, los trastornos cognitivos de la EP pueden deberse a una combinación de patologías corticales y subcorticales.

. Patología subcortical (del tronco-encéfalo y núcleos de otros sistemas

ascendentes). La pérdida de neuronas dopaminérgicas nigrales y el consecuente déficit dopaminérgico nigroestriatal es la principal característica patológica de la EP, y se ha sugerido que estos cambios podrían también ser responsables del deterioro cognitivo. A favor estaría el hecho de que pacientes recientemente diagnosticados de EP sin tratamiento pueden presentar problemas cognitivos, particularmente en tareas que requieren un control interno de la atención, percepción visuoespacial compleja y memoria reciente (Cooper et al, 1991; Lees, 1992; Levin et al, 1989). Sin embargo, la mayoría de pacientes jóvenes con EP, incluso con una larga duración de la enfermedad y severos síntomas motores, no presentan deterioro cognitivo (Emre, 2003ab). Por otra parte, la pérdida celular y degeneración de la sustancia nigra afecta a su zona ventrolateral, que inerva el putamen dorsolateral. La parte medial de la sustancia nigra, que inerva el cuerpo del caudado, se afecta menos, y la parte dorsal, que inerva la cabeza del caudado, es la zona menos afectada. La cabeza del caudado se conecta anatómicamente con la corteza DLPF, relacionado, como ya se dijo antes, con los procesos cognitivos. La progresión de la disfunción cognitiva en la EP sería consistente con los hallazgos bioquímicos, y en estadios más avanzados, la deficiencia de dopamina progresa de zonas dorsales a zonas más ventrales del núcleo caudado, que estaría conectado con la corteza prefrontal ventrolateral y con el lóbulo temporal (Lang and Lozano, 1998). Por esto, el lugar clásico de pérdida neuronal de la EP probablemente no intervenga en los trastornos cognitivos, pero sin embargo, la patología nigral en otras zonas sí puede contribuir, pues, como se comentó en otro párrafo, la pérdida celular en la sustancia nigra medial correlaciona con el grado de demencia (Rinne et al, 1989; Paulus and Jellinger, 1991; Jellinger and Paulus, 1992; Jellinger, 1997).

También la degeneración de otras estructuras subcorticales, como el nbM, el LC y el NDR, con sus correspondientes alteraciones neuroquímicas de neurotransmisores, pueden subyacer en los trastornos cognitivos (Gaspar and Gray, 1984), como se apuntó anteriormente. Por último, más recientemente se ha sugerido que el daño a los componentes talámicos del circuito límbico podría contribuir a los síntomas cognitivos, emocionales y autonómicos en los pacientes con EP (Rub et al, 2002).

. Patología límbica y cortical propias de la demencia de cuerpos de Lewy

(Jellinger, 1999a). El término *enfermedad de los CL* incluye a la EP con y sin demencia y a la entidad clínica designada como demencia de CL (McKeith et al, 1999). Los CL están presentes en el 93-100% de la corteza de los cerebros con EP, con o sin deterioro cognitivo (Hughes et al, 1992; Hughes et al, 1993). Se trata de inclusiones que se observan como áreas pálidas eosinofílicas con las técnicas rutinarias de tinción histoquímica, y son difíciles de visualizar. Sin embargo, gracias a la moderna inmunohistoquímica, y con anticuerpos anti-ubiquitina y α -sinucleína, estas inclusiones se identifican con facilidad.

Muchos investigadores consideran que la enfermedad cortical de CL con o sin EA concomitante es la base patológica de la mayoría de los casos de demencia en la EP (Hurtig et al, 2000; Mattila et al, 2000; Apaydin et al, 2002), y se han encontrado sólidas asociaciones entre los CL corticales y la evolución y curso de la demencia en la EP (Mattila et al, 1998; Hurtig et al, 2000; Mattila et al, 2000; Kövari et al, 2003). De hecho, se ha comprobado mediante estudios neuropatológicos que la mayoría de los pacientes con EP y demencia tienen CL corticales difusos, similar a la demencia de CL o enfermedad difusa de CL (Lieberman, 1997; Kosaka et al, 1998; Jellinger, 1999a). Este hallazgo se apoya aún más con estudios de SPECT (Sawada et al, 1992) y PET con glucosa (Peppard et al, 1992) en pacientes con EP y demencia, que demuestran déficits globales corticales, y con el descubrimiento en la corteza de estos pacientes mediante inmunotinción de la proteína anormal fosforilada tau (Vermersch et al, 1993), la cual es un componente de los CL. La densidad de los CL en la CC, independientemente de la adición de patología propia de la EA, correlacionó significativamente con el deterioro cognitivo de los pacientes (Kosaka et al, 1998); en otro estudio, el número total de CL corticales fue un predictor significativo de deterioro cognitivo (Mattila et al, 1998). Por último, en un estudio clínico-patológico de 22 pacientes ancianos con EP, se halló una correlación muy significativa entre las puntuaciones cognitivas y la cantidad de CL regionales en la corteza entorrinal y el área 24 de Brodman; con estos datos, los autores hipotetizan que la evaluación de la patología limitada a estas áreas podría ser suficiente para predecir el declive cognitivo de los pacientes con EP, y sugieren que la formación de CL en áreas límbicas es crucial para el desarrollo de la demencia en la EP (Kövari et al, 2003).

Sin embargo, otros autores no han hallado correlación entre los CL corticales y la demencia en la EP. Así, se han encontrado CL corticales en todos los casos de EP independientemente del status cognitivo (Hughes et al, 1993; Sugiyama et al, 1994; de Vos et al, 1995), en algunos pacientes puede producirse un declive cognitivo en presencia de escasos CL corticales (Braak et al, 2005), y, al contrario, se han encontrado abundantes CL corticales en pacientes con EP y sin alteración cognitiva (Colosimo et al, 2003; Braak et al, 2005).

. **Patología límbica y cortical tipo Alzheimer.** La patología coexistente de tipo Alzheimer, con placas, ovillos neurofibrilares, degeneración vacuolar y pérdida neuronal cortical, se observa en un 20-43% de los pacientes con EP (Jellinger, 1997; Mattila et al, 1998), con pérdida variable de neuronas y sinapsis. En estudios necrópsicos en pacientes con EP y demencia se ha encontrado patología propia de Alzheimer, aunque también existe en pacientes no demenciados (Hakim and Mathieson, 1979; Boller et al, 1980; Hughes et al, 1992; Hughes et al, 1993; Lieberman, 1997; Jellinger, 1999a). Destaca un estudio necrópsico de 200 pacientes con EP, en el que la presencia de demencia (presente en el 33% de los pacientes estudiados) correlacionó con la patología propia de la EA, y únicamente el 3% de los pacientes con solo las alteraciones típicas de la EP estaban demenciados; en contraste, el 94% de los pacientes con demencia tenían alteraciones neuropatológicas corticales típicas de la EA (Jellinger et al, 2002). En otro trabajo reciente de 88 pacientes con necropsia, los cambios neurofibrilares permanecieron confinados en la mayoría de pacientes a las regiones entorrinales y transentorrinales (Braak et al, 2005).

Muchos pacientes con enfermedad cortical de CL muestran también cambios patológicos corticales de EA (Emre, 2003ab), lo cual evidencia un considerable solapamiento entre ambas entidades, aunque en la EP pueden existir trastornos cognitivos severos sin evidencia de patología propia de la EA (Hornykiewicz and Kish, 1984). Las alteraciones cognitivas en pacientes con EP sin demencia se han relacionado, de modo similar a la EA, con reducciones del metabolismo cerebral en ambos lóbulos temporales medido con SPECT (Jagust et al, 1992) y con disfunción

cortical temporo-parietal medida con RM espectroscópica (Hu et al, 1999).

. **Combinación de patologías subcorticales y corticales.** Se han descrito una superposición de lesiones corticales y subcorticales subyacentes a la demencia tanto en la EP como en la EA (Forno, 1982; Ditter and Mirra, 1987; Perry et al, 1985; Hardy et al, 1985; Braak et al, 1996a; Parry et al, 1997; Jellinger, 1997; Litvan et al, 1998; Wolters and Francot, 1999; Jellinger, 1999b; Jellinger, 1999a). En general, la degeneración de los circuitos subcorticales y GB-frontal origina alteraciones cognitivas, ejecutivas y del humor, pero una demencia menos severa que los cambios corticales.

1.5.4. Cognición y levodopa en la enfermedad de Parkinson. Fluctuaciones cognitivas. Fundamentos del estudio

A pesar de las numerosas investigaciones, todavía no hay consenso acerca de los efectos de la LD en las funciones cognitivas de los pacientes afectados de EP. Teóricamente, puesto que en la EP hay una alteración del rendimiento cognitivo atribuido en parte al conocido déficit dopaminérgico de esta enfermedad (Kish et al, 1988), y sabiendo que la dopamina interviene en los procesos cognitivos, el rendimiento cognitivo debería mejorar en los pacientes afectados de EP cuando toman medicación dopaminérgica. Sin embargo, existen muchísimas contradicciones en este tema, pues en estudios clínicos se ha comunicado que la LD en pacientes con EP mejora el *rendimiento ejecutivo frontal* (Bowen et al, 1975; Gotham et al, 1986a; Downes et al, 1989; Lange et al, 1992; Lange et al, 1995; Owen et al, 1995; Grossman et al, 2001; Cools et al, 2001,2002,2003; Costa et al, 2003; Brusa et al, 2003), lo empeora (Gotham et al, 1986a; Gotham et al, 1988; Swainson et al, 2000; Cools et al, 2001), o no lo modifica (Pillon et al, 1989b; Chong et al, 2000; Skeel et al, 2001). Respecto a las *funciones mnésicas*, se ha observado que diferentes tests, y en ocasiones los mismos, pueden también mejorar (Meier and Martín, 1970; Arbit 1970; Halgin, 1977; Rogers et al, 1987; Mohr et al, 1987; Owen et al, 1991; Cooper et al, 1992; Fournet et al, 2000; Marini et al, 2003), empeorar (Henry et al, 1976; Huber et al, 1987; Huber et al, 1989a; Poewe

et al, 1991; Feigin et al, 2003), o no cambiar (Rafal et al, 1984; Lange et al, 1992) en relación con LD. Por otra parte, los pacientes en estado *off* pueden presentar un empeoramiento significativo en el componente ejecutivo necesario para la *comprensión de frase complejas*, algo no evidente en estado *on*, lo cual sugiere que la dopamina mejora en la EP las funciones ejecutivas que contribuyen a la comprensión de este tipo de frases (Grossman et al, 2001). El efecto de la LD sobre el *aprendizaje* es todavía poco conocido, pero recientemente se ha demostrado que la medicación dopaminérgica refuerza los procesos de aprendizaje: mediante dos tareas de aprendizaje procedimental, se vio que los pacientes con EP sin medicación dopaminérgica aprendían mejor a evitar elecciones que conducían a resultados negativos y aprendían peor de resultados positivos, y que la medicación dopaminérgica revertía esta desviación, haciendo a los pacientes más sensibles a los resultados positivos (Frank et al, 2004).

Por último, la *bradifrenia*, o lentitud en la velocidad de pensamiento, parece no responder a la LD (Pillon et al, 1989b; Jordan et al, 1992; Johnson et al, 2004); de hecho, se ha comunicado que el reemplazo dopaminérgico no modifica el TR simple, pero es capaz de empeorar el TR en tareas más complejas (Pullman et al, 1988; Malapani et al, 1994).

Para explicar estas contradicciones, se ha hipotetizado que la medicación dopaminérgica puede mejorar, no modificar o empeorar el rendimiento cognitivo en dependencia de a) la dependencia neuroanatómica del test cognitivo, o del nivel basal de dopamina en los circuitos cortico-estriatales subyacentes (Cools et al, 2001; Cools, 2005); b) los requerimientos funcionales de la tarea que se explora -estabilidad cognitiva en tareas de memoria de trabajo vs. flexibilidad cognitiva en tareas de cambio de set (Cools, 2005)-; c) la diferente complejidad de la tarea que se explora (Kulisevsky et al, 1996); y d) del tipo de respuesta motora -inicial, estable o fluctuante- a la LD oral de los pacientes (Kulisevsky et al, 1996). Nosotros también hipotetizamos que las tareas cognitivas pueden también depender de e) la mayor o menor agudeza de la subida de la LD plasmática y de los niveles extrasinápticos de dopamina, que pueden causar una 'sobredosificación' en el estriado denervado y otras partes de los circuitos ganglios basales-frontolímbicos.

Pacientes estables vs. fluctuantes

Las fluctuaciones cognitivas son frecuentes en la EP, formando parte de las ‘fluctuaciones no motoras’ de esta enfermedad (Riley and Lang, 1993; Witjas et al, 2002; Stacy et al, 2005). Los pacientes con fluctuaciones motoras describen con frecuencia un ‘enlentecimiento del pensamiento’ paralelo al motor durante las fases *off* de la enfermedad, y con menor frecuencia explican una dificultad para memorizar y una sensación de vacío mental (Witjas et al, 2002). Gotham, Brown y Marsden (Gotham et al, 1988) observaron que algunas tareas cognitivas frontales mejoraban en situación *on* respecto a la situación *off*, mientras que otras, como el WCST, paradójicamente, empeoraban. Dos trabajos posteriores hallaron efectos adversos de la LD sobre la memoria en pacientes con EP (Huber et al, 1989a; Poewe et al, 1991). Sin embargo, en ninguno de los tres últimos estudios señalados se seleccionaron a los pacientes según su condición de estables o fluctuantes, aunque la mayoría presentaban deterioro de fin de dosis. Muchos pacientes con EP avanzada presentan una sensibilidad aumentada a pequeñas variaciones de las concentraciones plasmáticas de LD, y la farmacocinética periférica de la LD se correlaciona en alto grado con las fases *on* y *off* (Shoulson et al, 1975). Si en la EP la disfunción dopaminérgica origina -al menos en parte- trastornos cognitivos particulares -ya sea por la pérdida de dopamina en el núcleo caudado (Taylor et al, 1986) o por pérdida de los aferentes dopaminérgicos mesocorticales a la corteza prefrontal (Cooper et al, 1992), los pacientes más denervados (fluctuantes) debieran ser más sensibles desde el punto de vista cognitivo a los cambios agudos de los niveles plasmáticos de LD que los pacientes con respuesta estable a la LD oral.

Nuestro grupo investigó esta hipótesis en dos grupos de pacientes con EP, diez con respuesta estable y diez con respuesta fluctuante a la LD (deterioro fin de dosis) (Kulisevsky et al, 1996). Se les administró una batería neuropsicológica que cubría las principales funciones cognitivas que se saben alteradas en la EP. Al considerar a los 20 pacientes como un solo grupo, la LD disminuía significativamente el tiempo de respuesta en los tests de memoria verbal y visuoespacial, en el test de Stroop y el WCST, sin modificar el rendimiento en estas pruebas (o, lo que es lo mismo, mejoró la velocidad pero no hubo modificación de los aciertos o errores). Al

analizar los grupos, se observó (solo en el WCST) que en los pacientes estables la LD no producía cambios, pero los pacientes fluctuantes conseguían un número significativamente menor de categorías y tenían más errores perseverativos a +1H (H = hora) (pico plasmático de LD), recuperándose a +4H (descenso de los niveles de LD). Estos resultados confirmaron el trabajo previo sobre los posibles efectos adversos selectivos de la LD en la EP sobre tareas ejecutivas de alta demanda (Gotham et al, 1988), y sugirieron que la falta de distinción entre pacientes estables y fluctuantes podía ser la causa de algunas discrepancias de los estudios anteriores (Huber et al, 1989a; Poewe et al, 1991) sobre la relación LD-rendimiento cognitivo.

La mayor parte de los estudios que examinan la relación entre LD y rendimiento cognitivo en la EP estudian a pacientes o de reciente diagnóstico (antes y después del tratamiento con LD), o en estadios avanzados (Riklan et al, 1976; Portin et al, 1980; Portin and Rinne, 1987), o estudian las fases *on* y *off* de un mismo paciente (Brown et al, 1984; Rafal et al, 1984; Girotti et al, 1986; Gotham et al, 1988, Cools et al, 2003; Feigin et al, 2003; Mollion et al, 2003). Pero sin embargo, *apenas existen estudios que examinen las fluctuaciones cognitivas diferenciando entre pacientes estables y fluctuantes*, lo cual es fundamental para conocer como la LD influye en el rendimiento neuropsicológico de los pacientes con EP.

Levodopa estándar vs. levodopa retardada

Si la LD presenta un efecto negativo en determinadas tareas frontales debido a una ‘sobredosificación’ de algunas zonas cerebrales, es razonable pensar que un pico más bajo de LD o un aumento menos abrupto de los niveles de LD plasmáticos evitaría o reduciría los efectos adversos de la LD en los tests de función ejecutiva en los pacientes fluctuantes. Las propiedades farmacocinéticas de la LD-R podría teóricamente ayudar a este efecto. La LD-R produce un aumento gradual de las concentraciones de LD en plasma, y un efecto clínico de más de cuatro horas de duración (LeWitt et al, 1989). Hasta el presente, *no se han realizado estudios que examinen las fluctuaciones cognitivas usando diferentes formulaciones de LD con propiedades farmacocinéticas diferentes* (aumento abrupto versus aumento más lento de los niveles de LD en plasma).

1.5.5. Tipos de respuestas cognitivas en la enfermedad de Parkinson

Ya se comentó en un apartado previo la importante función neuromoduladora de la dopamina. Su acción es compleja: se precisa un óptimo nivel de dopamina para un correcto rendimiento cognitivo, en concreto de las funciones ejecutivas; tanto los estados hipo como hiperdopaminérgicos contribuyen a una alteración del rendimiento cognitivo, lo cual se describe en forma de *curva dosis-respuesta en U invertida* (Kulisevsky, 2000) (Figura 8). Así, y según los estudios realizados hasta el momento, se pueden sugerir tres respuestas cognitivas diferentes al tratamiento dopaminérgico en pacientes con EP (Kulisevsky, 2000). Estas respuestas estarían relacionadas primariamente con el grado de degeneración del sistema nigroestriatal y con el estado farmacodinámico de los receptores de dopamina, y solo secundariamente con los años de evolución de la enfermedad o con la severidad de los signos y síntomas motores.

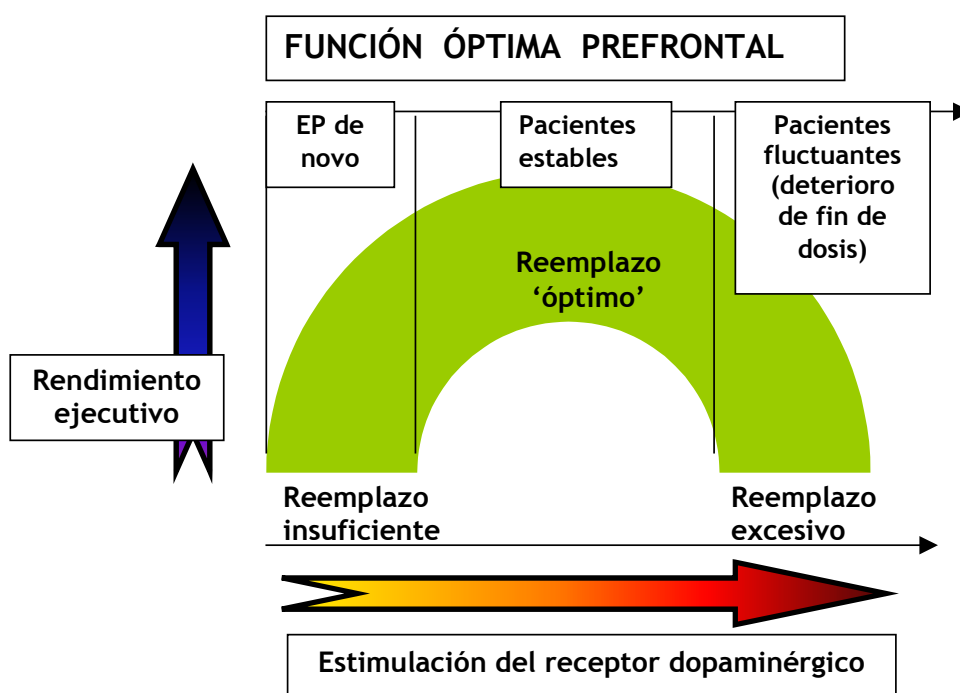


Figura 8. Curva dosis-respuesta en forma de U invertida (Kulisevsky, 2000).

1. Pacientes con EP leve o moderada que aún no han recibido tratamiento dopaminérgico (pacientes *de novo*): hay una leve a moderada degeneración de las proyecciones estriatales dopaminérgicas (responsable de la mayoría de los síntomas motores), y una degeneración leve de las proyecciones dopaminérgicas al núcleo caudado y corteza prefrontal (responsable de la mayoría de los sutiles defectos cognitivos que se describen más adelante). El tratamiento dopaminérgico en estos pacientes *de novo* compensa -al menos durante el primer año de tratamiento- ambos déficits dopaminérgicos, estriatal y extraestriatal, y como consecuencia hay una mejoría cognitiva precoz pero incompleta, fundamentalmente de algunas tareas frontales (por ejemplo, *working memory*, ordenamiento de dígitos), y que es paralelo a la mejoría motora (Cooper et al, 1992; Kulisevsky et al, 1998; Kulisevsky et al, 2000). El tratamiento dopaminérgico también induce una mejoría más retrasada pero igualmente mantenida en otros dominios cognitivos, como la memoria y habilidades visuoespaciales (Kulisevsky et al, 1998).

2. Pacientes con EP leve a severa en tratamiento dopaminérgico pero con respuesta estable a la LD: presentan una degeneración leve a moderada del sistema nigroestriatal con preservación de la capacidad de almacenamiento de las vesículas presinápticas y con una liberación regulada de la dopamina formada desde la LD. Además de la *respuesta de corta duración* a la LD (mejoría de los síntomas motores que dura de minutos a horas y que se relaciona directamente con el aumento y descenso de las concentraciones de LD en plasma), estos pacientes tienen una *respuesta de larga duración*. Esta *respuesta de larga duración* implica una mejoría de los signos y síntomas motores que se instaura en días y que disminuye después de varios días, incluso semanas, tras la retirada de la LD (Nutt and Holford, 1996). Probablemente en los sistemas dopaminérgicos extraestriatales de los pacientes estables también está preservada la capacidad de almacenamiento de dopamina y hay una liberación regulada de este neurotransmisor. En los pacientes estables puede ser suficiente para compensar los bajos o ausentes niveles en plasma de LD tras su retirada la noche previa, método empleado en la mayoría de los estudios que examinan los efectos cognitivos de la manipulación de la dopamina en los pacientes tratados. Así, excepto una reducción del tiempo de respuesta en algunos tests, los efectos agudos de la LD producen

poca o ninguna modificación en el rendimiento de los tests neuropsicológicos en este tipo de pacientes (Kulisevsky et al, 1996).

3. Pacientes con moderada a severa EP pero con una respuesta motora fluctuante o (con deterioro de fin de dosis o *wearing-off*) a la LD oral: en estos pacientes, existe una pérdida importante de los terminales dopaminérgicos y se ha perdido la capacidad de almacenamiento y de la liberación regulada de dopamina formada a partir de la LD oral administrada. Los niveles de dopamina intrasináptica reflejan la disponibilidad del precursor en lugar de los requerimientos estables de una sinapsis operando tónicamente (Fabbrini et al, 1987; Nutt, 1987; Chase et al, 1993; Nutt and Holdford, 1996), y la LD puede aumentar las concentraciones de dopamina extracelular mucho más que en estriados normales o menos denervados (Abercrombie et al, 1990; Van Horne et al, 1992; de la Fuente-Fernández et al, 2001b). Este exceso de dopamina en el espacio sináptico puede ser responsable de algunos de los efectos cognitivos adversos de la LD descritos en la EP, principalmente de tipo frontal (Huber et al, 1987; Gotham et al, 1988; Kulisevsky et al, 1996). Así, en los pacientes fluctuantes, la dosis de LD necesaria para el beneficio motor se aproxima a un umbral más allá del cual posteriores aumentos de dopamina pueden interferir con la regulación frontal de la atención (Saint-Cyr et al, 1993; Kulisevsky et al, 1996), empeorando el rendimiento en tareas frontales que requieren un alto nivel de control central, como el WCST (Kulisevsky et al, 1996), el test de memoria de Sternberg, o el aprendizaje condicional asociativo (Gotham et al, 1988), pero sin afectar otras tareas con requerimientos aparentemente más bajos, como el test de Stroop (Kulisevsky et al, 1996). Esta afirmación se apoya por un estudio con PET en pacientes con EP fluctuantes y no demenciados, y en el cual el metabolismo cerebral global estaba reducido en situación *on* pero no en *off*, especialmente en la corteza orbitofrontal (Berding et al, 2001). En este mismo estudio, la reducción en estos pacientes del metabolismo cortical global comparado con sujetos control fue del 21%, resultados similares a un trabajo previo, donde se observó una reducción del 23% para la misma comparación (Eberling et al, 1994).

1.5.6. Rendimiento cognitivo frontal en función de la demanda de la tarea y del circuito neural

Las funciones ejecutivas comprenden diferentes subprocesos cognitivos (Royall et al, 2002) que utilizan sistemas neurales solapados pero también diferentes. Debido a la relativa escasez de datos relevantes, se conoce de manera incompleta la arquitectura precisa de la respuesta dopaminérgica en la EP. En un trabajo previo (Kulisevsky et al, 1996) observamos una disociación en el rendimiento cognitivo frontal en tests que pueden depender de subcircuitos fronto-gangliobasales diferentes, tales como el test de Stroop y el WCST, y con posterioridad se han publicado datos que apuntan a que los efectos de la estimulación dopaminérgica sobre el rendimiento neuropsicológico en los pacientes con EP puedan ser diferentes en función de la diferente dependencia neuroanatómica de los tests realizados (Cools, 2001).

Partiendo de estas carencias, nos propusimos explorar en este estudio si el rendimiento cognitivo frente a la estimulación dopaminérgica aguda con LD -y con dos tipos diferentes de LD - se veía influido por la diferente naturaleza del test ejecutivo. Así, escogimos para el protocolo neuropsicológico el *test de Sternberg* (Sternberg, 1966) y el *WCST* (Berg, 1948; Grant and Berg, 1948; Nelson, 1976), debido a sus diferentes correlatos neurales. El test de Sternberg (que mide la *working memory*) es una tarea de respuesta retrasada, en la que típicamente el sujeto debe mantener en la memoria uno o más estímulos 'on line' durante un intervalo determinado de tiempo, y es un ejemplo de test que mide la estabilidad cognitiva (Cools, 2005), dependiente de la estimulación de los receptores dopaminérgicos D1 en la corteza prefrontal (Sawaguchi et al, 1990; Sawaguchi and Goldman-Rakic, 1991; Sawaguchi and Goldman-Rakic, 1994; Williams and Goldman-Rakic, 1995; Durstewitz et al, 2000; Cohen et al, 2002, Dreher et al, 2002). Aunque también requiere en alguno de sus ha elementos estabilidad cognitiva, el WCST es una tarea más típica de flexibilidad o plasticidad cognitiva (descubrimiento de la regla y cambio de set cognitivo) (Kunce et al, 1987; Cools, 2005). Esta flexibilidad o plasticidad cognitiva subyace sobre todo en la estimulación de los receptores D2 (Cohen et al, 2002), más abundantes en el estriado que en la corteza prefrontal

(Camps et al, 1990). Se debe apuntar, sin embargo, que el WCST se ha relacionado en numerosas ocasiones con el cortex prefrontal: los pacientes con lesiones en la corteza prefrontal tienen un menor rendimiento en el WCST (Milner, 1961; Nelson, 1976; Stuss et al, 2000). En sujetos sanos, como se comentará en el apartado de neuroimagen, los estudios con RM funcional y estimulación con el WCST han mostrado un aumento de la actividad en la zona frontal lateral derecha (Volz et al, 1997) y áreas prefrontales (Konishi et al, 1999a; Monchi et al, 2001). Otros trabajos mostraron activación de las regiones frontales dorsolaterales e inferiores (Ragland et al, 1997), y de diferentes áreas corticales y subcorticales en el H₂¹⁵O-PET (que evalúa el FSCr), dependiendo de los diferentes subcomponentes del WCST (Rogers et al, 2000). Por último, también se ha visto con RM funcional que la memoria de trabajo y la tarea de cambio de set (evaluada con el WCST) actúan en cooperación en las mismas áreas de la corteza prefrontal para facilitar la adaptación a los cambios del entorno (Konishi et al, 1999b).

Para completar la batería neuropsicológica, se incluyó una tarea de torres, en concreto la *torre de Hanoi* -cuyo sustrato neural implica varias estructuras cerebrales, entre las que se incluyen las áreas DLPF, lateral premotora, cingulada anterior y el núcleo caudado (Morris et al, 1993; Baker et al, 1995; Owen et al, 1998; Dagher et al, 1999), y el *test de Stroop*, dependiente sobre todo del giro cingulado anterior -área asociada con el control atencional (Pardo et al, 1990; Bench et al, 1993a; Carter et al, 1995; Peterson et al, 1999; Leung et al, 2000; Yücel et al, 2002; Schroeder et al, 2002; Bruck et al, 2005; Critchley et al, 2005)-, y con estructuras (pre)frontales (Bench et al, 1993a; Larrue et al, 1994; Carter et al, 1995; Vendrell et al, 1995; Taylor et al, 1997; Leung et al, 2000; Egner et al, 2005).

1.6. ENFERMEDAD DE PARKINSON. TRASTORNOS DEL HUMOR Y DE LA ANSIEDAD

Los trastornos emocionales de la EP se relacionan con alteraciones de los circuitos que conectan los GB con el sistema límbico. Dentro de los trastornos del humor, o distimias, la sintomatología depresiva domina en la EP (Aarsland et al, 1999; Schrag, 2004). La manía, hipomanía y euforia son menos frecuentes, y no se producen en pacientes no medicados, pues en general son efectos secundarios de la medicación dopaminérgica, aunque una historia previa de manía o hipomanía puede ser un factor de riesgo (Factor et al, 1995; Cannas et al, 2002).

1.6.1. Depresión en la enfermedad de Parkinson

La depresión es la complicación psiquiátrica más frecuente de la EP. Su prevalencia es muy variable, y se han dado cifras desde el 3% hasta el 70%, con una media del 30-40% (Brown and McCarthy, 1990; Poewe and Luginger, 1991; Cummings, 1992; Hantz et al, 1994; Mayberg et al, 1995; Tandberg et al, 1996; Sagar, 1998; Allain et al, 2000; Shulman et al, 2001; Walsh and Bennet, 2001; Slaughter et al, 2001; Nuti et al, 2004). La depresión puede preceder a la EP, y basados en este hecho, algunos autores han considerado a la depresión como un factor de riesgo para el desarrollo posterior de EP (Hubble et al, 1993, Nilsson et al, 2001; Schuurman et al, 2002). También se ha asociado la depresión con una mayor progresión de la EP (Sano et al, 1989) y con mayor discapacidad (Cole et al, 1996). La prevalencia de depresión en los pacientes jóvenes es el doble que en los pacientes ancianos, y es mas frecuente en los pacientes con EP que experimentan fluctuaciones motoras (Richard et al, 2004). Las escalas más usadas en psiquiatría para medir el grado de depresión, como la Escala de Depresión de Hamilton (Williams, 2001) y Inventario de Depresión de Beck (Beck et al, 1961; Beck, 1978) pueden crear confusión (Leentjens et al, 2000), pues hay síntomas propios de la EP que pueden simular síntomas depresivos, como enlentecimiento psicomotor (Rogers et al, 1987), alteración del sueño y apatía. Se ha comunicado que cuando las escalas se corrigen

teniendo en cuenta esta limitación, los síndromes depresivos según criterios del DSM-IV o del ICD no parecen ser mas frecuentes en la EP que en la población general (Brown and McCarthy, 1990; Hoogendijk et al, 1998).

Manifestaciones de la depresión en la enfermedad de Parkinson

La depresión en la EP suele ser leve o moderada; la depresión severa es menos frecuente, siendo la prevalencia de la depresión mayor similar a la de la población general (Yamamoto, 2004); sin embargo, hay autores que encuentran que la severidad de los síntomas es similar en los pacientes deprimidos con EP que en los pacientes con depresión mayor (Merschdorf et al, 2003). Al contrario que los trastornos cognitivos de la EP, en la depresión de la EP no hay hechos diferenciales en comparación con la depresión en otros contextos. Aunque la ideación suicida no es rara, los suicidios consumados son muy poco frecuentes en los pacientes con EP (Cummings, 1992; Merschdorf et al, 2003). Ya se apuntó en el párrafo anterior que algunas manifestaciones físicas de la depresión simulan síntomas y signos de la EP, como pérdida de peso, fatiga, insomnio, y facies inexpresiva y lentitud de movimientos atribuido a un retardo psicomotor (Rogers et al, 1987). Esto dificulta el determinar cuando un paciente con EP está deprimido y cuando no. No es sorprendente que los neurólogos no reconozcan una depresión en un paciente con EP en la mitad de los casos (Shulman et al, 2002).

La anhedonia, definida como la incapacidad para experimentar placer físico o social, puede formar parte del espectro de síntomas de la depresión en la EP, pero no siempre presenta correlación con el estado anímico (Isella et al, 2003). Su prevalencia es muy alta en los pacientes con EP, y se han reportado cifras del 40% (Isella et al, 2003). Lo mismo ocurre con la apatía, definida como un interés y participación reducida en el comportamiento normal, falta de iniciativa con problemas en la iniciación o mantenimiento de una actividad, indiferencia y aplanamiento del afecto (Pluck and Brown, 2002). Su prevalencia en la EP varía entre el 12% y el 42% (Starkstein et al, 1992a; Aarmland et al, 1999; Aarmland et al, 2001b; Czernecki et al, 2002; Pluck and Brown, 2002). Tanto la depresión como la apatía pueden correlacionar en la EP (Levy et al, 1998), pero los síntomas pueden estar disociados en cada paciente individualmente (Starkstein et al, 1992a;

Aarsland et al, 1999; Aarsland et al, 2001b; Pluck and Brown, 2002).

¿Cuál es la causa de la depresión en la enfermedad de Parkinson?

Dos teorías intentan explicar el fenómeno de la depresión en la EP: la depresión considerada como una reacción psicológica a una enfermedad crónica, incapacitante y progresiva, o considerada como parte de la EP y explicarse en términos estrictamente neurobiológicos. Es probable que los dos mecanismos se produzcan en los pacientes con EP, en ocasiones a la vez, por lo que parece razonable aceptar ambas teorías (Burn, 2002a; Serra-Mestres and Ring, 2002):

1. Depresión reactiva o exógena

La depresión de los pacientes con EP sería reactiva a la discapacidad física producida por los síntomas motores parkinsonianos. La EP es una enfermedad crónica e incurable en la actualidad, y como toda enfermedad de estas características, puede inducir reacciones afectivas y emocionales con dificultad para mantener una sensación de bienestar. Esta depresión se produce principalmente cuando se diagnostica la enfermedad, cuando se produce un empeoramiento importante de los síntomas o cuando aparecen complicaciones del tratamiento. La depresión es mayor en los pacientes con un inicio más temprano de la enfermedad, probablemente por disfunción de la vida social (Starkstein, 1990). Además de la incapacidad física que produce la enfermedad, la respuesta emocional de estos pacientes está también determinada por otros factores, como sentimientos de culpa o pérdida de la autoestima los cuales ejercen un impacto significativo en la psicología de estas personas (Dakof and Mendelsohn, 1989).

Sin embargo, no está claro que las condiciones físicas de la EP sean el determinante primario de la depresión en la EP, pues con frecuencia tienen sólo un papel limitado en la explicación de los síntomas depresivos (Seiler et al, 1992): en muchos pacientes, la depresión puede preceder a la incapacidad funcional, y en ocasiones a cualquier síntoma motor (Kearny, 1964; Rosse and Peters, 1986; Fukunishi et al, 1991; Henderson et al, 1992; Mayberg and Solomon, 1995; Leentjens et al, 2003); la frecuencia de depresión en los pacientes con EP es el doble que en otros pacientes con similar incapacidad funcional (Rodin and Voshart,

1986), y algunos investigadores han observado que casi la mitad de los pacientes parkinsonianos con depresión la experimentaron al inicio de su enfermedad (Celesia and Wanamaker, 1972; Mayeux et al, 1981; Rondot et al, 1984; Santamaría et al, 1986). La prevalencia de depresión en el momento del diagnóstico de EP es del 9.2%, en comparación con el 4% de una población control, con un riesgo relativo de 2.4 para una historia previa de depresión en los pacientes con EP (Leentjens et al, 2003). Hasta el momento no se han encontrado relaciones importantes entre la severidad de la depresión y la incapacidad funcional (Ehmann et al, 1990; Starkstein et al, 1990a; Aarsland et al, 1999). Por otra parte, el riesgo de depresión parece ser menor en los estadios II y V de la escala de Hoehn and Yahr (Brown and Jahanshahi, 1995).

2. Depresión 'neuroquímica' o endógena

La historia natural de la depresión en la EP no es paralela a la progresión de los síntomas físicos, lo cual sugiere que hay un proceso independiente que pudiera afectar a los pacientes vulnerables (Brown and Jahanshahi, 1995). La depresión de los pacientes con EP estaría causada por las alteraciones bioquímicas propias de la EP, por mecanismos dopaminérgicos o no dopaminérgicos:

- La hipótesis dopaminérgica de la depresión en la EP fue propuesta por Fibiger, y se basa en que en la EP, además de las proyecciones nigroestriatales, también degeneran las proyecciones mesolímbicas-mesocorticales, que tienen un importante papel en los mecanismos de auto-recompensa (Fibiger, 1984). Es decir, la patogenia de la depresión en la EP se asociaría con disfunción de los circuitos dopaminérgicos que conectan los GB con el sistema límbico, en concreto con la pérdida de células dopaminérgicas en el área A10 del ATV (en el mesencéfalo ventral), que proyecta al núcleo accumbens o estriado ventral, el cual, como se explicó anteriormente, forma parte del circuito mesolímbico-mesocortical (también llamado límbico o cíngulo anterior) (Cummings, 1992; Nakano, 2000).

Esta hipótesis de la disfunción del sistema mesolímbico-mesocortical en los pacientes depresivos con EP se ve reforzada con diferentes estudios:

. Estudios farmacológicos: en un estudio doble ciego en el que se comparaba a pacientes con EP y depresión mayor, pacientes con EP no deprimidos, sujetos no parkinsonianos con depresión mayor y sujetos control, los pacientes con EP y depresión mayor presentaron una significativa falta de sensibilidad a los efectos euforizantes de dosis equivalentes de metilfenidato endovenoso (Cantello et al, 1989).

. Estudios post-mortem: confirman una pérdida de neuronas en el ATV en los pacientes con EP afectos de demencia y depresión (Torack and Morris, 1988).

. Estudios de neuroimagen: el PET muestra una actividad significativamente reducida en las regiones anteromedial frontal (de asociación) y cinguladas (límbicas) (Ring et al, 1994) y en el lóbulo frontal inferior (Mayberg et al, 1990) en pacientes con EP y depresión crónica. Esta reducción del metabolismo límbico, frontal y orbitofrontal visto en PET correlaciona con el grado de disforia en pacientes sin depresión mayor (Mentis et al, 2002). Recientemente se ha demostrado en pacientes con EP y depresión estudiados con PET de [¹¹C]RTI-32 (marcador de la unión al transportador de dopamina y noradrenalina) una captación disminuida en el LC y varias regiones del sistema límbico, incluyendo la corteza cingulada anterior, tálamo, amígdala y estriado ventral o núcleo accumbens (Remy et al, 2005). Además, en la RM funcional se ha observado un aumento de actividad en la corteza prefrontal y giro cingulado anterior, entre otras estructuras, coincidiendo con depresión aguda transitoria inducida por la ECP de zonas adyacentes al NST (Stefurak et al, 2003). El FSCr medido con PET fue significativamente menor en el giro frontal medial y en la corteza cingulada posterior en pacientes con EP y fluctuaciones del humor que en aquellos sin fluctuaciones anímicas, y la administración de LD hizo que estas diferencias fueran más marcadas, por lo que se ha postulado que las fluctuaciones del humor en la EP pueden provenir de una modulación anormal dopaminérgica en el caudado, corteza cingulada anterior o corteza orbitofrontal, áreas que inervan la corteza cingulada posterior (Black et al, 2005).

. Estudios clínicos: además de las propiedades antidepressivas de las drogas dopaminérgicas (Burn, 2002b), hay hechos que apoyan un origen endógeno

dopaminérgico de la depresión, como la alta incidencia de síntomas depresivos en los pacientes antes del inicio de los síntomas motores de la EP, las fluctuaciones del humor en la EP, y los cambios agudos del humor en relación con la estimulación de los GB. La existencia de depresión en pacientes con EP en fases muy precoces de la enfermedad y con nula o poca incapacidad funcional, como se comentó en el apartado anterior, excluye otros posibles factores exógenos de depresión, como el estrés psicológico ante el diagnóstico de la enfermedad y la incapacidad motora (Leentjens et al, 2003); de hecho, se ha considerado la depresión como uno de los síntomas de la fase prodrómica de la EP (Gonera et al, 1997). Las conocidas fluctuaciones anímicas en pacientes con EP, las cuales se comentan en el siguiente párrafo, apoyan la existencia de un mecanismo dopaminérgico, pues hay estudios que sugieren que las fluctuaciones del humor pueden ser un efecto directo de la denervación dopaminérgica y de la terapia con LD (Cantello et al, 1986; Maricle et al, 1995ab). Por último, las numerosas comunicaciones de efectos agudos sobre el humor en cirugía funcional de los GB, ya citadas anteriormente, proporcionan evidencias que apoyan un origen dopaminérgico endógeno de la depresión en la EP, pues la lesión o estimulación de los GB actúan fundamentalmente mejorando la función motora de la EP a través de los circuitos mediados por la dopamina.

La anhedonia de los pacientes con EP se ha atribuido a una disfunción de los circuitos dopaminérgicos mesolímbicos de recompensa o ‘hedónicos’ (Fibiger, 1984; Schultz et al, 1995; Robbins and Evritt, 1996; Goerent et al, 1999; Isella et al, 2003; Linazasoro et al, 2004); dicha afirmación se apoya en datos neuropatológicos (Uhl et al, 1985), farmacológicos (Javoy-Agid and Agid, 1980; Cantello et al, 1989) y de neuroimagen funcional (Künig et al, 2000).

Por otra parte, el hecho de que en pacientes con EP y cierto grado de depresión se hayan descrito alteraciones metabólicas tanto en regiones prefrontales como límbicas, que pertenecen a los circuitos prefronto-caudado y mesolímbico-mesocortical, respectivamente, ha hecho pensar que, al igual que en el caso de la depresión mayor, como se comentó en el apartado de GB y humor (Mayberg et al,

1999), la depresión en la EP sea consecuencia de una conexión anormal entre estos dos tipos de estructuras (Mentis et al, 2002). Sin embargo, se trata solo de una teoría especulativa.

- Otros neurotransmisores, además de la dopamina, podrían estar implicados en la patogenia de los trastornos del humor (Cummings, 1992; Mayberg, 1997; Brooks and Doder, 2001; Davidson, 2001; Anguenot et al, 2002). Esta afirmación procede del hecho de que los signos axiales, como la inestabilidad postural y la rigidez, son más severos en pacientes con EP y depresión, lo cual sugiere una conexión entre la depresión y las lesiones no dopaminérgicas de la enfermedad (Anguenot et al, 2002). La pérdida neuronal en el LC (sistema noradrenérgico) y en el NDR (sistema serotoninérgico) es más severa en los pacientes con demencia y/o depresión (Chan-Palay and Asan, 1989; Paulus and Jellinger, 1991):

. El papel de la noradrenalina en los desórdenes afectivos está ampliamente documentado (Ressler and Nemeroff, 1999; Sullivan et al, 1999); en pacientes suicidas se ha hallado una pérdida de las neuronas pigmentadas en el LC (Arango et al, 1996), y el nivel del transportador de noradrenalina está reducido en el estudio post-mortem del LC de pacientes con depresión mayor (Klimek et al, 1997). Por esto, la degeneración del LC que ocurre en los pacientes con EP, con la consecuente pérdida de neuronas noradrenérgicas (Paulus and Jellinger, 1991), se ha relacionado con la depresión de la EP (Chan-Palay and Asan, 1989; Gaspar et al, 1991; German et al, 1992; Zweig et al, 1993; Gerlach et al, 1994; Hoogendijk et al, 1995; Klimek et al, 1997; Remy et al, 2005).

. Desde hace más de 25 años la depresión se asocia con alteración en las neuronas serotoninérgicas y sus receptores 'diana', y de hecho, uno de los principales tratamientos son fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (Deakin, 1998; Sampson, 2001; Arango et al, 2002). En la EP existen alteraciones del metabolismo de la serotonina asociadas con pérdida de neuronas serotoninérgicas en el NDR (Halliday et al, 1990a). Existe una '*hipótesis serotoninérgica*' para la depresión en la EP, propuesta por Mayeux et al. (1984, 1988, 1990) y Sano et al. (1990), que consideran que la

reducción global de actividad serotoninérgica es la causa de la depresión en la EP. La reducción de serotonina en la EP sería como un mecanismo compensatorio para la actividad reducida de la dopamina en la EP, pues la serotonina tiene una función inhibitoria de la liberación de dopamina por el estriado (Agren et al, 1986; Kapur and Remington, 1996); esta actividad reducida de serotonina ya se había considerado previamente como un factor de riesgo de depresión (Van Praag and De Haan, 1979). La hipótesis serotoninérgica de la depresión en la EP se apoya en trabajos que demuestran, en pacientes con EP y depresión, una concentración reducida en líquido cefalorraquídeo del metabolito de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético (Kuhn et al, 1996), y estudios post-mortem donde se observa una degeneración de las células nerviosas serotoninérgicas (Birkmayer and Birkmayer, 1987; Jellinger, 1987).

Por otra parte, la depresión ‘neuroquímica’ de la EP podría producirse también por la deficiente modulación de la actividad límbica, conduciendo a reacciones emocionales desproporcionadas a los hechos que las provocan (respuesta emocional inadecuada).

No se sabe si la dopamina tiene una función principal o secundaria en los trastornos afectivos pero, aunque la dopamina no fuera el principal neurotransmisor implicado, no excluye que los tratamientos que modulen la neurotransmisión dopaminérgica modifiquen los síntomas afectivos.

1.6.2. Humor y levodopa en la enfermedad de Parkinson. Fluctuaciones anímicas. Fundamentos del estudio

Ya se comentaron en apartados anteriores los conocidos efectos euforizantes de la dopamina, su implicación en los procesos de recompensa y adicción, y la posibilidad de que una reducción de la actividad dopaminérgica influya en el desarrollo de depresión en la EP.

En la EP *de novo*, el tratamiento con LD mejora significativamente la depresión (Fetoni et al, 1999). También se ha observado en la EP que la LD mejora claramente la apatía o motivación (Czernecki et al, 2002). Sin embargo, es conocido desde prácticamente los inicios de la terapia con LD que altas dosis de LD pueden llegar a inducir manía, psicosis y desinhibición (Goodwin, 1971; Damásio et al, 1971; Maricle et al, 1995b). Aunque, como ya se ha apuntado, la LD o los agonistas dopaminérgicos no son muy eficaces para el tratamiento de la depresión mayor idiopática (Bunney et al, 1969; Währens and Gerlach, 1981), en los pacientes con EP parece existir un estado permisivo para el desarrollo de un humor depresivo en situaciones de reducción de la transmisión dopaminérgica (Racette et al, 2002), que mejora en alto grado con agente dopaminérgicos. Ya se comentó el posible efecto antidepressivo, reportado en algunos estudios, del agonista dopaminérgico pramipexol (Rektorova et al, 2003; Siuciak and Fujizawara, 2004; Rektorova et al, 2005).

La sensación postoperatoria de fatiga y falta de motivación tras la ECP del NST en pacientes con EP avanzada se ha atribuido a la reducción del tratamiento dopaminérgico (Krack et al, 1998); de hecho, la depresión puede resolverse con un aumento de la medicación dopaminérgica (Krack et al, 2002). También se ha observado que la estimulación del NST y la LD tienen efectos sinérgicos psicótropos agudos en los pacientes operados, induciendo efectos ‘anfetamina-like’, con euforia y aumento de la motivación y del bienestar, y reduciendo la fatiga, la tensión y la ansiedad; además, dosis ‘supraumbrales’ de LD mejoraron más estos síntomas que la estimulación del NST, lo cual indica que la LD tiene efectos psicótropos más potentes que la ECP del NST (Funkewiez et al, 2003). Esta sugerencia es compatible con la observación de que muchos pacientes, tras la ECP del NST, continúan tomando LD debido a su acción psicótropa estimulante, a pesar de la mejoría motora y de la presencia de discinesias (Krack et al, 1997; Benchen and Kaplitt, 2003).

También desde hace tiempo se comunican pacientes que cumplen los criterios de adicción a la LD (Priebe, 1984; Nausieda, 1985; Sokya, 1992; Spigset and von Scheel, 1997; Muller et al, 2002; Lawrence et al, 2003; Linazasoro et al, 2004;

Pezzella et al, 2005). Es más, la terapia de reemplazo dopaminérgico se ha clasificado en la categoría de abuso de sustancias estimulantes, junto con la cocaína y derivados anfetamínicos (Giovannoni et al, 2000).

Las *fluctuaciones anímicas o del humor*, en ocasiones bruscas, suelen asociarse con cambios plasmáticos en la concentración de LD, pueden ocurrir varias veces al día, algunas en cuestión de minutos, y ser más problemáticas para el paciente que las fluctuaciones motoras (Nissenbaum et al, 1987; Richard et al, 2001). Se producen en un 20%-40% de los pacientes con fluctuaciones motoras (Witjas et al, 2002; Richard et al, 2004), y también pueden existir en ausencia de fluctuaciones motoras evidentes (Stacy et al, 2005). Se acompañan de empeoramiento del status afectivo (con desánimo, ansiedad y falta de iniciativa o apatía, y, menos frecuentemente, irritabilidad, agresividad y frustración) en la fase *off* y de una elevación del humor (con sensación de bienestar, euforia, aumento de la motivación y reducción de la fatiga, ansiedad y tensión) en la fase *on* (Brown et al, 1984; Hardie et al, 1984; Girotti et al, 1986; Cantello et al, 1986; Nissenbaum et al, 1987; Friedenberga and Cummings, 1989; Lees, 1989; Menza et al, 1990; Maricle et al, 1995ab; Maricle et al, 1998; Lang and Lozano, 1998; Richard et al, 2001; Witjas et al, 2002; Thanvi et al, 2003; Funkiewiez et al, 2003; Richard et al, 2004; Black et al, 2005). Estas fluctuaciones se distinguen fenomenológicamente de la típica tristeza persistente de la depresión mayor o de la expansión del humor mantenida de la manía (Menza et al, 1993c), aunque los cambios de humor son más frecuentes en pacientes con una depresión de base (Cantello et al, 1986). En un estudio de 70 pacientes con fluctuaciones anímicas, los síntomas depresivos en *off* se produjeron en el 81% del total, y la hipomanía del periodo *on* en el 24% (Racette et al, 2002). No es sorprendente cierto grado de tristeza durante los periodos de empeoramiento motor; sin embargo, una minoría de pacientes con EP, aproximadamente un 7% (Racette et al, 2002), desarrollan una depresión significativa en los periodos *off* (Damásio et al, 1971; Hardie et al 1984; Keshavan et al, 1986; Nissenbaum et al, 1987; Lees, 1989; Menza et al, 1990; Riley and Lang, 1993). Hardie et al. (1984) observaron síntomas depresivos del ‘periodo *off*’ en 18 de 20 pacientes tras la discontinuación de una infusión de LD intravenosa. Algunos pacientes pueden tener también síntomas maníacos durante el periodo *on* (Hardie

et al, 1984; Keshavan et al, 1986; Nissenbaum et al, 1987; Lees, 1989), y se ha descrito la desaparición de los síntomas parkinsonianos durante ataques maníacos (Larmande et al, 1993).

La *fisiopatología de las fluctuaciones anímicas* se ha estudiado poco. Una de las hipótesis posibles es de que se traten de una reacción psicológica a la disfunción motora, como sugirieron Menza et al. (1990) tras observar una recurrencia en ‘tandem’ de la depresión coincidiendo con la aparición de discinesias en la fase *on* (considerando que la funcionalidad del paciente con EP empeoraba cuando presentaba más discinesias). Sin embargo, en contra de esta hipótesis hay otros argumentos: a) las fluctuaciones del humor en pacientes con EP son mucho más marcadas que en pacientes artríticos con un grado similar de incapacidad motora (Cantello et al, 1986); b) las fluctuaciones anímicas pueden aparecer antes que las fluctuaciones motoras en algunos pacientes (Nissenbaum et al, 1987); c) las fluctuaciones del humor pueden no tener relación con las fluctuaciones motoras y tratarse de fenómenos separados (Nissenbaum et al, 1987; Richard et al, 2001): en un estudio piloto, Richard et al. (2001) evaluaron a 16 pacientes con EP y fluctuaciones motoras. Los pacientes documentaron el humor, la ansiedad y el estado motor mediante escalas analógicas visuales en diarios que rellenaron durante 7 días consecutivos. Las fluctuaciones del humor y de la ansiedad fueron frecuentes pero no correlacionaron consistentemente con los cambios motores, apoyando la hipótesis de que en algunos pacientes las fluctuaciones motoras y del humor tienen diferentes etiologías. Es decir, los cambios subjetivos del humor experimentados por el paciente no se correlacionaron ni con una reacción psicológica al pasar al estado *on* ni con una reacción fisiológica a la administración de dopamina; d) Los estudios con levodopa intravenosa demuestran que las fluctuaciones del humor no son una simple reacción al estado motor, sino efectos farmacológicos robustos y no asociados con placebo, pues los cambios en el humor preceden al cambio motor en varios minutos (Maricle et al, 1995b). e) Por último, y en este mismo trabajo, la magnitud de los cambios de humor no correlacionó con la magnitud de los cambios motores (Maricle et al, 1995b).

Aunque las fluctuaciones anímicas, según lo expuesto en el párrafo anterior,

parecen relacionarse directamente con el tratamiento con LD, su mecanismo no se conoce completamente. Entre otras posibles explicaciones, las fluctuaciones del humor en la EP pueden obedecer parcialmente a: a) las propiedades centrales, intrínsecas de la LD por sí misma, en la elevación del humor (de la Fuente-Fernández et al, 2001a) similar a la euforia inducida por cocaína, la cual es mediada probablemente por dopamina (Kuhar et al, 1991, Dailly et al, 2004); b) la severidad de la depleción dopaminérgica en las diferentes partes de los GB, por lo cual tanto una insuficiente como una excesiva estimulación dopaminérgica modifica la respuesta del humor en función de la progresiva reducción de la habilidad de las neuronas nigroestriatales para sintetizar y almacenar la dopamina formada desde el precursor exógeno (Marsden, 1982; Spencer and Wooten, 1984); c) el tipo de respuesta motora -estable o fluctuante- a la LD oral de los pacientes (Maricle et al, 1995ab), o d) tal como se apuntó en el apartado de cognición, a la mayor o menor agudeza de la subida de la LD plasmática y de los niveles extrasinápticos de dopamina. Estos argumentos pueden no ser necesariamente mutuamente excluyentes.

Se ha comunicado que los pacientes que experimentan fluctuaciones del humor tienen una edad de inicio más joven de la EP (hecho debido probablemente a la mayor frecuencia de complicaciones motoras en pacientes con EP de inicio juvenil) y mayor duración de la enfermedad y son más propensos al desarrollo de demencia, psicosis, depresión clínica no fluctuante y complicaciones motoras, independientemente de la edad y de la duración de la enfermedad (Racette et al, 2002), todo lo cual sugiere que las fluctuaciones del humor ocurren con mayor frecuencia en pacientes en los que la alteración patológica de la EP incluye las áreas corticales o mesolímbicas. Las fluctuaciones del humor expresan el crítico equilibrio existente entre la EP y su tratamiento, enfermedad única debida a la existencia de una combinación de un deficiente estado dopaminérgico no tratado y una excesiva estimulación dopaminérgica secundaria al tratamiento (Racette et al, 2002).

Pacientes estables vs. fluctuantes, levodopa estándar vs. levodopa retardada

A pesar de la existencia de numerosos estudios sobre las fluctuaciones anímicas,

solo existe uno doble ciego que examine los efectos agudos de la LD en el humor (Maricle et al, 1995b). Este estudio se realizó en pacientes fluctuantes, con dos tipos de infusiones intravenosas de LD a diferentes concentraciones y una infusión de placebo. Se observó una elevación significativa del humor relacionada con la dosis y también una reducción de la ansiedad relacionada con la dosis. Pero *no se conoce la relación de estas fluctuaciones no motoras con el tipo de respuesta motora a la LD (pacientes estables o fluctuantes)*, ni se conocen los efectos en el estado afectivo de LD en formulación retardada comparada con LD estándar. Similar a lo apuntado en el apartado de cognición, esperaríamos que los pacientes fluctuantes fueran más sensibles desde el punto de vista anímico a los cambios agudos de los niveles plasmáticos de LD que los pacientes con respuesta estable a la LD oral. Asimismo, y teniendo en cuenta que la depleción dopaminérgica es más severa en el sistema nigroestriatal ('motor') que el sistema mesolímbico-mesocortical, la dosis de medicación suficiente para restaurar la función dopaminérgica en la región más afectada (estriado dorsal) podría ser excesiva para otras regiones menos afectadas, como el núcleo accumbens, en el estriado ventral (Kulisevsky et al, 1996), y de este modo, producir cambios no deseables en el humor. Un pico menor o unos niveles más estables de LD en plasma producirían unas variaciones menores en las fluctuaciones del humor de los pacientes parkinsonianos.

1.6.3. Ansiedad en la enfermedad de Parkinson

La ansiedad se caracteriza por aprensión y miedo, y se suele acompañar de manifestaciones autonómicas, como hiperventilación, palpitaciones, boca seca y sudoración. La sintomatología ansiosa puede manifestarse en la EP en forma de ataques de pánico, fobia y/o trastorno ansioso generalizado (Walsh and Bennet, 2001; Lauterbach et al, 2003). La ansiedad es común en la EP (Siemers et al, 1993); la presentan aproximadamente un 25%-60% de pacientes (Richard et al, 1996; Kormos et al, 1996; Nuti et al, 2004).

¿Cuál es la causa de la ansiedad en la enfermedad de Parkinson?

La ansiedad de la EP puede tratarse de una reacción psicológica a la enfermedad, o estar relacionada con los cambios neuroquímicos propios de la EP. En contra de que se trate de una respuesta psicológica a la incapacidad funcional producida por la EP está el hecho de que la frecuencia de trastornos generalizados de ansiedad y ataques de pánico en pacientes deprimidos con EP es mucho mayor que en pacientes deprimidos con esclerosis múltiple (Schiffer et al, 1988); por otra parte, otros autores no han hallado relación entre la severidad de la EP y la ansiedad (Stein et al, 1990; Menza et al, 1993b). El inicio de ansiedad antes de las manifestaciones motoras de la EP y la existencia de fluctuaciones en la ansiedad orientan, como ocurre en las fluctuaciones anímicas, hacia un mecanismo dopaminérgico; además, existen varias líneas de evidencia que implican a la dopamina en el desarrollo de ansiedad (Stein et al, 1990; Potts et al, 1996). La fobia a la escuela se ha asociado con un alelo del transportador de dopamina (Rowe et al, 1998). También se ha demostrado, con marcadores pre y post-sinápticos, que los pacientes con fobia social tienen una captación estriatal reducida de los ligandos estriatales dopaminérgicos (Tiihonen et al, 1997; Schneier et al, 2000), a pesar de presentar un volumen similar del estriado (Potts et al, 1994). Una alteración aguda de la neurotransmisión dopaminérgica (mediante la administración de fármacos bloqueantes dopaminérgicos) produce un disconfort ansioso como parte de la acatisia y puede causar fobia social en pacientes con síndrome de Tourette (Mikkelsen et al, 1981). Por último, la cirugía funcional de la EP reduce la ansiedad 'per se', sin que parezca tratarse de un epifenómeno por la mejoría motora experimentada tras la cirugía (Higginson et al, 2001). Todos estos hallazgos, junto con la alta prevalencia de la ansiedad en la EP, proveen soporte adicional para la relevancia de la dopamina en el control de la ansiedad.

Por otra parte, la ansiedad de la EP podría deberse a interacciones entre el déficit dopaminérgico y los déficit variables de noradrenalina y serotonina que existen en la EP (Iruela et al, 1992). En concreto, la dopamina inhibe el LC, y la pérdida de la inhibición dopaminérgica podría explicar la alta prevalencia de los trastornos ansiosos en la EP (Iruela et al, 1992). La noradrenalina parece ser relevante en el desarrollo de la ansiedad patológica (Sullivan et al, 1999), y la severidad de la

ansiedad en los pacientes con EP se ha correlacionado inversamente con la unión de [¹¹C]RTI-32 (marcador de dopamina y noradrenalina) en LC y varias regiones del sistema límbico, lo cual sugiere que la ansiedad en la EP se asocia a una pérdida específica de inervación de dopamina y noradrenalina en este sistema (Remy et al, 2005). Además, la disfunción serotoninérgica parece especialmente importante en la depresión que se acompaña de síntomas ansiosos o de agresividad (Van Praag, 1994), por lo que los inhibidores de la recaptación de serotonina se usan con frecuencia en el tratamiento de este tipo de depresión.

Ansiedad y depresión en la EP

La coexistencia de depresión y ansiedad es mucho más frecuente en pacientes con EP que en pacientes sin EP (Gotham et al, 1986b) y se han dado cifras del 38% de pacientes comparado con el 8% de los sujetos control (Henderson et al, 1992) y de 20% contra 9% (Nutti et al, 2004); por otra parte, en un estudio de Menza et al (1993b), el 92% de pacientes con EP diagnosticados de ansiedad presentaban depresión, y el 67% de pacientes con EP y depresión presentaban ansiedad, por lo que se ha pensado que la combinación de estas dos manifestaciones puede ser un subtipo específico de depresión en esta enfermedad (Menza et al, 1993b; Walsh and Bennett, 2001). En ocasiones antecede a la sintomatología motora (Henderson et al, 1992), pero en la mayoría de casos se establece cuando se ha hecho el diagnóstico de EP; incluso puede producir un empeoramiento de la clínica parkinsoniana (Routh et al, 1987). No se conoce con certeza su relación con los trastornos cognitivos pues, aunque puede ser una manifestación de la alteración del intelecto (Cummings, 1991), algunos autores observan menor ansiedad en los pacientes demenciados con EP que en los no demenciados (Stein et al, 1990; Iruela et al, 1992; Lauterbach, 1993).

Fluctuaciones de la ansiedad en la EP

En la EP existen cambios significativos de los niveles de ansiedad que pueden acompañar a las fluctuaciones motoras, preferentemente con mayor ansiedad en estado *off* (Menza et al, 1990; Henderson et al, 1992; Vázquez et al, 1993; Menza et al, 1993b; Siemers et al, 1993). La ansiedad es, sin lugar a dudas, la fluctuación no motora más frecuente experimentada por el 30-81% de los pacientes con

fluctuaciones motoras (Racette et al, 2002; Witjas et al, 2002; Richard et al, 2004). En una reciente publicación encaminada específicamente al estudio de las fluctuaciones motoras y no motoras en la EP mediante cuestionarios dirigidos en 300 pacientes con EP, la ansiedad formó parte de la triada de síntomas (junto con el temblor y la hipocinesia matinal) que identificada como fluctuantes al 75.2% de pacientes con EP, de modo que fue el síntoma no motor más frecuente que identificaba como fluctuantes a estos pacientes (Stacy et al, 2005). Sin embargo, algunos autores no han encontrado este fenómeno (Stein et al, 1990; Starkstein et al, 1993).

Las fluctuaciones del estado de ansiedad pueden acompañar a las fluctuaciones anímicas de los pacientes con EP, y manifestarse con los breves periodos de depresión (Nissenbaum et al, 1987; Riley and Lang, 1993; Vázquez et al, 1993; Siemers et al, 1993; Maricle et al, 1995ab). En general, han sido poco estudiadas; Menza et al. (1990) observaron en pacientes fluctuantes cambios de ansiedad paralelos a las fluctuaciones motoras, con mayores niveles de ansiedad cuando los pacientes presentaban discinesias. Siemers et al. (1993) encontraron que la magnitud del aumento de los niveles de ansiedad durante los periodos *off* se correlacionaba con el cambio en los síntomas parkinsonianos.

Sólo tenemos noticia de un estudio previo al presente trabajo que ha relacionado la ansiedad y el humor mediante un diseño doble ciego utilizando en este caso infusiones de LD intravenosas (Maricle et al, 1995b). En este estudio se observó una reducción de la ansiedad relacionada con la dosis de LD. Aunque se ha señalado que la combinación de fluctuaciones del humor y de la ansiedad es frecuente, existen trabajos que proponen que los síntomas ansiosos y del humor no siempre fluctúan conjuntamente (Richard et al, 2001; Richard et al, 2004). Esta última afirmación podría estar apoyada por el estudio citado previamente de Maricle et al. (1995b), en el que la reducción de la ansiedad, además de estar retrasada respecto del pico de LD plasmática, también presentaba una latencia respecto a los cambios de humor.

1.7. RELACIÓN ENTRE LA DEPRESIÓN Y EL DETERIORO COGNITIVO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Aun no se conoce con certeza la relación existente entre el deterioro intelectual y la depresión en esta enfermedad. El principal interrogante es descubrir si, tanto a largo plazo como en las oscilaciones más agudas, las alteraciones frontales y de tipo disejecutivo típicas de la EP están, al menos en parte, influidas por los síntomas depresivos, o si los trastornos cognitivos son independientes de la presencia o no de depresión.

1.7.1. Estudios a favor de la asociación entre depresión y deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson

La depresión en la EP puede interferir con la cognición y exacerbar los problemas cognitivos (Uekermann et al, 2003), e incluso presentarse en forma de pseudodemencia que mejore con tratamiento antidepressivo (Thanvi et al, 2003). Beck, en 1967, propuso un modelo cognitivo de depresión, que proponía que las alteraciones en la cognición, como la ‘abstracción selectiva’, conducían a una susceptibilidad aumentada a los estímulos deprimentes, que a su vez conducía a la depresión clínica (Beck, 1967). Basándose en esta idea, más recientemente, usando el test de Stroop clásico y la variante ‘triste’ del Stroop Emocional, se ha propuesto un modelo cognitivo de depresión en la EP, según el cual, la depresión sería consecuencia de una vulnerabilidad a los estímulos emocionales negativos o estresantes, debida a una alteración de los mecanismos atencionales propia de la EP (Serra-Mestres and Ring, 2002); estos mismos autores habían observado previamente que, entre los pacientes con EP sin depresión, aquellos con mayor disfunción prefrontal eran los que presentaban mayor interferencia a los estímulos emocionales negativos (Serra-Mestres and Ring, 1999).

Varios estudios han observado que la depresión empeora los trastornos cognitivos de la EP, en especial en las funciones frontales (o ejecutivas) y de memoria

(Mayeux et al, 1981; Starkstein et al, 1989; Starkstein et al, 1990b; Wertman et al, 1993; Tröster et al, 1995ab; Kuzis et al, 1997). Dos trabajos más (Stern et al, 1993a; Marder et al, 1995), uno de ellos prospectivo de seguimiento (Marder et al, 1995), consideran la depresión como un factor de riesgo para el desarrollo de demencia. Otro estudio longitudinal de 105 pacientes demostró que los pacientes con EP y depresión mayor, y no aquellos sin depresión o con depresión leve, asociaban un significativamente mayor declive cognitivo (Starkstein et al, 1992b). También se ha sugerido que la depresión leve o distimia probablemente tiene poco o ningún impacto en la cognición en la EP, y que la depresión debe ser al menos de severidad moderada para influir de modo significativo en la cognición (Boller et al, 1998).

Mayeux et al. (1981), tras estudiar a 55 pacientes sin demencia y 31 cónyuges, sugirieron que la combinación de depresión y deterioro cognitivo es un síndrome por sí mismo: casi la mitad de los pacientes con EP estaban deprimidos según la escala de Beck, y hallaron una significativa correlación entre la severidad de la depresión y el déficit cognitivo. Starkstein et al. (1989a) hallaron que la depresión fue el factor aislado más importante asociado con la severidad del trastorno cognitivo: los pacientes con EP y depresión mayor tenían un rendimiento significativamente más bajo que los no deprimidos en todos los exámenes cognitivos, siendo las tareas más alteradas las que evaluaban las funciones frontales. En un estudio transversal de pacientes con EP con y sin depresión y controles normales, Tröster et al. (1995a) observaron que el patrón de deterioro cognitivo en los pacientes con EP con y sin depresión era el mismo, pero que la depresión exacerbaba algunos trastornos de memoria y lenguaje asociados con la EP. Cuando los mismos autores aparearon a los pacientes por variables demográficas, características de la EP y severidad del trastorno cognitivo, solo los pacientes deprimidos mostraron un deterioro en relación con los controles normales en las áreas de confrontación visual y en la fluencia fonética y semántica, por lo que la conclusión final es que la depresión influye en la cantidad, y no en la calidad del deterioro cognitivo asociado con la EP (Tröster et al, 1995b).

Sin embargo, en todos estos trabajos faltaba la comparación con un grupo de pacientes con depresión pero sin EP, por lo que no se pudo determinar si los trastornos cognitivos se debían a la asociación específica de EP y depresión o a la presencia de una depresión mayor, ya que es sabido que los pacientes deprimidos (sin EP) sufren alteraciones de las funciones frontales y de la memoria (Zakzanis et al, 1998) y también presentan cambios metabólicos frontales, muy relacionados con los trastornos cognitivos asociados (Bench et al, 1993b; Dolan et al, 1994). Existen tres estudios que incluyeron la comparación con grupos de pacientes solo con depresión (Wertman et al, 1993; Kuzis et al, 1997; Norman et al, 2002). Kuzis et al. (1997) observaron que los pacientes con EP y depresión mayor tenían trastornos más severos en tareas de formación de conceptos (razonamiento abstracto) y de cambio de set en comparación con pacientes afectados de depresión mayor sin EP, pacientes con EP sin depresión y controles sanos, por lo que se sugiere que, aunque parte del deterioro cognitivo de la EP podría atribuirse a la depresión por sí misma, los trastornos de tipo frontal pueden ser consecuencia de una interacción entre factores neuropatológicos propios de la EP y los mecanismos de la depresión mayor. Norman et al. (2002) concluyen, tras comparar a pacientes con EP con (n = 14) y sin (n = 19) depresión, pacientes deprimidos sin EP (n = 19) y un grupo control (n = 19), que la depresión es la responsable en primer término de la alteración de la memoria en los pacientes con EP y deprimidos y que la EP por sí misma (sin influencia de la depresión) afecta determinadas funciones ejecutivas, y, en menor grado, la atención.

Stern et al. (1993a) reportaron un riesgo tres veces mayor de demencia en pacientes con depresión. Marder et al. (1995) evaluaron la asociación de los hallazgos clínicos de 140 pacientes con EP no demenciados con la incidencia de demencia durante un periodo de 3.5 años: un factor predictivo de demencia fue una puntuación inicial en la Escala de Depresión de Hamilton mayor de 10.

La hipótesis desarrollada en todos estos trabajos, que considera que la depresión en la EP se relaciona con el deterioro cognitivo, es consistente con los estudios de neuroimagen, que muestran mayores anomalías metabólicas en los lóbulos temporales y frontales en los pacientes con depresión en la EP (Mayberg et al,

1990; Jagust et al, 1992; Mayberg, 1994; Ring et al, 1994). La disfunción del sistema dopaminérgico mesolímbico-mesocortical como causa de la depresión en la EP (teoría 'neuroquímica' o endógena, como se comentó previamente), sería la causa de los trastornos mnésicos de los pacientes deprimidos, con o sin EP (Starskeine et al, 1989; Torack and Morris, 1988). La disrupción del circuito iniciado en el ATV (A10) (afectando a áreas de asociación y límbicas) y de las regiones prefrontales explicaría también porqué los pacientes depresivos presentan más trastornos neuropsicológicos de tipo frontal (o 'frontal-like') que los pacientes no deprimidos. Dado que las lesiones en los núcleos dorsal y medial del rafe (donde se originan la mayoría de las fibras corticales serotoninérgicas) reducen el uso de dopamina en la corteza prefrontal (Meltzer and Lowy, 1987), se ha postulado que la mayor disfunción frontal observada en los pacientes con EP y depresión mayor pueda explicar tanto el problema afectivo como el deterioro cognitivo específico.

1.7.2. Estudios que no apoyan la asociación entre depresión y deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson

Otros autores piensan que la depresión ocurre independientemente de la demencia: en dos estudios prospectivos con un amplio número de pacientes los síntomas depresivos no fueron predictivos de demencia (Mahieux et al, 1998; Aarsland et al, 2001a) y, en otro trabajo, la prevalencia de depresión resultó similar entre los pacientes con EP con y sin demencia (Hughes et al, 2000). En concreto, Mahieux et al. (1998) siguieron durante el mismo periodo de tiempo (3.5 años) que Marder et al. (1995) a 89 pacientes con EP no demenciados, pero en este caso los síntomas depresivos no fueron predictivos de demencia. Un estudio PET relativamente reciente sugirió que los mecanismos subyacentes a los síntomas cognitivos (en concreto memoria y funciones visuoespaciales) y afectivos en la EP son diferentes: en 15 pacientes con EP sin demencia y sin depresión mayor, el PET mostraba dos patrones diferentes; el primer patrón mostraba una reducción del metabolismo en las regiones parieto-occipito-temporales, y correlacionaba con el funcionamiento cognitivo pero no con la disforia; el segundo patrón consistía en una alteración en la corteza frontal y límbica, y correlacionaba con la disforia,

pero no con la alteración de las pruebas cognitivas (Mentis et al, 2002). Estos mismos autores opinan sobre un trabajo previo de seguimiento longitudinal de pacientes con EP (Starkstein et al, 1992b), que el hecho de que la depresión menor (aunque si la depresión mayor) no se asociara con un declive cognitivo sugiere que la disfunción cognitiva y la 'disforia' tienen diferentes mecanismos patofisiológicos subyacentes (Mentis et al, 2002). Por último, y basándose en los diferentes resultados clínicos cognitivos, anímicos y motores tras la administración de pergolide o pramipexol en un estudio de seguimiento de ocho meses de duración, otros autores apoyan la existencia de diferentes mecanismos patológicos en las alteraciones afectivas, cognitivas y motoras en pacientes con EP avanzada (Rektorova et al, 2005).

1.7.3. Interacción entre las fluctuaciones cognitivas y del humor. Fundamentos del estudio

Como se ha revisado anteriormente, tanto la depresión como la manía pueden influir en el rendimiento cognitivo y, por tanto, constituirse en un factor capaz de alterar las funciones cognitivas frontales. Desde este punto de vista, las fluctuaciones cognitivas podrían no ser un fenómeno primario asociado con un excesivo estímulo dopaminérgico en los circuitos GB-prefrontales, sino estar relacionadas con las oscilaciones del humor originadas por fluctuaciones dopaminérgicas en algunos componentes de los circuitos fronto-límbicos-subcorticales (corteza orbitofrontal, amígdala y ATV). *Hasta la fecha, no hay estudios que examinen la relación entre estos dos tipos de fluctuaciones 'no motoras', anímicas y cognitivas.*

Sobre la base del modelo de circuitos segregados pero paralelos de la función de los GB, un estímulo dopaminérgico excesivo asociado con cambios agudos de los niveles plasmáticos de LD afectaría de modo diferente a los circuitos implicados en el control del humor y del rendimiento ejecutivo (es decir, las fluctuaciones del humor y cognitivas serían concurrentes, pero independientes). Sin embargo, las teorías más recientes, como se comentó anteriormente, apoyan la existencia de un

solapamiento, y no solo segregación, entre estos circuitos (Joel and Weiner, 1994; Haber, 2000; Sato et al, 2000; Kolomiets et al, 2001). *El estudio de la relación entre las alteraciones agudas cognitivas y del humor que ocurren en la EP puede ayudar a la caracterización de las bases fisiopatológicas de estos trastornos, delimitando el papel de cada uno de los circuitos.*

La mayoría de estudios que observan fluctuaciones motoras y cognitivas asociadas con LD se han llevado a cabo en pacientes avanzados. Es posible que en estos pacientes, que han perdido la respuesta de larga duración y sufren el ‘fenómeno de fin de dosis’ como respuesta motora a la LD oral, las dosis de LD requerida para lograr un beneficio motor se aproximen a un umbral más allá del cual mayores incrementos de dopamina puedan modificar los circuitos fronto-subcorticales implicados en la regulación de la atención frontal y del humor, predisponiendo a los pacientes a desarrollar fluctuaciones cognitivas y del humor.

1.8. NEUROIMAGEN FUNCIONAL Y FSCr. HMPAO-SPECT

1.8.1. Introducción

Los métodos modernos de neuroimagen funcional que evalúan el FSCr, como el HMPAO-SPECT y la RM funcional, permiten estudiar *in vivo* la función cerebral regional de la EP. El SPECT (siglas correspondientes a Single Photon Emission Computed Tomography) es una técnica de neuroimagen funcional que mide el FSCr y es un modo útil de estudiar los procesos que cursan con deterioro cognitivo, en especial cortical (Fazio and Messa, 1988; Smith et al, 1988; Costa et al, 1988; Defebvre et al, 1999). Se trata de un procedimiento relativamente no invasivo, que requiere solo una inyección endovenosa. Uno de los trazadores de flujo cerebral más frecuentemente usados en el SPECT es el ^{99m}Tc-HMPAO (hexametil-propileno-amino-oxime marcado con ^{99m}Tc) (Ell et al, 1985; Neienckx et al, 1987). El HMPAO es compuesto lipofílico que tras su inyección intravenosa atraviesa la BHE

rápidamente, es captado por la sustancia gris y los GB en su primer paso por el cerebro, fijándose a las neuronas en proporción directa al flujo sanguíneo que les llega. Esta fijación se produce por interacción con el glutatión intracelular, que condiciona el cambio del compuesto de lipofílico a hidrofílico. El compuesto hidrofílico no puede atravesar de nuevo la membrana celular, por lo que es retenido en el cerebro durante varias horas (Neienckx et al, 1987).

El HMPAO-SPECT estático no permite la cuantificación absoluta del FSCr: para el análisis semicuantitativo se requiere una comparación con una región de referencia, la cual puede ser el lóbulo occipital o el cerebelo.

1.8.2. HMPAO-SPECT y enfermedad de Parkinson

Las alteraciones en el HMPAO-SPECT en la EP son muy heterogéneas: los estudios han observado desde ausencia de anomalías significativas en la captación del trazador en los GB (Smith et al, 1988ab) hasta varios grados de reducción del FSCr (Battistin et al, 1987; Costa et al, 1988).

* **HMPAO-SPECT y EP sin demencia:** en pacientes sin trastornos cognitivos, y a pesar de la conocida disfunción frontal de la EP (Taylor et al, 1986), hay estudios con SPECT que no muestran una hipoperfusión frontal significativa en condiciones basales (Spampinato et al, 1991; Markus et al, 1994; Ochudlo et al, 2003). Sin embargo, sí que hay trabajos que evidencian una significativa hipoperfusión frontal en pacientes con EP en comparación con controles (Defebvre et al, 1995). Se ha reportado en SPECT (con un trazador diferente al HMPAO) hipoperfusión occipital bilateral y parietal posterior (Abe et al, 2003). En los pacientes con EP limitada a un lado del cuerpo (hemiparkinsonismo) se ha descrito una reducción de la captación del marcador en los GB contralaterales a los síntomas motores de la EP (Neumann et al, 1989).

* **HMPAO-SPECT y EP con demencia:** los datos que aporta el SPECT en los pacientes con EP con y sin demencia son controvertidos, y con frecuencia no ha

sido posible diferenciar patrones específicos del FSCr entre los pacientes con y sin trastornos cognitivos (Leenders et al, 1985; Globus et al, 1985; Kuiper et al, 1992). En estos pacientes se han observado varios patrones: hipoperfusión de predominio posterior parietal (Pizzolato et al, 1988), un patrón similar en topografía pero de menor intensidad del observado en pacientes con EA, con marcada hipoperfusión posterior (corteza parietal, temporal y occipital) (Spampinato et al, 1991), un patrón similar al observado en pacientes con demencia de cuerpos de Lewy, con hipoperfusión en las regiones parietales inferiores, diferente del observado en la EA (déficits en áreas parietales mediales y cíngulo posterior) (Firbank et al, 2003), y, por último, una significativa hipoperfusión en la corteza frontal inferior (Ochudlo et al, 2003). Probablemente los diferentes resultados son consecuencia de la definición de demencia en la EP.

*** HMPAO-SPECT, EP y LD:** los estudios son contradictorios: en los pacientes con EP bajo tratamiento con LD, hay autores que no encuentran alteraciones de patrón del FSCr (Pizzolato et al, 1988; Spampinato et al, 1991), pero también se ha descrito una discreta reducción del flujo en pacientes que no recibían LD en el momento de la investigación (Leenders et al, 1985). La administración aguda de LD aumenta el FSCr, pero los valores vuelven casi a su estado basal varias semanas después de iniciar un tratamiento regular (Leenders et al, 1985). Sin embargo, otros autores observaron un aumento de la actividad en caudado y putamen en pacientes bajo tratamiento crónico con LD, y las asimetrías de los GB lado contra lado aumentaron con la severidad de la enfermedad (Pizzolato et al, 1988). La reducción del FSCr bilateral en GB se observó también en un paciente con síntomas unilaterales y con tratamiento con LD desde hacía un año (Smith et al, 1988b). Un trabajo de 1988 mostró que en situación off el FSCr estaba reducido en el núcleo caudado y aumentado en el tálamo, comparado con la situación on (Costa et al, 1988). En un estudio de pacientes con EP pre- y post-LD, se halló un aumento del flujo sanguíneo en los GB tras el tratamiento con LD, y en aquellos pacientes que respondían a la LD este incremento del flujo fue más evidente en la corteza temporal medial y parietal (Markus et al, 1994). Esos resultados de reducción del FSCr en la EP en pacientes tratados también se obtuvieron en un estudio posterior de los mismos autores (Markus et al, 1995), aunque el número de pacientes era mas reducido, y

solo se encontraron diferencias significativas en la región parietal posterior.

1.8.3. Neuroimagen funcional y activación con WCST

Los estudios de activación con técnicas de neuroimagen funcional son una poderosa herramienta para estudiar la anatomía funcional de la EP. La activación cerebral durante la realización de diferentes tareas -en el caso que nos ocupa, del WCST-, ofrecen la oportunidad de analizar los cambios específicos en el FSCr en función de la naturaleza de la tarea realizada (Ceballos-Baumann, 2003). Así, se ha demostrado con diferentes técnicas de neuroimagen, que el FSCr, en especial el de la corteza frontal, se modifica durante la realización del WCST. En *sujetos sanos*, los estudios con RM cerebral funcional durante la estimulación con el WCST han evidenciado un aumento de la actividad en las zonas frontal lateral derecha (Volz et al, 1997), prefrontal inferior derecha (Konishi et al, 1999a) y en áreas prefrontales (dorsolateral o DLPF, ventrolateral o posterior) dependiendo del tipo de retroalimentación que recibían los sujetos durante la realización del test. También se apreció un aumento de la actividad putaminal durante la respuesta de los sujetos a una retroalimentación negativa (Monchi et al, 2001). Con H₂¹⁵O-PET - técnica que evalúa el FSCr- se observó en sujetos sanos y durante la realización del WCST, una activación de las regiones frontales dorsolaterales e inferiores (Ragland et al, 1997), y activación de diferentes áreas corticales (prefrontales) y subcorticales (núcleo caudado) (Rogers et al, 2000). Con HMPAO-SPECT, se activaron las regiones frontales inferiores y la corteza parietal medial inferior derecha, con reducción del flujo en hipocampo, corteza temporal, cíngulo anterior y caudado (Tien et al, 1998). Otro trabajo con HMPAO-SPECT halló, sin embargo, incrementos del FSCr en el giro cíngulo inferior y en la región frontal posterior (Catafau et al, 1998). En *ancianos sin demencia*, se observó en la RM funcional una reducción de la activación de la corteza DLPF durante la realización del WCST (Esposito et al, 1999), y en pacientes *ancianos con demencia*, los errores perseverativos en el WCST se han asociado con reducciones del FSCr medido con SPECT en la corteza prefrontal y en áreas parietales izquierdas, dependiendo del tipo de error perseverativo (Nagahama et al, 2005), y en

pacientes con *trastorno obsesivo-compulsivo* se han observado correlaciones positivas entre los errores no perseverativos del WCST y el FSCr en áreas frontales y área cingulada anterior, y correlaciones negativas con el FSCr medido con HMPAO-SPECT en el tálamo derecho (Lacerda et al, 2003). En pacientes con *trastorno bipolar* se han hallado correlaciones entre el rendimiento del WCST y el FSCr medido con HMPAO-SPECT estriatal, frontal, temporal, cerebeloso, parietal y cingulado (Benabarre et al, 2005). Se debe apuntar que las tres últimas publicaciones mencionadas basaron sus resultados en correlaciones del rendimiento del WCST con los resultados del SPECT, pero realizados en tiempos diferentes, es decir, no se inyectó el trazador durante la realización del test (activación con WCST), método más fiable de conocer los cambios agudos del FSCr durante la realización de una tarea cognitiva.

Los estudios de HMPAO-SPECT y activación con WCST se han realizado sobre todo para evaluar la actividad frontal en pacientes *esquizofrénicos*. En general, la mayoría de autores apoyan la teoría de la ‘hipofrontalidad’ en estos pacientes - no causada por la medicación neuroléptica-, desarrollada por un grupo de autores, el cual observó en repetidas ocasiones que los pacientes esquizofrénicos sin tratamiento neuroléptico no eran capaces de activar la corteza prefrontal durante la realización del WCST, a diferencia de sujetos control (Catafau et al, 1994; Parellada et al, 1994; Parellada et al, 1998). Estos hallazgos fueron replicados posteriormente con otras técnicas de neuroimagen para medir el FSCr, tanto con RM funcional (Volz et al, 1997; Riehemann et al, 2001; Meyer-Lindenberg et al, 2002) como con H₂¹⁵O-PET (Ragland et al, 1998), en pacientes con y sin tratamiento neuroléptico. Sin embargo, y en contraposición con estos resultados, un estudio del año 2000, también con grupo control, observó que durante la realización del WCST, los pacientes esquizofrénicos presentaban un amplio y sustancial aumento del FSCr, en particular en regiones frontales, y que solo los pacientes con un mal rendimiento en el WCST mostraban un menor incremento de FSCr, limitado a la región cingulada anterior (Toone et al, 2000). Otro trabajo durante la activación con WCST en pacientes esquizofrénicos halló diferencias interhemisféricas en la región prefrontal (diferencias no manifiestas en condiciones de reposo), y aquellos pacientes con síntomas negativos presentaban un cambio

significativo en el lóbulo prefrontal respecto a los sujetos control, con menor perfusión durante la activación con WCST, por lo cual se sugirió que los pacientes con esquizofrenia negativa presentan una disfunción de la región prefrontal (Liu et al, 2002). Por último, las puntuaciones obtenidas durante la realización del WCST por pacientes esquizofrénicos se correlacionan significativamente con el incremento del FSCr en lóbulos prefrontales (Yang et al, 2003).

En los *pacientes con EP* no hay hasta el momento estudios publicados de los cambios de la activación cerebral observados con HMPAO-SPECT durante la realización del WCST. Únicamente existe un trabajo relativamente reciente realizado con RM funcional. En este trabajo se muestra, durante la realización del WCST, cambios de la activación prefrontal en los pacientes con EP en fases iniciales (estadios I y II de Hoehn & Yahr) en comparación con controles. Esta activación prefrontal se hallaba aumentada o reducida, en dependencia de la retroalimentación que recibían o a la que respondían los sujetos durante la realización del WCST. El patrón de actividad observado dependía de su relación específica con el estriado para cada tarea. Los autores sugieren por tanto que en la corteza prefrontal existiría un ‘efecto focalizador’, y en los GB se produciría una inhibición de los estímulos irrelevantes para la realización del WCST (Monchi et al, 2004).

Sin embargo, no se conoce la relación entre la activación cerebral (frontal) en el SPECT y el tipo de respuesta motora a la LD (pacientes estables o *wearing-off*), ni se conocen los efectos en esta activación frontal de formulaciones de LD con diferentes propiedades farmacocinéticas. Nosotros postulamos que los cambios en el FSCr frontal debieran ser más evidentes en los pacientes fluctuantes, probablemente paralelos a los cambios en el rendimiento del WCST, y diferentes según la rapidez de subida de los niveles plasmáticos de LD.

2. HIPÓTESIS

Las hipótesis fueron:

1. La **LD-R**, que induce un aumento más lento en plasma de las concentraciones de LD que la LD-St, debería estar asociada con cambios cognitivos y del humor menos marcados.
2. Este efecto ‘protector’ de la LD-R debería observarse de modo particular en los pacientes **fluctuantes** (en oposición a los pacientes estables o no fluctuantes), los cuales, al estar más expuestos a un sobreflujo extrasináptico de dopamina formada desde la LD, tienen mayor riesgo de presentar oscilaciones marcadas del humor y del rendimiento cognitivo que los pacientes estables.
3. Si los cambios del humor **influyen** en el rendimiento cognitivo, debería haber una correlación positiva entre ellos (es decir, a un humor más depresivo, peor rendimiento cognitivo), mientras que si ambos aspectos dependen de circuitos independientes (o diferentemente denervados) no se observaría esta relación.
4. En un estudio de neuroimagen funcional (HMPAO-SPECT) con **activación mental** mediante una tarea ejecutiva de alta demanda (WCST), los cambios en el FSCr frontal debieran ser más evidentes en los pacientes fluctuantes, probablemente paralelos al rendimiento en la tarea, y diferentes según el tipo de LD utilizada.

Estas hipótesis pueden resumirse bajo el enunciado general: ‘las variaciones agudas del humor y de la cognición frontal en pacientes con EP son sensibles tanto al tipo de respuesta motora ante LD oral como al perfil cinético de la formulación de LD empleada para el tratamiento de reemplazo dopaminérgico’.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Comparar, con un diseño doble ciego, aleatorizado, cruzado, la influencia de dos formas diferentes de estimulación dopaminérgica aguda (LD-St y LD-R) en el humor y en el rendimiento cognitivo (especialmente en tareas frontales ejecutivas) en pacientes con EP y **respuesta estable y fluctuante frente a LD**. Para ello, se evaluaron los cambios cognitivos y del humor en los dos grupos comparables de pacientes aunque diferentes por su respuesta motora (estables y fluctuantes).

2. Comparar en los pacientes con EP los posibles cambios del humor y cognitivos asociados a la **LD estándar (LD-St) respecto a LD-R (LD-R)**, teniendo en cuenta el pico y los niveles plasmáticos de LD. Para ello, se evaluaron los cambios cognitivos, del humor y de la ansiedad después de la administración en el mismo paciente de las dos formulaciones de LD:

- . LD estándar (LD-St): aumento agudo del pico de LD en plasma
- . LD-R (LD-R): aumento más lento del pico de LD en plasma

3. Averiguar si las posibles variaciones del humor pueden afectar el rendimiento cognitivo frontal, y analizar, según los resultados, correlatos anatómicos del humor y del rendimiento cognitivo.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

. Evaluar con HMPAO-SPECT de acuerdo a las hipótesis los cambios en el FSCr de los pacientes con EP estables y fluctuantes durante la activación con el WCST, en comparación con el FSCr durante la realización de una tarea neutra. Para ello, se estudiaron los cambios del FSCr en los dos grupos de pacientes diferentes por su respuesta motora (estables y fluctuantes), una hora después de la administración de LD.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. PACIENTES

4.1.1. Selección de pacientes

Se reclutaron 16 pacientes, de los cuales 14 completaron el estudio (siete hombres y siete mujeres). Todos ellos presentaban una EP esporádica e idiopática según los criterios clínicos diagnósticos de la United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) (Gibb and Lees, 1988; Hughes et al, 1992). Los pacientes eran visitados de manera regular en la consulta externa del Servicio de Neurología (Unidad de Trastornos del Movimiento) del Hospital de Sant Pau.

4.1.2. Datos descriptivos

Todos los pacientes eran manidextros. La media de edad fue de 61.6 años y la duración media de la EP de 7.15 años. Siete pacientes tenían una respuesta estable a la LD oral y siete una respuesta fluctuante (deterioro de fin de dosis o *wearing-off*). Ningún paciente estable presentaba discinesias, y todos los pacientes fluctuantes presentaban discinesias leves a moderadas en periodo *on*. Ninguno de ellos presentaba discinesias graves ni fenómenos *on-off*. Los datos clínicos y demográficos para los 14 pacientes se exponen en la Tabla 3.

Tabla 3. Datos descriptivos de los pacientes, expresados en media (DE) rango

	Total	Pacientes estables	Pacientes fluctuantes	T-test
Número de pacientes	14	7	7	-
Sexo	7 hombres, 7 mujeres	3 hombres, 4 mujeres	4 hombres, 3 mujeres	n.s.
Edad	61.6 (9.5) 40-72	64.9 (8.0) 52- 72	57.8 (10.4) 40-71	n.s.
Dosis diaria de LD (LD-St+LD-R) (mg)	628.8 (320.8) 250-1300	410.7 (144.2) 250-600	883.3 (278.7) 500-1300	p = 0.002
Dosis media LD-St administrada en cada sesión (mg)	276.9 (133.2) 150-500	192.8 (53.4) 150-300	375.0 (133.2) 150-500	p = 0.007
Dosis media LD-R administrada en cada sesión (mg)	392.3 (193.4) 200-700	271.4 (75.5) 200-400	533.3 (196.6) 200-700	p = 0.02
Hoehn and Yahr*	2.2 (0.5) 1.5-3	2.1(0.3) 1.5-3	2.4 (0.7) 1.5-2.5	n.s.
Duración de la EP (años)	7.15 (4.0) 2.1-15	4.9 (2.4) 2.1-7	9.8 (4.1) 4.3-15	p = 0.02
Duración del trat. dopaminérgico (meses)	56.1 (42.0) 10-168	39.1 (25.7) 10-84	76.0 (50.6) 36-168	n.s.
Puntuación UPDRS (subescala motora)*	24.8 (9.0) 8-43	24 (5.2) 18-31	25.8 (12.6) 8-43	n.s.
MMSE	27.6 (2.0) 24-30	27.7 (1.8) 25-30	27.5 (2.4) 24-30	n.s.
Inventario de depresión (Beck)	13.3 (5.9) 4-23	13.4 (7.1) 4-23	13.2 (4.9) 7-19	n.s.
STAI-R	18.4 (12.1) 3-43	18.4 (13.3) 3-43	18.3 (11.7) 7-40	n.s.
STAI-E	37.1 (9.9) 22-53	40.1 (9.3) 24-53	33.7 (10.2) 22-49	n.s.

*El estadio de Hoehn and Yahr (Hoehn and Yahr, 1967) y la subescala motora de la UPDRS (Fahn et al, 1987) se evaluaron en los pacientes fluctuantes durante el periodo on. MMSE: Mini-Mental State Examination (Folstein et al, 1975); STAI-R: STAI rasgo; STAI-E: STAI-estado. n.s.: no significativo

4.1.3. Criterios de inclusión

1. Pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre los 40 y los 80 años.
2. Diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson idiopática de acuerdo con los criterios de la United Kingdom Parkinson's Disease Society Data Bank, en estadio de enfermedad de 1 a 4 según la Escala modificada de Hoehn and Yahr. Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y la entrada en el estudio: mínimo de un año.
3. Tratamiento con LD mínimo de 6 meses.
4. Respuesta motora estable o fluctuante (deterioro simple de fin de dosis).
5. Puntuación en el MMSE (Mini-Mental State Examination) igual o superior a 24 (sobre 30) y el ítem 1 (alteración del intelecto) de la sección I de la UPDRS no mayor de 2.
6. Pruebas de laboratorio (hemograma y bioquímica) dentro del rango de la normalidad.
7. Condiciones físicas aceptables del paciente, confirmado por la historia clínica, examen físico, signos vitales, ECG y pruebas de laboratorio.
8. Utilización de medidas anticonceptivas en las voluntarias participantes en edad gestacional.
9. Que no haya participado en otro ensayo clínico durante los dos meses precedentes al inicio del estudio actual.
10. Paciente capacitado para dar su consentimiento.
11. Aceptación libre de participar en el estudio, con consentimiento informado por escrito del paciente.

4.1.4. Criterios de exclusión

1. Estadio 5 de la escala de Hoehn and Yahr.
2. Historia previa de alcoholismo o drogodependencia en los 12 meses previos a la entrada del estudio.
3. Tratamiento con drogas psicótropas como agentes neurolépticos, antidepresivos o antiepilépticos. Se permiten las benzodiazepinas usadas como hipnóticos.

4. Antecedentes de alergia, idiosincrasia o hipersensibilidad a derivados ergóticos.
5. Toma de fármacos anticolinérgicos en las cuatro semanas previas al inicio del estudio.
6. Presencia de fluctuaciones motoras complejas (fenómeno on-off).
7. Presencia por anamnesis de oscilaciones cognitivas y/o del humor clínicamente relevantes en relación con la medicación dopaminérgica.
8. Presencia de discinesias severas que pudieran interferir en la realización de las pruebas del estudio (puntuación mayor de 2 en alguno de los cuatro ítems del apartado A (índice de discapacidad) de la DRS (Dyskinesia Rating Scale).
9. Historia pasada o actual de enfermedad psiquiátrica severa.
10. Antecedentes de efectos secundarios neuropsiquiátricos graves en relación con la medicación antiparkinsoniana
11. Historia o evidencia clínica de patología severa o inestable cardiovascular, respiratoria, renal, hepática, endocrina, gastrointestinal, hematológica, u otras enfermedades crónicas, basada en la anamnesis, exploración física y pruebas complementarias.
12. Diagnóstico pasado o actual de melanoma maligno.
13. Úlcera gástrica o duodenal activa o historia de úlcera en los últimos 12 meses.
14. Embarazo o lactancia.
15. Historia previa o actual de crisis convulsivas (no febriles).
16. Alteraciones importantes bioquímicas o hematológicas, como por ejemplo más del doble de los valores altos normales de referencia.

Todos los sujetos incluidos en el estudio fueron informados de la naturaleza, objetivos y riesgos del mismo. Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión leyeron las hojas de información al paciente, y aquellos que aceptaron participar en el estudio dieron su consentimiento por escrito. Se les informó de que podrían suspender su participación en el mismo si así lo desean. El protocolo, la información al paciente y el consentimiento fueron aprobados por el Comité Ético del Hospital de Sant Pau (CEIC). El estudio se llevó a cabo según las recomendaciones éticas para la realización de ensayos clínicos e investigación en humanos (Declaraciones de Helsinki y Tokio) y en conformidad con la legislación española en materia de ensayos clínicos (Ley del Medicamento, 22-12-1990).

4.1.5. Evaluación pre-estudio y sesión de práctica

Una vez seleccionados, los pacientes fueron examinados dos semanas previas al inicio del estudio para verificar los criterios de inclusión/exclusión y realizar una sesión de práctica de los procedimientos. Se recogieron los datos que se relacionan en la correspondiente hoja de seguimiento individual de cada paciente, incluida en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD):

- * Datos personales.
- * Historia médica completa.
- * Datos con relación a la EP: tiempo desde su diagnóstico, UPDRS, puntuación en la escala de Hoehn and Yahr, Escala de Schwab and England de Actividades de la Vida Diaria, el tiempo de tratamiento con LD y/o agonistas, y dosis de LD y de agonistas dopaminérgicos en el momento de inicio del estudio. Específicamente, los pacientes eran interrogados acerca de la presencia de oscilaciones cognitivas y/o del humor en relación con los fármacos dopaminérgicos.
- * Exploración física general y por aparatos, incluyendo peso.
- * Frecuencia cardiaca y respiratoria, tensión arterial sistólica y diastólica en sedestación y decúbito (Dinamap Critikon 845 XT).
- * Electrocardiograma de 12 derivaciones (Siemens, Sicard 640).
- * Examen analítico (extracción de 30 ml), incluyendo bioquímica y hematología, según se detalla a continuación:

BIOQUÍMICA

Proteínas totales
 Glucosa
 Urea
 Creatinina
 Bilirrubina total
 Bilirrubina directa
 Triglicéridos
 Colesterol
 AST (GOT)
 ALT(GPT)
 Fosfatasa alcalina
 GGT
 Gonadotropina coriónica (β -HCG) (mujeres en edad gestacional)

HEMATOLOGÍA

Leucocitos
 Fórmula Leucocitaria
 Eritrocitos
 Hemoglobina
 Hematocrito
 Volumen corpuscular medio (VCM)
 Hemoglobina corpuscular media (HCM)
 Concentración de hemoglobina corpuscular media (CCMH)
 Plaquetas

En el caso de que algún parámetro analítico presentara un valor anormal, se consideró sin relevancia clínica si su variación era $\pm 15\%$ del valor normal. No hubo en los pacientes seleccionados alteraciones que superaran este rango.

El nivel inicial o basal de depresión mediante el Inventario de Depresión de Beck (Beck et al, 1961; Beck, 1978) y el de ansiedad mediante los cuestionarios de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI-R y STAI-E) (Spielberg et al, 1970).

En esta misma sesión cada paciente realizó un bloque experimental (pruebas de evaluación cognitiva y de humor/ansiedad), usando los mismos tests que en el estudio, con el fin de familiarizarle con el protocolo y minimizar el efecto aprendizaje (McCaffrey and Westervelt, 1995; Lemay et al, 2004).

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Fase de desarrollo, tipo de diseño y control

Ensayo Clínico en fase IV en pacientes con enfermedad de Parkinson, con principios activos y especialidades farmacéuticas ya administradas en humanos con fines terapéuticos.

Ensayo Clínico doble ciego, cruzado, aleatorizado y con un período de blanqueo de un mínimo de dos semanas entre las sesiones experimentales.

4.2.2. Aleatorización

Se realizó una asignación aleatoria del tratamiento en las cuatro intervenciones experimentales, de tal manera que los pacientes recibieran los tratamientos según secuencias diferentes (Tabla 4). Las letras (A ó B) se refieren a las dos formulaciones de LD: LD-St (A) o LD-R (B). Los números (1 ó 2) se refieren a las

variables en estudio: en un bloque ('sesión humor') se evaluó el humor y el estado motor y se realizó el SPECT con estímulo neutro (1), y en otro bloque ('sesión cognitiva') se evaluó el rendimiento cognitivo y el estado motor y se realizó el SPECT con activación durante la realización del WCST (2).

Tabla 4. Cuadros de aleatorización de las intervenciones farmacológicas

Pacientes estables

Paciente	Sesión 1	Sesión 2	Sesión 3	Sesión 4
1	B1	B2	A2	A1
2	A2	A1	B1	B2
3	B1	B2	A1	A2
4	A1	A2	B2	B1
5	A2	A1	B2	B1
6	A1	A2	B1	B2
7	B2	B1	A1	A2

Pacientes fluctuantes

Paciente	Sesión 1	Sesión 2	Sesión 3	Sesión 4
1	B2	B1	A2	A1
2	A2	A1	B2	B1
3	B2	B1	A1	A2
4	A2	A1	B1	B2
5	B1	B2	A2	A1
6	A1	A2	B2	B1
7	B1	B2	A1	A2

4.2.3. Descripción del tratamiento

Dosis, posología, vía de administración y forma farmacéutica

Se administraron monodosis de:

- . Levodopa/carbidopa (4/1) oral de liberación inmediata ó **estándar (LD-St)**: equivalente aproximadamente a la mitad de la dosis total diaria habitual del paciente.
- . Levodopa/carbidopa (4/1) oral de liberación controlada ó **retard (LD-R)**: equivalente aproximadamente al 70% de la dosis total diaria habitual del paciente.

Se consideró tiempo 0 la hora de toma de la medicación.

La dosis total diaria de LD de cada paciente se calculó sumando los mg de LD-St, el 130% de LD-R, y la dosis equivalente a LD de agonistas dopaminérgicos: 100 mg de LD con inhibidor de la dopa-decarboxilasa = 1 mg de pergolide = 1 mg de lisuride = 1 mg de pramipexol = 10 mg de bromocriptina = 3 mg de ropinirol (2002) (Goetz et al, 1999; Vingerhoets et al, 2002). La dosis de LD-St se escogió teniendo en cuenta la media de las dosis precisas para conseguir una respuesta motora óptima referidas en artículos previos (Kulisevsky et al, 1996); la dosis de LD-R se basó en su biodisponibilidad respecto a la LD-St (Yeh et al, 1989).

La dosis media de LD-St administrada en cada sesión de estudio fue de 276.9 mg (rango: 150-500 mg), y la dosis media de LD-R fue de 392.3 mg (rango: 200- 700 mg).

La medicación se almacenó en el Área d'Investigació Farmacològica (AIF) del Hospital de Sant Pau.

Tratamientos concomitantes

Los pacientes estaban previamente bajo tratamiento con LD, si bien también se permitió la participación de pacientes que, además de LD, tomaban agonistas

dopaminérgicos. Durante la sesión experimental, únicamente se administró LD como fármaco antiparkinsoniano.

Durante los periodos entre las sesiones experimentales los pacientes no modificaron su medicación habitual antiparkinsoniana.

Se permitieron los fármacos que habitualmente tomaba el paciente para tratamiento de otras patologías (por ejemplo, fármacos antihipertensivos o antidiabéticos), siempre que no hubiera habido una modificación en los dos meses previos al inicio del estudio.

Se permitieron los fármacos necesarios para el tratamiento de efectos secundarios indeseables de la LD durante las sesiones de estudio, como por ejemplo domperidona en el caso de aparición de náuseas.

Abandonos

Abandonaron el estudio dos pacientes fluctuantes debido a (1) imposibilidad para realizar los tests requeridos en situación *off* medicación, por la aparición de distonía dolorosa en las extremidades inferiores, y (2) aumento severo de las discinesias coreicas a +1H de la administración de una dosis única de LD (la paciente tenía puntuación de 3 en dos de los cuatro ítems del apartado A (índice de discapacidad) de la DRS (Dyskinesia Rating Scale) (Goetz et al, 1994). Estos pacientes fueron reemplazados manteniendo el orden de la aleatorización, y no se tuvieron en cuenta en la evaluación de los resultados.

4.2.4. Descripción del desarrollo experimental

Cada paciente realizó cuatro sesiones (dos sesiones ‘humor’, una con LD-St y otra con LD-R, y dos sesiones ‘cognitivas’, una con LD-St y otra con LD-R). (Apéndice I, Esquema del Estudio)

Cada día de estudio los pacientes llegaron a l'Àrea d'Investigació Farmacològica

(AIF) a las 8.30 h. de la mañana. La medicación antiparkinsoniana se suspendió la noche previa al inicio del estudio, con un intervalo libre de fármacos de al menos 12 horas. Los pacientes permanecieron hospitalizados bajo supervisión de personal cualificado durante toda la sesión (aprox. ocho horas). El ensayo se realizó con dos pacientes cada día en una sala especialmente acondicionada.

Las cuatro sesiones experimentales se asignaron aleatoriamente a cada paciente del modo expuesto previamente. En dos de ellas se administró LD-St, y en las otras dos, LD-R. A la hora 0 se administró la medicación marcada en el protocolo de randomización, la cual consistió en una dosis única de LD-St o de LD-R, a las dosis previamente mencionadas.

En cada una de las intervenciones farmacológicas se evaluaron a lo largo del día y en diferentes tiempos:

- a) **Humor y estado motor.** Se realizó un SPECT cerebral basal con estímulo neutro a +1H de la administración de la medicación (una sesión, 'sesión humor').
- b) **Rendimiento cognitivo y estado motor.** Se realizó un SPECT cerebral con activación durante la realización del WCST a +1H de la administración de la medicación (una sesión, 'sesión cognitiva').

Entre cada una de las sesiones del estudio hubo un período de blanqueo mínimo de dos semanas.

En cada sesión se obtuvieron muestras sanguíneas para la determinación de los niveles plasmáticos de los fármacos en estudio (LD-St y LD-R). También se recogieron los acontecimientos adversos espontáneos y se midieron las constantes vitales a lo largo del día. Además se evaluaron al inicio de cada sesión los niveles de depresión y ansiedad, mediante los cuestionarios de Beck y STAI-E (STAI Estado), respectivamente.

Tras finalizar cada sesión experimental, se reintrodujo la medicación

antiparkinsoniana habitual para cada paciente por un período de dos semanas. La noche previa al siguiente día experimental volvió a indicarse la retirada de toda la medicación antiparkinsoniana.

4.2.5. Descripción del procedimiento de evaluación

Farmacocinética (niveles plasmáticos de levodopa)

En cada sesión experimental se insertó una bránula en una vena antecubital, provista de mandriles intercambiables, para permitir la extracción repetida de muestras sanguíneas. Cada muestra se recogió en un tubo de polipropileno previamente heparinado (heparina sódica al 5%, 10 ul/ml de sangre). Como se ha descrito previamente (Kulisevsky et al, 1996), la sangre se centrifugó a 2500 r.p.m. durante diez minutos y el plasma sobrenadante se separó mediante aspiración del mismo con pipetas desechables y se almacenó bajo congelación a -20° C en tubos de plástico duplicados, hasta el momento de su determinación analítica.

Los siguientes parámetros farmacocinéticos se examinaron en los diferentes tiempos del estudio: pico de concentración en plasma (C_{max}; ng/ml; el límite inferior de cuantificación fue de 40 ng/ml), pendientes de las curvas de las concentraciones de LD-St y LD-R, y tiempo hasta la ocurrencia de C_{max} (T_{max}; h).

Las determinaciones de los niveles plasmáticos de la LD se efectuaron en el Laboratori de Quantificació de Fàrmacs del Institut de Recerca (IR) del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau.

Las muestras de plasma se identificaron con la siguiente etiqueta:

- * PRK COGNICION
- * AIF11I97HSP
- * Paciente: (nº 1....14)
- * Sesión: (1, 2, 3 ó 4)
- * Tiempo (-1H.....+6 H)

Farmacodinámica

Evaluación motora

. UPDRS: se evaluó la respuesta motora, siempre por el mismo examinador, mediante la escala UPDRS (Fahn et al, 1987), sección III (Subescala Motora), que consta de 27 ítems puntuados cada uno de ellos del 0 al 4 (rango: 0-108) (Apéndice II). Se trata de una escala utilizada ampliamente para la evaluación motora de los pacientes con EP y que se usa como principal medida de eficacia en la mayoría de ensayos sobre EP (Fahn et al, 2004; Rascol et al, 2005), aunque actualmente está en fase de revisión (Goetz et al, 2005).

. Test de Tapping: es un test cronometrado cuantitativo, de fácil administración y de alta fiabilidad inter-examinador (Morrison et al, 1979). Evalúa la actividad motora fina de las extremidades superiores y está incluido en la batería neuropsicológica de Halstead-Reitan (Kane, 1991). Se considera por algunos autores un indicador consistente de la respuesta motora a la LD en la EP (Nutt et al, 1992; Maricle et al, 1995b; Vokaer et al, 2003). Se utilizó una versión computerizada que permite una evaluación más afinada y precisa. A los pacientes se les pidió presionar lo más rápido posible y repetidamente el botón del ratón con el dedo índice, sin recibir retroalimentación respecto al nivel de ejecución alcanzado. Debido a la alta variabilidad de este test en la EP, tanto intra como inter-paciente (Wu et al, 1999), en cada tiempo se realizaron seis secuencias de ‘golpeteos’ (tres con cada mano) de diez segundos de duración cada una de ellas, con un intervalo de descanso de 10 segundos entre cada secuencia. Entre secuencia y secuencia aparecían en la parte superior de la pantalla del ordenador las instrucciones sobre qué mano debía usar el paciente en cada secuencia: ‘Presione repetidamente el botón del ratón con la mano derecha/izquierda lo más rápido posible. Comience cuando esté preparado’. La primera secuencia se efectuó con el índice de la mano dominante (derecha para todos los pacientes); una vez completados los primeros diez segundos prosiguieron con el índice de la mano no dominante, y posteriormente alternaron ambos.

. Discinesias: se evaluó la intensidad de las mismas mediante el apartado A de la escala DRS (Dyskinesia Rating Scale) (Goetz et al, 1994) valorar la posible interferencia con la realización de las pruebas del estudio. El apartado A consta de cuatro ítems (caminar, beber de un vaso, ponerse un abrigo y abotonarse), cada uno de ellos puntuables en cinco niveles de severidad (0 = ausencia de discinesias; 1 = severidad mínima; 2 = severidad moderada; 3 = severidad intensa; 4 = discinesias violentas).

Evaluación cognitiva

La batería de tests elegida para evaluar la función frontal fue seleccionada con las siguientes consideraciones:

- a. Breve (~ 45 minutos - una hora)
- b. Sensible para detectar cambios cognitivos sutiles en las tareas ejecutivas que se observan a menudo en los pacientes con EP (Taylor et al, 1986; Gotham et al, 1988; Brown and Marsden, 1989), y
- c. Que permitiera al menos la administración de cuatro formas alternativas para minimizar el efecto test-retest (McCaffrey and Westervelt, 1995; Lemay et al, 2004).

* Se administraron las versiones computerizadas (Vienna Test System) de los siguientes tests, en un orden contrabalanceado y de modo ciego a la condición de LD del paciente (LD-St o LD-R):

. Wisconsin Card Sorting Test (WCST). O Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. Su versión original se remonta a 1948, y contaba con 60 cartas de respuesta (Berg, 1948; Grant and Berg, 1948). Se trata de una tarea de cartas que requiere flexibilidad mental. Examina de modo objetivo la generación de nuevos conceptos o sets, cambio de set y búsqueda de la regla. El test evalúa la función ejecutiva (Milner, 1963; Nelson, 1976; Heaton et al, 1993; Stuss et al, 2000) puesto que requiere planificación estratégica, búsqueda de la regla, capacidad para respuestas impulsivas (Lezak, 1995). Se administró en la versión tipificada de Heaton de 128 tarjetas-respuesta (dos barajas de 64 cartas cada una) (Heaton, 1981) mediante un programa de

ordenador presentando las tarjetas en una pantalla, con varias combinaciones de color (rojo, azul, amarillo o verde), forma (cruz, círculo, triángulo o estrella) y número de figuras (una, dos, tres o cuatro). La prueba consta de cuatro tarjetas-estímulo (Figura 9), que aparecen en la mitad

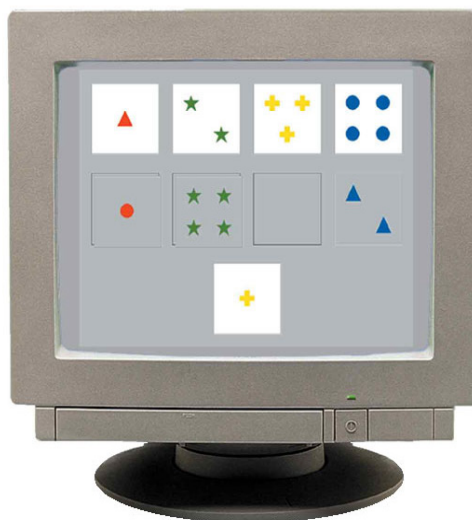


Figura 9. WCST. Presentación de las cuatro tarjetas-estímulo.

superior de la pantalla, frente al paciente. La primera tarjeta tenía un triángulo rojo, la segunda dos estrellas verdes, la tercera tres cruces amarillas y la cuarta cuatro círculos azules. Al paciente se le pidió aparejar en categorías diferentes (forma, color o número) una tarjeta-respuesta que aparecía en la esquina inferior izquierda de la pantalla con una de las cuatro tarjetas-estímulo que aparecían en la mitad superior de la pantalla. Las categorías cambiaban sin previo aviso de acuerdo con una

secuencia interna (Color, Forma o Número), con un orden predeterminado desconocido para el paciente. Al paciente se le dio la consigna de emparejar cada una de las tarjetas que iban apareciendo en la esquina inferior derecha de la pantalla con cada una de las tarjetas fijas que servían como estímulo de la parte superior. El emparejamiento se realizaba a criterio del paciente, y cada vez que el paciente emparejaba una tarjeta se le indicaba si lo había hecho de forma errónea o correcta mediante un sonido (retroalimentación) emitido por el ordenador (sonido agudo o retroalimentación positiva: emparejamiento correcto; sonido grave o retroalimentación negativa, emparejamiento erróneo). Es decir, existían dos tipos de elecciones: aquellas tras retroalimentación negativa, que requerían un cambio de set, y aquellas tras retroalimentación positiva, que requerían el mantenimiento de la regla de clasificación. El paciente debía deducir un principio (emparejamiento según las categorías: color, forma o número) en función del tipo de sonido, de modo que las respuestas correctas dependían

únicamente del uso de ensayo y error. Una categoría se completaba cuando el paciente aparejaba correctamente las tarjetas en diez ocasiones sucesivas (no obligatoriamente consecutivas). Cuando el paciente lograba diez aparejamientos correctos con arreglo a la categoría de clasificación establecida inicialmente (generalmente Color), se cambiaba dicha categoría de clasificación, pasando a Forma o Número. El test finalizaba al completar seis categorías o cuando se terminaban las 128 cartas, sin tiempo límite. El test se realizó en cuatro tiempos diferentes con una secuencia interna de cambio de categorías distinta en cada tiempo.

. Test de Memoria de Sternberg. Se trata de un test de *working memory*, o memoria de trabajo, que evalúa la recuperación de la memoria a corto plazo (Sternberg, 1966). Se utilizó un test computerizado con una lista de números. Al paciente se le pedía inicialmente aprender una serie de dos números que aparecían sucesivamente en la pantalla del ordenador, un número cada dos segundos. Cinco segundos más tarde, se iniciaba una serie de diez números, cada uno de los cuales aparecía tras un estímulo visual y auditivo (cada dos segundos). El paciente debía permanecer atento a la pantalla e indicar, presionando una tecla lo más rápido posible, si el número post-estímulo aparecía en la serie previa de dos números (tecla 'b' de 'bien') o no (tecla 'm' de 'mal'). En cada bloque o subtest el paciente debía aprender dos series más, de cuatro y seis números (Figura 10). El tiempo ventana para incluir respuestas retrasadas fue de 2000 ms. El test se realizó en cuatro tiempos de lectura diferentes con series de números distintos en cada tiempo; es decir, al paciente se le pidió identificar correctamente un total de 120 elementos en cada sesión.

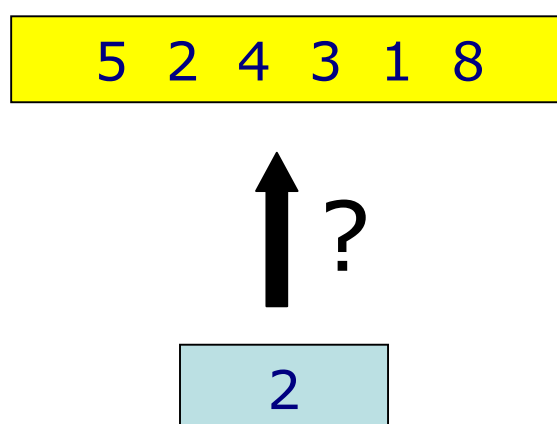


Figura 10. Procedimiento del test de Sternberg.

. Test de Stroop. Se trata de un test de atención visual selectiva y de velocidad del procesamiento cognitivo (Stroop, 1935; Golden, 1978; Lezak, 1995). Evalúa la habilidad de atención dividida y la resistencia a la interferencia (es decir, requiere control de los impulsos). Se administró una versión computerizada en dos partes. La Parte 1 (color-color), que mide el TR visual simple, consistía en la aparición (en 20 ocasiones) de asteriscos coloreados (azul, verde, rojo o amarillo) presentados randomizados en la pantalla del ordenador. El paciente debía presionar la tecla del mismo color cuando los asteriscos aparecían. La Parte 2 (color de las palabras, o Test de Stroop con interferencia), consistía en la aparición (20 veces) de los nombres de los cuatro colores, con cada nombre coloreado en otro color (nombre: azul, color: verde). El paciente debía presionar la tecla correspondiente al color de las letras (dimensión relevante), no al nombre del color (información irrelevante). Esto requería que el paciente inhibiera el impulso inmediato de responder de acuerdo con el significado verbal (inhibición de la lectura). El tiempo ventana para incluir respuestas retrasadas fue de 2000 ms. El test se realizó en cuatro tiempos de lectura diferentes con una secuencia de estímulos distintos en cada tiempo, es decir, al paciente se le pidió identificar correctamente un total de 160 elementos en cada sesión.

Stroop Parte 1 (color-color)



Stroop Parte 2 (color de las palabras)

ROJO **VERDE** **AMARILLO** **AZÚL**

Figura 11. Test de Stroop.

. Torre de Hanoi. Es una tarea visuoespacial manual de función ejecutiva, que requiere resolución de problemas y planificación (Simon, 1975). Evalúa además el aprendizaje procedimental visuomotor (Saint-Cyr et al, 1988; Goldberg et al, 1990). Se administró la versión de cuatro discos (Torre 4): el paciente debía mover cuatro discos o fichas de madera de colores diferentes en un soporte con tres pivotes desde una posición inicial hasta una posición predeterminada, con el menor número de pasos o movimientos (Figura 12). Antes de la realización del test, se le dieron al paciente instrucciones precisas sobre como ejecutarlo: ‘El objeto de este puzzle es mover estos tres discos de uno en uno hasta el pivote de la derecha. Puede usar el pivote del medio. No puede poner un disco más grande encima de uno pequeño, sino que siempre debe colocar los discos más pequeños encima de los más grandes. Debe intentar llegar a la posición final con el menor número de movimientos posibles’ (Goldberg et al, 1990). Un rendimiento ‘perfecto’ sería llegar a la posición predeterminada en 15 movimientos. El test se realizó en cuatro tiempos de lectura diferentes en cada sesión, con una posición inicial o final distintas en cada tiempo.

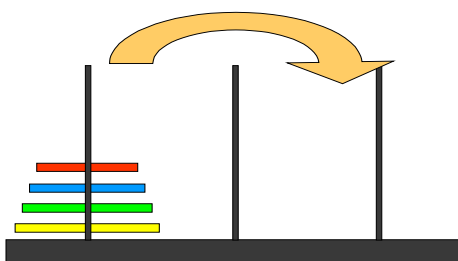


Figura 12. Procedimiento de la torre de Hanoi.

Evaluación del humor y de la ansiedad

Humor y ansiedad basales: el estado de ánimo basal fue evaluado con el Inventario de Depresión de Beck (Beck et al, 1961; Beck, 1978). Se trata de una autoevaluación de 21 ítems de elección múltiple, considerado como una medida fiable y válida de la depresión en la EP (Levin et al, 1988) (Apéndice II). A los

pacientes se les pidió graduar su percepción de determinados signos y síntomas asociados con depresión en la semana previa. Aunque se ha criticado su empleo en pacientes con EP (Leentjens et al, 2000), tiene la ventaja de que se ha usado previamente para comparar pacientes con EP y osteoartritis (Gotham et al, 1986b; Brown et al, 1988).

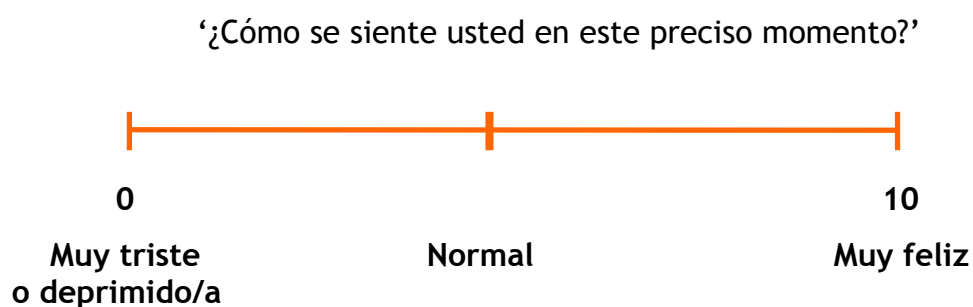
La ansiedad basal se examinó mediante el STAI-E y el STAI-R (Cuestionarios de Ansiedad Estado-Rasgo de Spielberg), autoevaluaciones de 20 ítems o frases donde se pide al paciente contestar preguntas en relación con su estado de ansiedad habitual (STAI-R) y en relación con su estado de ansiedad en el momento del cuestionario (STAI-E) (Spielberg et al, 1970) (Apéndice II). En cada parte, las categorías de respuesta son en STAI-E: 0 (nada), 1 (algo), 2 (bastante), 3 (mucho), y en STAI-R: 0 (casi nunca), 1 (a veces), 2 (a menudo), 3 (casi siempre). Se trata de escalas usadas habitualmente en las publicaciones para medir la ansiedad, validadas al castellano, que indican de modo sensible el nivel de ansiedad transitoria o global y los cambios que ocurren en situaciones determinadas. Las características esenciales evaluadas por el STAI incluyen sentimientos de tensión, nerviosismo, preocupación y aprensión.

Humor y ansiedad durante las sesiones: al inicio de cada sesión se evaluó la depresión y ansiedad, mediante los cuestionarios de Beck y STAI-E (STAI Estado), respectivamente.

Durante el desarrollo de las sesiones se valoró el humor y la ansiedad con las escalas analógicas visuales (EAV), las cuales miden la experiencia subjetiva de cada paciente de modo sencillo, y se consideran válidas y fiables en un amplio rango de aplicaciones clínicas y de investigación (Bond and Lader, 1974; McCormack et al, 1998). Estas escalas se eligieron ante el requerimiento de una evaluación rápida (no disponer de demasiado tiempo para su realización) repetida en un lapso de tiempo pequeño (nueve determinaciones en ocho horas). Además, fueron usadas para evaluar las fluctuaciones del humor y ansiedad en dos importantes estudios sobre este aspecto de la EP (Menza et al, 1990; Maricle et al, 1995b). A los pacientes se les administró en cada evaluación una hoja de papel con una pregunta

en su encabezamiento: *¿cómo se siente usted en este preciso momento?*. Debajo de esta pregunta había dos líneas horizontales de 10 cm cada una. Una de ellas representaba el estado anímico con el término ‘muy triste o deprimido/a’, en un extremo, ‘normal’, en el centro, y ‘muy feliz’, en el otro extremo. La otra línea representaba el estado ansioso con el término ‘muy tranquilo/a o relajado/a’, en un extremo, ‘normal’, en el centro, y ‘muy tenso/a o agitado/a’, en el otro extremo. El paciente debía marcar con una línea vertical el punto de la escala que mejor representaba su estado. En cada tiempo de evaluación se suministró una hoja distinta, no pudiendo el paciente consultar las respuestas anteriores (Figura 13).

EAV de humor:



EAV de ansiedad:

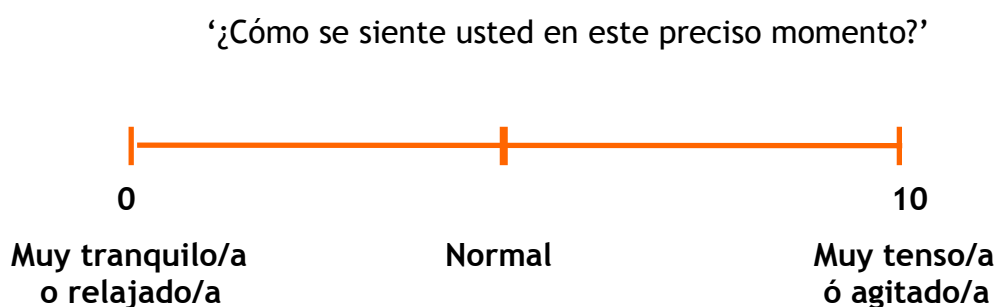


Figura 13. Escalas Analógicas Visuales (EAVs) de humor y ansiedad.

Evaluación del flujo sanguíneo cerebral regional (HMPAO-SPECT)

Metodología del SPECT

El SPECT cerebral de perfusión se realizó en 12 pacientes (7 estables y 5 fluctuantes), en cuatro ocasiones en cada uno de ellos (un SPECT en cada periodo de estudio). Se utilizó el ^{99m}Tc -HMPAO (dosis: 20 mCi). Una vez fijado a la neurona (el 95% del trazador se fija en los dos primeros minutos post-inyección), el HMPAO permanece estable durante unas tres horas. Este comportamiento permite la obtención de imágenes de FSCr denominadas ‘congeladas’, puesto que reflejan la distribución de la perfusión cerebral en el momento de la inyección, sin que posteriores estímulos externos o internos modifiquen dicha distribución. La posibilidad de obtener imágenes ‘congeladas’ es de crucial importancia para los estudios de neuroactivación con SPECT, puesto que permite inyectar el trazador mientras se realiza la tarea específica, y puede realizarse la adquisición de las imágenes hasta tres horas más tarde. La administración intravenosa del trazador ^{99m}Tc -HMPAO se realizó en una vena antecubital. La adquisición se realizó aproximadamente a las dos horas y media de la administración del trazador (+3.5H).

Como región de referencia se eligió el cerebelo, pues esta zona no está afectada a nivel anatomopatológico en la EP y es la región de referencia en estudios de enfermedades relacionadas con los GB (Pizzolato et al, 1988; Spampinato et al, 1991; Markus et al, 1994).

La adquisición de las imágenes se realizó con una tomocámara de doble cabezal (Elscint Helix), equipada con colimadores de alta resolución (Figura 14). Se obtuvieron 120 imágenes de 20 segundos siguiendo una órbita circular de 360°, en una matriz de 128x128. El tamaño de pixel final fue de 2.96 mm.



Figura 14. Cámara de adquisición de imágenes del HMPAO-SPECT.

Para la evaluación del FSCr en condiciones basales se utilizó un estímulo neutro utilizando los mismos elementos del WCST, es decir, presentando las tarjetas en la pantalla del ordenador durante un tiempo similar al del WCST, pero sin requerir esfuerzo mental para emparejar las tarjetas en categorías.

La administración del trazador HMPAO se realizó a los 10' de comenzar el estímulo visual o de iniciar el WCST, tiempo que se considera que se realiza la máxima activación prefrontal. El test se siguió realizando después de la administración del marcador, hasta su finalización.

Tolerabilidad

Se determinaron los niveles basales de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca previos a la administración de la medicación y posteriormente, a intervalos regulares hasta el final de la sesión experimental.

La toma de las constantes vitales (presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca) se realizó mediante un esfigmomanómetro automático digital marca Dinamap Critikon 845XT (Johnson and Johnson, Tampa, Florida) con el brazalete colocado contralateral al antebrazo de la bránula.

La recogida de efectos adversos se efectuó cuando estos eran reportados espontáneamente por los pacientes, y se describieron en la hoja correspondiente del CRD.

4.2.6. Tiempos de lectura (Apéndice I, Esquema del Estudio)

Farmacocinética (niveles plasmáticos de levodopa)

En cada sesión de estudio se obtuvieron nueve muestras de sangre a intervalos regulares: -1H (basal), -0.5H (basal), +0.5H, +1H, +2H, +2.5H, +3.5H, +5H, y +6H.

El volumen sanguíneo extraído para cada determinación de niveles fue de 8 ml (72 ml por sesión, 36 determinaciones), lo que hizo un total de 288 ml en cada paciente en las cuatro sesiones experimentales.

Farmacodinámica

Evaluación motora

. La sección III (Subescala Motora) de la UPDRS se realizó nueve veces en cada una de las cuatro sesiones, en los tiempos de lectura -1H (basal), -0.5H (basal), +0.5H, +1H, +2H, +2.5H, +3.5H, +5H, +6H. En total se realizaron 36 evaluaciones de la UPDRS en cada paciente.

. El Test de Tapping se realizó en los mismos tiempos que la Subescala Motora de la UPDRS. En total se realizaron 36 determinaciones del Test de Tapping en cada paciente.

. La escala DRS para evaluar las discinesias se realizó en los tiempos de lectura +1H y a +2.5H. En total se realizaron ocho evaluaciones de las discinesias en cada paciente.

Evaluación cognitiva

Las pruebas neuropsicológicas se pasaron cuatro veces en cada 'sesión cognitiva' y con sus formas alternativas a -1H (basal), a la hora (+1H), a las dos horas y media (+2.5H) y a las cinco horas (+5H) después de la administración de la LD, con el

propósito de coincidir con los picos plasmáticos de LD-St y LD-R. En total se realizaron ocho evaluaciones de cada test cognitivo en cada paciente.

Evaluación del humor y de la ansiedad

Humor y ansiedad basales: el Inventario de Depresión de Beck y el STAI-R se pasaron al inicio de cada sesión.

Humor y ansiedad durante las sesiones: las EAV se pasaron ocho veces en cada 'sesión humor' en los siguientes tiempos de lectura: -1H (basal), +0.5H, +1H, +2H, +2.5H, +3.5H, +5H, +6H. En total se realizaron 16 evaluaciones de cada EAV en cada paciente.

Evaluación del flujo sanguíneo cerebral regional (HMPAO-SPECT)

Se realizaron cuatro SPECTs cerebrales HMPAO en cada paciente, bajo cuatro condiciones diferentes y de modo aleatorio: 1) durante una tarea control con estímulo neutro a +1H de una dosis de LD-St, 2) durante una tarea control con estímulo neutro a +1H de una dosis de LD-R, 3) durante la realización del WCST a +1H tras la administración de una dosis de LD-St, y 4) durante la realización del WCST a +1H de la administración de una dosis de LD-R.

Tolerabilidad

Los niveles basales de constantes vitales (tensión arterial y frecuencia cardíaca) previos a la administración de la medicación del estudio se determinaron a -1 y -0.5 horas. Posteriormente, se determinaron las constantes vitales a +1H, +2.5H y +6H de la sesión experimental.

4.2.7. Administración de medicación

A la hora 0 de cada sesión se administró la medicación marcada en el protocolo de randomización, la cual consistió en una dosis única de LD-St o de LD-R a las dosis previamente mencionadas. Junto con la medicación los pacientes tomaron por boca 100-150 ml de agua.

4.2.8. Administración de líquidos y sólidos

Los pacientes recibieron a -1.5H antes de la medicación y entre +2H y +3H post-medicación una ingesta de alimentos en forma de pisco-labís, con la finalidad de evitar interacciones medicamentosas. La ingesta de líquidos (agua) no se limitó durante las sesiones.

4.2.9. Evaluación de la respuesta

Farmacocinética (niveles plasmáticos de levodopa)

La determinación analítica de la LD efectuó mediante técnicas cromatográficas de alta resolución (HPLC, *High Performance Liquid Chromatography*): separación cromatográfica en fase reversa y detección electroquímica (potencial de oxidación 0.20 V), extracción líquido-líquido con dietil éter (Wagner et al, 1982).

Farmacodinámica

Evaluación motora

UPDRS motor: puntuación total resultante de la suma de los 27 ítems.

Test de Tapping: promedio de las seis realizaciones de diez segundos.

Discinesias: puntuaciones obtenidas en cada uno de los cuatro ítems del apartado A de la DRS.

Evaluación cognitiva

.WCST. El rendimiento se puntuó por:

- . Número de categorías completadas (es decir, el número de 10 emparejamientos correctos); el rango oscila entre 0 (en el caso de no lograr ninguna categoría) a 6 (punto en el que se finaliza la prueba).
- . Número de respuestas correctas: número de tarjetas emparejadas

correctamente.

. Número de errores perseverativos: número de errores sucesivos de la misma dimensión: color, forma o número. Se consideraron errores perseverativos los cometidos a partir del segundo error en la misma dimensión; el primer error solamente establece el principio de perseveración y no se puntúa como perseverativo.

. Número de errores no perseverativos: número de emparejamientos incorrectos no perseverativos.

. Test de Memoria de Sternberg. Se evaluaron el total de respuestas correctas (máximo diez en cada serie de números), tanto positivas como negativas, así como el tiempo de reacción (TR) en milisegundos de las respuestas acertadas. En las respuestas no correctas se incluyeron las respuestas erróneas y las retrasadas.

. Test de Stroop. Los parámetros recogidos fueron el número de respuestas correctas, incorrectas (errores y respuestas retrasadas), y el TR para cada estímulo. El 'efecto Stroop' se evaluó restando del TR de la Parte 2 (color de las palabras) el TR de la Parte 1 (color-color). Se consideró que existía este efecto si la diferencia era mayor de 250 ms. El 'efecto Stroop' es un indicador de la latencia de la inhibición de la lectura, es decir, mide la habilidad para mantener la atención focalizada en un atributo de las palabras coloreadas (color de la tinta) e ignorar el otro (significado de las palabras).

. Torre de Hanoi. Las variables evaluadas fueron el tiempo y el número total de movimientos que realizó el paciente para llegar desde la posición inicial hasta la posición predeterminada, y a los cinco minutos (300'') se dio en cualquier caso la prueba por terminada.

Evaluación del humor y de la ansiedad

Inventario de Depresión de Beck: cada uno de los 21 ítems tiene cuatro opciones

(A, B, C, D) que se puntúan de 0 a 3 (A=0, B=1, C=2, D=3). El rango de puntuación total va de 0 a 63. El punto de corte se sitúa en 13, a partir del cual se considera que existe una depresión. A mayor puntuación, mayor índice de depresión. Puntuaciones medias: depresión leve: 18 puntos; depresión moderada: 25 puntos; depresión grave: 30 puntos.

STAI: el rango de las puntuaciones STAI-E y STAI-R es de 0 a 60 puntos (20 ítems con una escala de 0 a 3 puntos en cada uno). En algunos ítems el punto 3 señala un elevado nivel de ansiedad, mientras que en otros ítems el mismo punto 3 indica un bajo nivel de ansiedad. Ambos tipos de ítems se entremezclan en los cuestionarios, por lo que se precisa de una plantilla de corrección (Apéndice II) para establecer las puntuaciones directas de cada escala. Se aplicaron los baremos de ansiedad normalizados para adultos según el sexo: la puntuación media normalizada para los varones es de 20.54 puntos (STAI-E) y de 20.19 puntos (STAI-R). En el caso de las mujeres, es de 23.30 puntos (STAI-E) y de 24.99 puntos (STAI-R).

Escalas Analógicas Visuales: las variables utilizadas fueron las valoraciones realizadas por el paciente en cada escala (estado de ánimo y ansiedad), medidas de 0 a 10 cm (puntuaciones: de 1 a 10).

Evaluación del flujo sanguíneo cerebral regional (HMPAO-SPECT)

Para el procesado de las imágenes se utilizó un ordenador Elscint SPx. Se aplicó retroproyección filtrada (filtro Metz, 3, 6.3) para la reconstrucción de cortes en los ejes axial, coronal y sagital de dos píxeles de grosor. La cuantificación se realizó mediante índices de captación región/cerebelo (en porcentaje), utilizando las cuentas o píxel de regiones de interés (ROIs) irregulares previamente almacenadas en el ordenador, como plantilla. Las ROIs que se analizaron individualmente fueron seis pares, derecho e izquierdo: mesial orbitofrontal, lateral orbitofrontal, mesial prefrontal, DLPF, mesial superior frontal, lateral superior frontal, y, además, la zona cingulada anterior (Figura 15). Estas ROIs se agruparon además en: orbitofrontal (mesial + lateral), prefrontal (mesial + lateral), superior frontal (mesial + lateral), frontal (orbitofrontal + prefrontal + superior frontal + zona cingulada anterior), mesial (mesial orbitofrontal + mesial prefrontal + mesial

superior frontal) y lateral (lateral orbitofrontal + DLPF + lateral superior frontal). Estas regiones se eligieron porque reciben abundantes proyecciones monoaminérgicas y por ser las más implicadas en los aspectos cognitivos y afectivos.

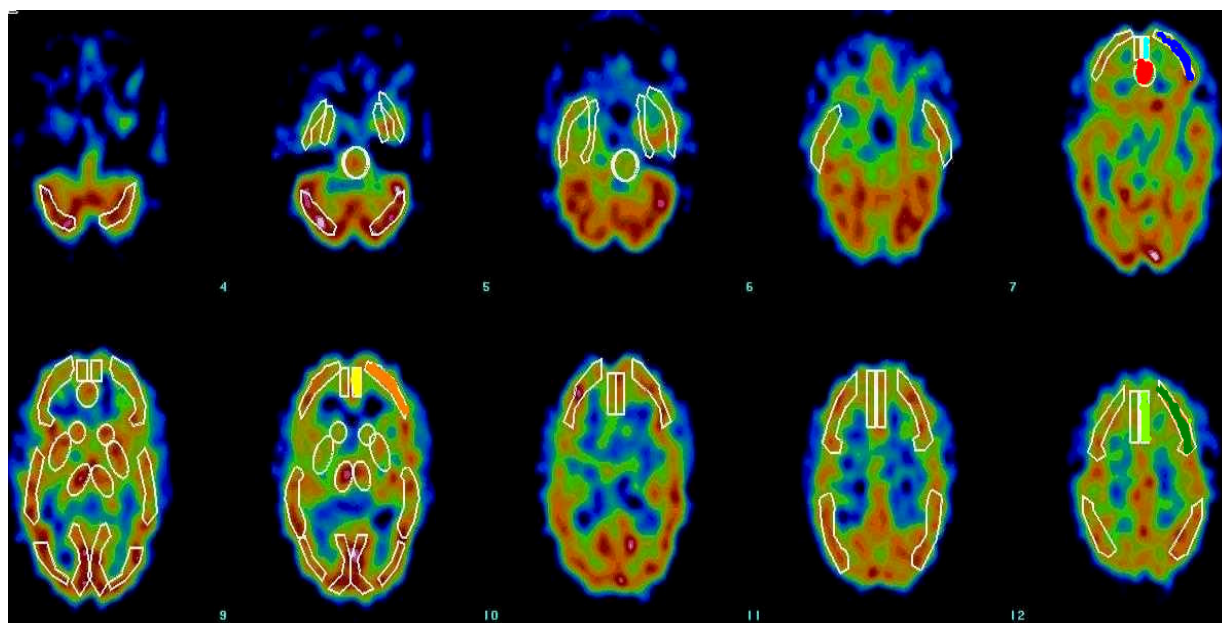


Figura 15. HMPAO-SPECT. ROIs analizadas: ● zona cingulada anterior, ■ mesial orbitofrontal, ⤴ lateral orbitofrontal, ■ mesial prefrontal, ⤴ DLPF, ■ mesial superior frontal, ⤴ lateral superior frontal.

En la base de datos se analizaron las captaciones medias de hemisferio derecho e izquierdo. Se calculó el porcentaje de cambio en la captación del trazador (porcentaje de activación) entre el SPECT con estímulo neutro (el realizado en la ‘sesión humor’) y el SPECT activado (realizado en la sesión ‘cognitiva’) para cada ROI según la fórmula:

$$\frac{\text{Captación con activación} - \text{Captación con estímulo neutro}}{\text{Captación con estímulo neutro}} \times 100$$

Se comparó estadísticamente la posible diferencia de captación con estímulo neutro entre pacientes estables y fluctuantes con LD-St y LD-R, y entre el porcentaje de cambio de captación (activación) de los pacientes estables con los pacientes fluctuantes en cada situación farmacológica (LD-St y LD-R).

4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Datos descriptivos

Se usaron estadísticos básicos expresados en media, rango y desviación estándar (DS) para las variables cuantitativas, número de casos y porcentaje para las variables cualitativas, y medianas, máximo y mínimo para las variables ordinales.

Características basales (pre-estudio)

Las comparaciones entre pacientes estables y fluctuantes se realizaron con un t-test de Student.

Sesiones experimentales

En una primera aproximación, se evaluaron los valores basales (al inicio de las sesiones) de cada variable con la prueba T de Student (t-test) entre pacientes estables y fluctuantes (muestras independientes) y en el conjunto de pacientes, antes de la administración de cada una de las dos formulaciones de LD (LD-St ó LD-R) (muestras relacionadas).

En el análisis de los niveles plasmáticos de LD, se usó el t-test en el estudio del Cmax y de las pendientes de las curvas, y el Modelo Lineal General en el estudio de la posible variación de estas variables en relación con los tipos de LD (factores intra-sujetos) y/o de la respuesta motora de los pacientes (factores inter-sujetos). La Tmax se estudió con la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon, y para estudiar las posibles variaciones del Tmax según el tipo de LD y/o de la respuesta motora de los pacientes se usó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

En el estudio de la evolución de las variables a lo largo del tiempo, se usó el análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas (tres factores) considerando el tipo de medicación (dos niveles, LD-St y LD-R), respuesta motora a la LD oral (dos niveles, estable y fluctuante) y el tiempo (de cuatro a ocho niveles o tiempos de lectura, dependiendo de la variable que se analizaba). En caso de obtener significaciones en el test de ANOVA de dos o más factores, se realizaron análisis *post-hoc* más detallados con ANOVA de uno o dos factores. También se realizaron t-tests pareados para comparar datos en dos tiempos de lectura diferentes.

Las asociaciones entre las diferentes variables cognitivas, anímicas, UPDRS, Test de Tapping, niveles de LD y del HMPAO-SPECT se analizaron con los coeficientes de correlación de Pearson y rho de Spearman (no paramétrico).

Para el estudio del FSCr medido con HMPAO-SPECT, se utilizó el ANOVA de dos vías (considerando el tipo de medicación y la respuesta motora a la LD oral) y el t-test de Student para los análisis *post-hoc*.

En el análisis cualitativo de la Torre de Hanoi se utilizaron tablas de contingencia con análisis de chi-cuadrado (χ^2), la prueba no paramétrica de McNemar y la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon.

El valor de significación se eligió al 5% ($p < 0.05$). La aproximación a todos los análisis fue bilateral. No se realizaron ajustes para comparaciones múltiples, dado el carácter exploratorio del estudio.

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

Los pacientes estables y fluctuantes eran comparables excepto en la duración de la enfermedad y la dosis diaria de LD, algo inherente al diseño del estudio. La duración de la EP era significativamente menor en los pacientes estables (4.9 ± 2.4 años) que en los fluctuantes (9.8 ± 4.1 años) ($p = 0.02$), así como la dosis media diaria de LD (pacientes estables: 410.7 ± 144.2 mg, pacientes fluctuantes 883.3 ± 278.7 mg, $p = 0.002$). La subescala motora de la UPDRS no mostraba diferencias significativas entre pacientes estables (24.0 ± 5.2 puntos, rango 8-43) y fluctuantes en estadio *on* (25.8 ± 12.6 puntos, rango 18-31) (t-test n.s.) (Tabla 3).

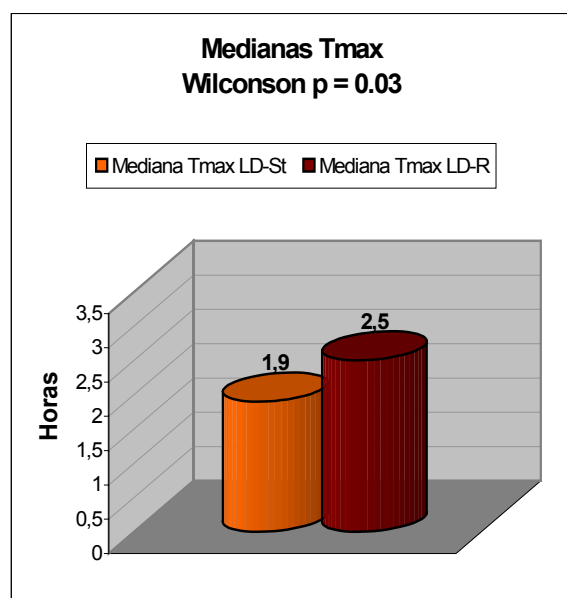
La puntuación de las escalas de Beck, STAI-R y STAI-E en la sesión pre-estudio no diferían significativamente entre el grupo total y entre los pacientes estables y fluctuantes por separado. En la evaluación basal (pre-estudio), los pacientes mostraban en conjunto una muy leve depresión (Beck de 13.3 ± 5.9 puntos). El cuestionario STAI-R no mostraba una ansiedad habitual (media de 18.4 ± 12.1 puntos) pero el STAI-E evidenciaba un estado ansioso puntual en la visita pre-estudio (media de 37.1 ± 9.9 puntos) (Tabla 3).

5.2. NIVELES PLASMÁTICOS DE LEVODOPA

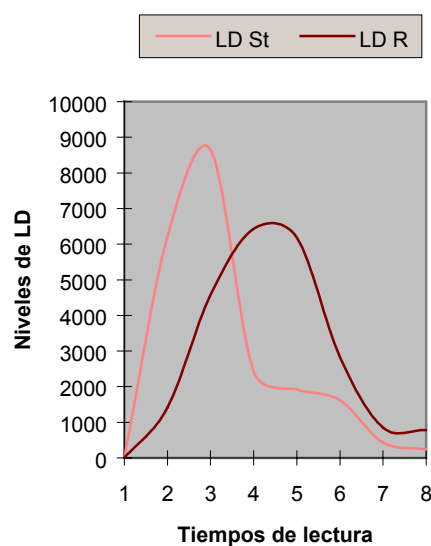
Concentración máxima o pico de LD (C_{max}): la media de la C_{max} de LD-St fue de 4007 ± 2593 ng/ml y la media de la C_{max} de LD-R fue de 4747 ± 2518 ng/ml (t-test no significativo). Cuando se analizaron con el Modelo Lineal General las C_{max} según el tipo de LD (LD-St o LD-R) y según la respuesta motora de los pacientes (estables o fluctuantes), hubo una diferencia significativa en función de la respuesta: la C_{max} en los pacientes estables fue significativamente menor que en los fluctuantes con ambos tipos de LD: (estables con LD-St: C_{max} de 2712 ± 1146 ng/ml; estables con LD-R: C_{max} de 3557 ± 1461 ng/ml; fluctuantes con LD-St: C_{max} de 5518 ± 3078 ng/ml; fluctuantes con LD-R: C_{max} de 6134 ± 2892 ng/ml) ($p = 0.03$).

La pendiente de la curva de las concentraciones de LD-St fue mayor (6.5 ± 4.7) que la pendiente de la LD-R (4.4 ± 2.7), aunque esta diferencia no fue significativa. Cuando se analizaron las pendientes de las concentraciones de LD según el tipo de LD (LD-St o LD-R) y según la respuesta motora de los pacientes (estables o fluctuantes), no se obtuvieron diferencias significativas en el Modelo lineal general, aunque la pendiente en los pacientes estables fue mayor con cada tipo de LD que en los pacientes fluctuantes (estables con LD-St: pendiente de 7.3 ± 5.7 ; estables con LD-R: pendiente de 4.8 ± 3.0 ; fluctuantes con LD-St: pendiente de 5.5 ± 3.6 ; fluctuantes con LD-R: pendiente de 3.9 ± 2.5).

La mediana del Tmax de LD-R (2.5 horas \pm 0.6, rango 1.5-3.5) estaba significativamente retrasada respecto a la LD-St (1.9 \pm 0.7 horas, rango 0.75-3.00) (Wilcoxon $p = 0.03$) (Figura 16). Cuando se analizaron con la prueba de Mann-Whitney las posibles diferencias en el Tmax según el tipo de LD (LD-St o LD-R) y según la respuesta motora de los pacientes (estables o fluctuantes), no se obtuvieron diferencias significativas.



A



B

Figura 16. A. Medianas de Tmax (LD-St y LD-R). B. Niveles plasmáticos de LD. Ejemplo (en un paciente) de la evolución en el tiempo de las concentraciones en plasma de LD tras la administración de una dosis individual de LD.

5.3. EVALUACIÓN MOTORA

5.3.1. UPDRS (subescala motora)

Valores basales

Al inicio de cada sesión, los pacientes fluctuantes, por estar en estado *off*, obtuvieron puntuaciones más elevadas que los estables en la subescala motora de la UPDRS; estas diferencias alcanzaron significación antes de la administración de LD-St. La puntuación media del UPDRS fue: estables antes de LD-St 29.1 ± 5.7 ; fluctuantes antes de LD-St 34.2 ± 14.2 (t-test 0.04); estables antes de LD-R 27.6 ± 6.1 ; y fluctuantes antes de LD-R 36.4 ± 13.1 (t-test n.s.).

Evolución a lo largo del tiempo

La evolución de la curva de las puntuaciones de la subescala motora de la UPDRS analizada con el ANOVA de tres factores mostró una mejoría significativa a lo largo del tiempo ($p < 0.001$), con una significativa interacción por tipo de LD ($p = 0.04$). No se obtuvieron efectos significativos en la muestra total relacionados con la respuesta motora, pero cuando se exploraron con el ANOVA de dos factores los efectos de la LD según la respuesta motora, tal como se esperaba, los pacientes estables mantuvieron un estado motor más constante durante las sesiones, y los fluctuantes mejoraron tras la administración de LD, con un empeoramiento en las últimas horas de cada sesión. La mejoría en estos últimos pacientes fue mayor con LD-St en todos los tiempos de lectura, y también más precoz con LD-St (+2.5 H, puntuación de 17) que con LD-R (+ 3.5 H, puntuación de 18.2) ($p < 0.001$ tiempo, $p = 0.01$ tipo de LD por tiempo) (Figura 17). Como se observa en el gráfico, a pesar de la mayor mejoría motora con LD-St en la mayoría de puntos de la curva (excepto en los tres tiempos de lectura finales), el t-test que comparaba cada uno de las puntuaciones del UPDRS con LD-St y LD-R en pacientes fluctuantes no fue significativo. En concreto, en este tipo de pacientes, el t-test que comparaba la menor puntuación del UPDRS (equivalente al mejor estado motor) con LD-St (17 puntos a +2.5H) con la puntuación en ese mismo tiempo de lectura con LD-R (20.2 puntos a +2.5H), y el que comparaba la menor puntuación del UPDRS con LD-R

(18.2 puntos a +3.5H) con la puntuación en ese tiempo de lectura con LD-St (18.4 puntos a +3.5H) no mostró significación estadística, lo cual indica que tanto la LD-St como la LD-R mejoraron de modo equiparable la función motora en los pacientes fluctuantes.

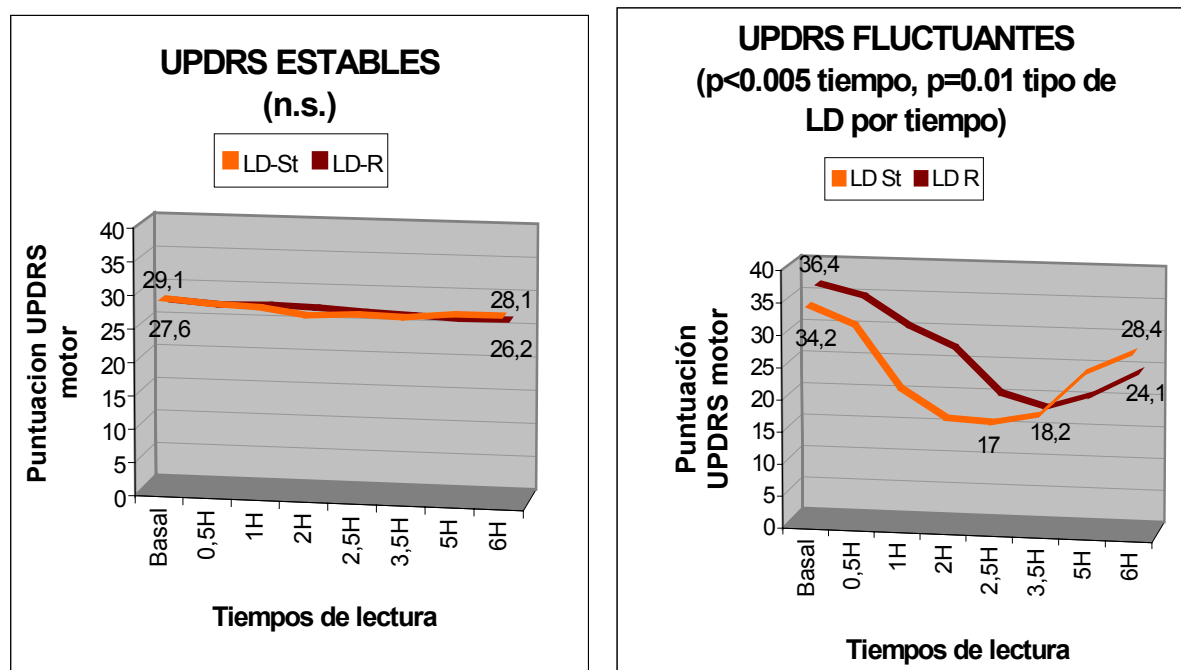


Figura 17. Evolución del estado motor (UPDRS).

5.3.2. Test de Tapping

Valores basales

Mano izquierda: al inicio de cada sesión no hubo diferencias basales en el número de golpeteos con la mano izquierda entre pacientes estables y fluctuantes, antes de la administración de cada uno de los dos tipos de LD (LD-St ó LD-R). La media de golpeteos fue: estables antes de LD-St 4.4 ± 1.2 y antes de LD-R 4.6 ± 0.9 ; fluctuantes antes de LD-St 4.9 ± 1.1 y antes de LD-R 4.8 ± 0.8 .

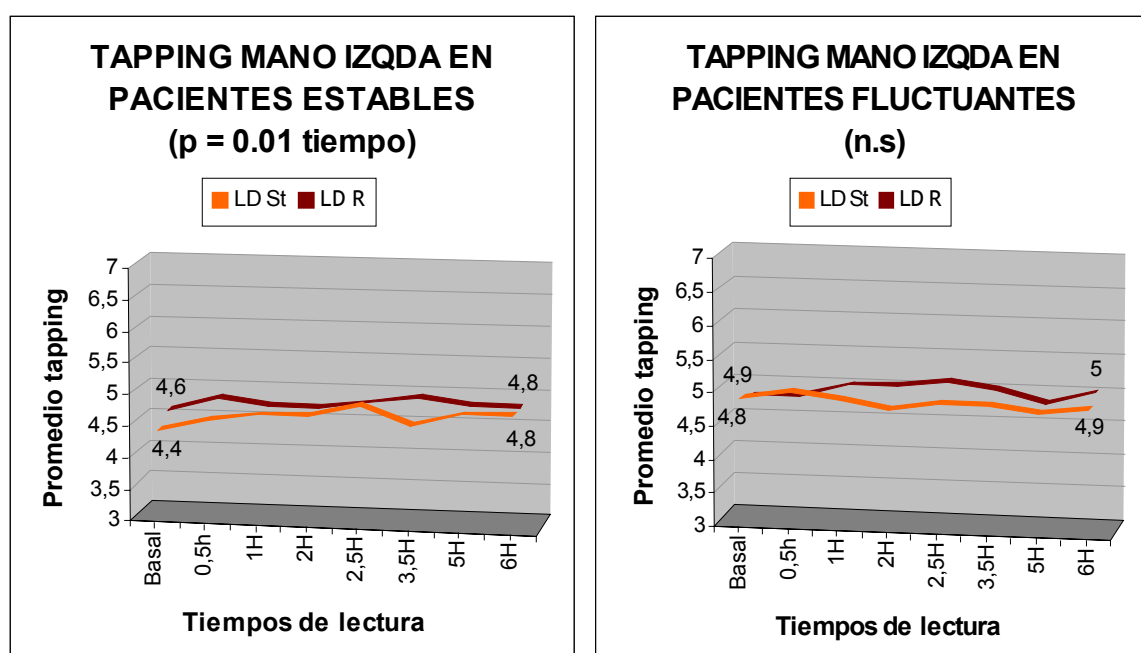
Mano derecha: al inicio de cada sesión no hubo diferencias basales en el número de golpeteos con la mano derecha entre pacientes estables y fluctuantes, antes de la administración de cada uno de los dos tipos de LD (LD-St ó LD-R). La media de

golpeteos fue: estables antes de LD-St 5.3 ± 0.7 y antes de LD-R 5.2 ± 0.7 ; fluctuantes antes de LD-St 5.4 ± 0.8 y antes de LD-R 5.3 ± 0.6 .

Evolución a lo largo del tiempo

En general, el rendimiento del Test de Tapping varió muy poco durante las sesiones. En los gráficos se puede apreciar que el rendimiento con la mano derecha fue en general mejor que con la mano izquierda.

Tomados los pacientes en su totalidad, hubo una mejoría de los golpeteos con la mano derecha a lo largo del día ($p = 0.02$ tiempo), aunque, cuando se analizaron los pacientes según su respuesta a la LD, solo se evidenció una mejoría significativa en los pacientes estables, y no en los fluctuantes, esta vez en el Test de Tapping de la mano izquierda ($p = 0.01$). Con la mano derecha no hubo cambios significativos a lo largo de las sesiones al separar a los pacientes en estables y fluctuantes (Figura 18).



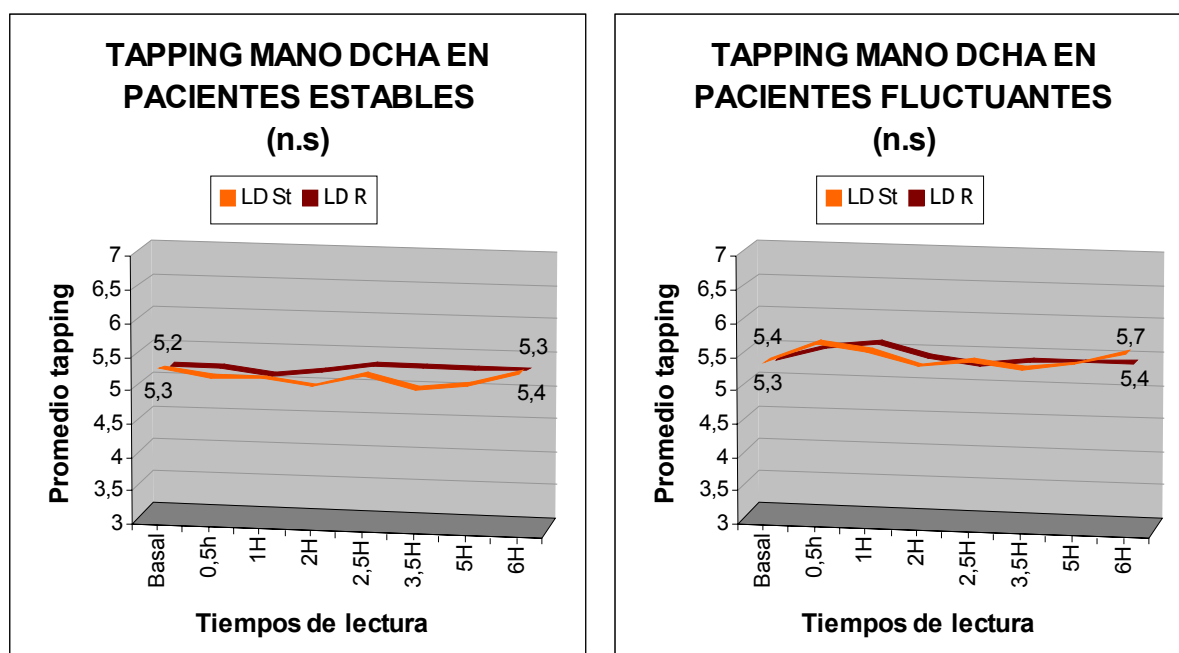


Figura 18. Evolución del Test de Tapping en pacientes estables y fluctuantes (gráficos superiores: mano izquierda; gráficos inferiores: mano derecha).

5.3.3. Correlaciones entre estado motor y niveles de levodopa

Correlaciones niveles de LD-estado motor (UPDRS y Test de Tapping)

En el grupo total de pacientes, los niveles de LD correlacionaron negativamente con la puntuación de la subescala motora de la UPDRS tanto con LD-St como con LD-R (correspondientes a la relación aumento de los niveles de LD-menor puntuación UPDRS) (LD-St, $r = -0.26$, $p = 0.007$; LD-R, $r = -0.31$, $p = 0.001$). En cambio, no se observó una correlación significativa con el Test de Tapping.

Correlaciones UPDRS-Test de Tapping

Las correlaciones entre las puntuaciones de la UPDRS y el Test de Tapping fueron en general poco consistentes y de escasa significación.

5.4. EFECTO AGUDO DE LA LEVODOPA EN EL RENDIMIENTO COGNITIVO FRONTAL

5.4.1. Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Respuestas correctas

Valores basales

Al inicio de cada sesión no hubo diferencias basales en las respuestas correctas entre pacientes estables y fluctuantes, antes de la administración de cada uno de los dos tipos de LD (LD-St ó LD-R). La media de respuestas correctas basales fue: estables antes de LD-St 48.8 ± 5.8 y antes de LD-R 42.3 ± 20.1 ; fluctuantes antes de LD-St 58.8 ± 6.1 y antes de LD-R 53.6 ± 6.3 .

Evolución a lo largo del tiempo

Tampoco hubo variaciones significativas de las respuestas correctas a lo largo del tiempo entre los pacientes estables/fluctuantes ni según la LD que recibieron (Figura 19).

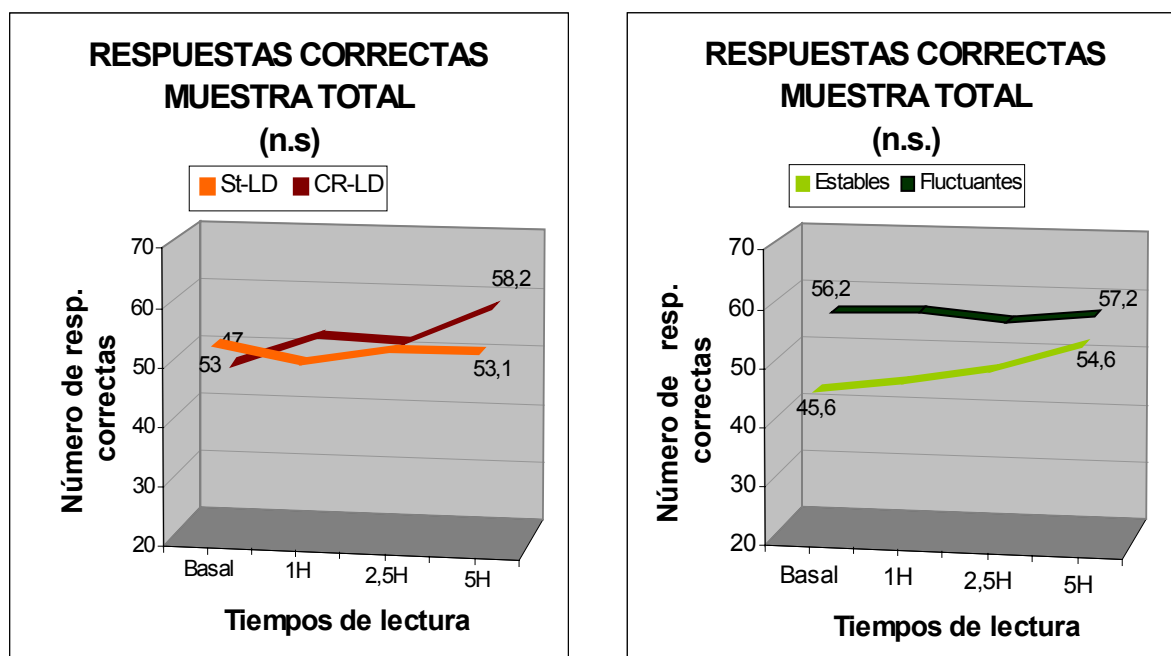


Figura 19. Evolución de las respuestas correctas en el WCST en la muestra total de pacientes, LD-St vs.LD-R.

Categorías

Valores basales

Al inicio de cada sesión no hubo diferencias basales en las categorías conseguidas entre pacientes estables y fluctuantes, antes de la administración de cada uno de los dos tipos de LD (LD-St ó LD-R). La media de categorías basales fue: estables antes de LD-St 4.6 ± 1.0 y antes de LD-R 4.4 ± 1.0 ; fluctuantes antes de LD-St 5.4 ± 0.5 y antes de LD-R 4.8 ± 0.8 .

Evolución a lo largo del tiempo

El análisis de la muestra total en lo referente a las categorías no mostró interacciones significativas entre el tipo de LD o el tipo de respuesta motora. No obstante, el análisis ANOVA por separado de la evolución en cada grupo mostró un significativo efecto tiempo solo con LD-R (en el sentido de más categorías conseguidas) ($p = 0.04$), y esta mejoría fue mayor en los pacientes fluctuantes que en los estables (Figura 20). Mientras que con LD-St no hubo diferencias significativas, con LD-R se apreció que los pacientes fluctuantes mejoraban las categorías conseguidas en todos los tiempos de lectura, siendo este efecto significativo a +1H ($p = 0.01$) y a +5H ($p = 0.03$).

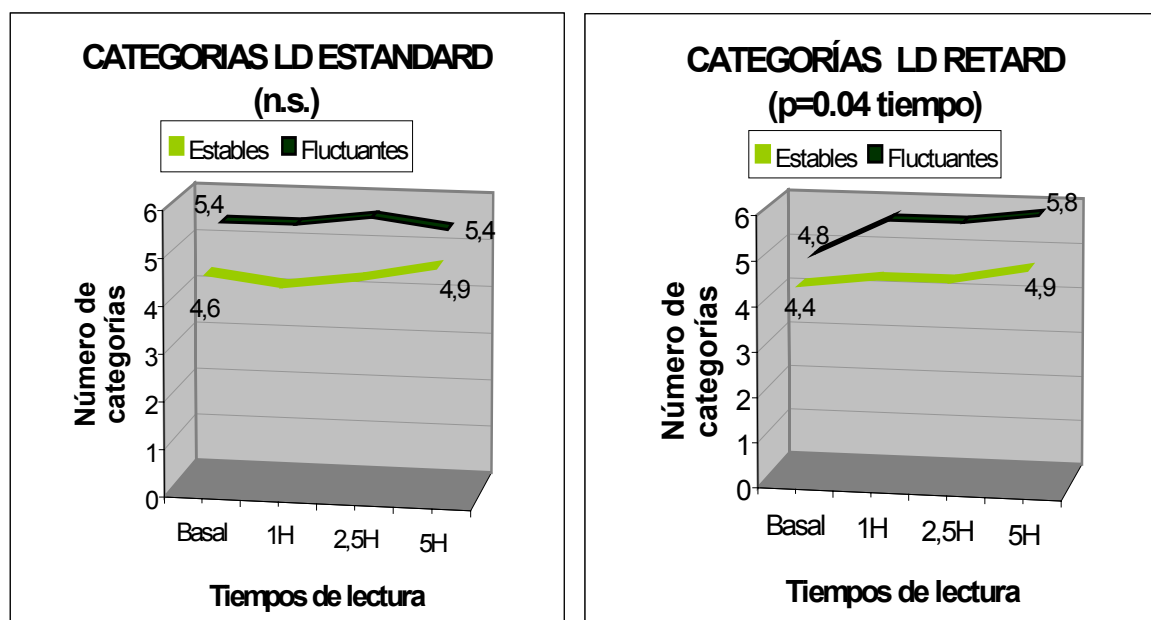


Figura 20. Evolución de las categorías en el WCST con LD-St y LD-R.

Errores

Valores basales

Al inicio de cada sesión no hubo diferencias basales en los errores perseverativos ni en los no perseverativos cometidos en el WCST entre pacientes estables y fluctuantes, antes de la administración de cada uno de los dos tipos de LD (LD-St ó LD-R). La media de errores perseverativos fue: estables antes de LD-St 31.6 ± 11.5 y antes de LD-R 34.1 ± 16.1 ; fluctuantes antes de LD-St 22.8 ± 10.5 y antes de LD-R 30.8 ± 9.9 . La media de errores no perseverativos fue: estables antes de LD ST 37.7 ± 12.7 y antes de LD-R 36.4 ± 20.5 ; fluctuantes antes de LD-St 27.6 ± 10.1 y antes de LD-R 31.4 ± 5.8 .

Evolución a lo largo del tiempo

En el análisis de la muestra total de pacientes mediante ANOVA, se observó efecto significativo a lo largo del tiempo en los errores perseverativos ($p = 0.03$), en el sentido de una disminución de los errores tras la administración de ambas LDs. Con LD-St, los pacientes realizaron 4.8 errores perseverativos menos desde la lectura basal (-1H) a la lectura final (+5H), y con LD-R, los pacientes realizaron 9.5 errores perseverativos menos desde la lectura basal (-1H) a la lectura final (+5H). En los errores no perseverativos no hubo significaciones en la muestra total de pacientes (Figura 21).

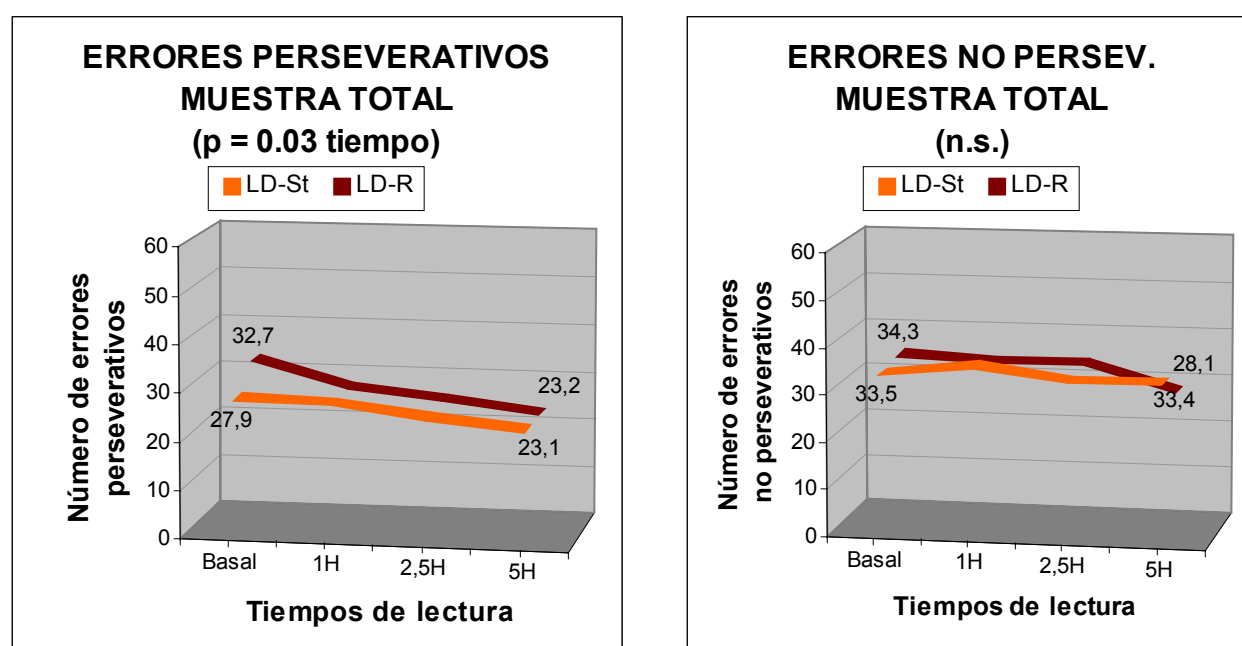


Figura 21. Evolución de los errores perseverativos y no perseverativos en el WCST en la muestra total de pacientes, LD-St vs. LD-R.

Cuando, debido a esta observación de una notable diferencia en la disminución de errores perseverativos con LD-R, se analizó el efecto de ambas LDs por separado, se apreció que la mejoría en el tiempo fue solo significativa para LD-R ($p = 0.03$) (Figura 22). Este efecto fue similar en los pacientes estables y fluctuantes (Figura 23).

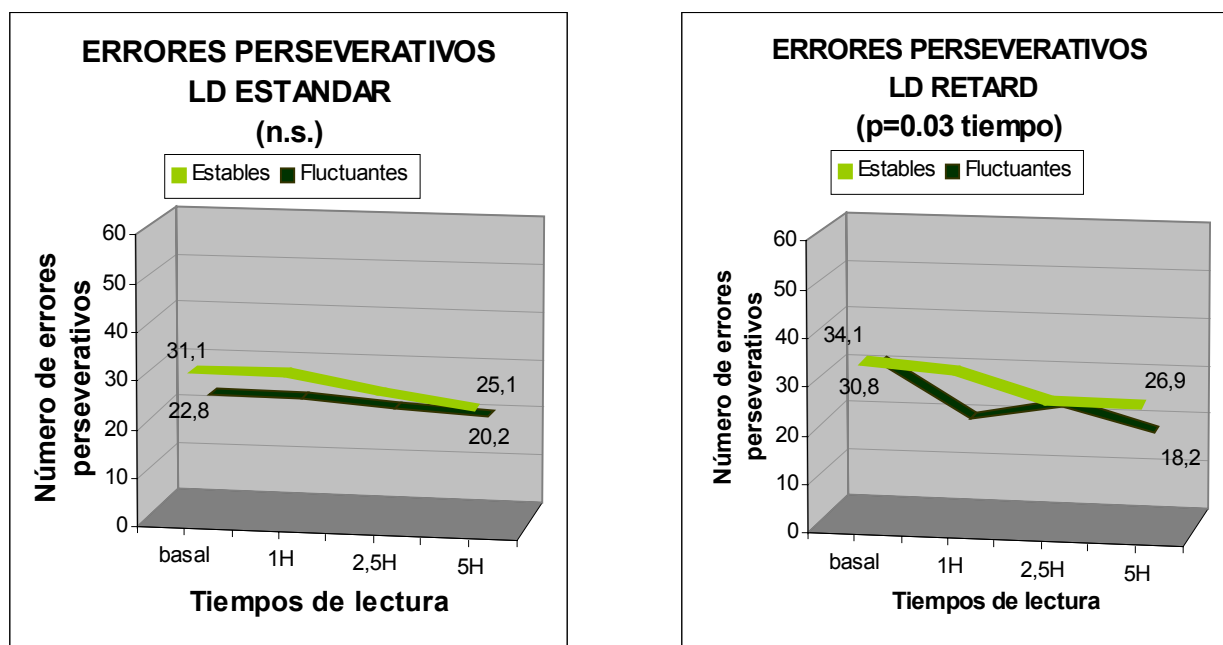


Figura 22. Evolución de los errores perseverativos en el WCST con LD-St y LD-R.

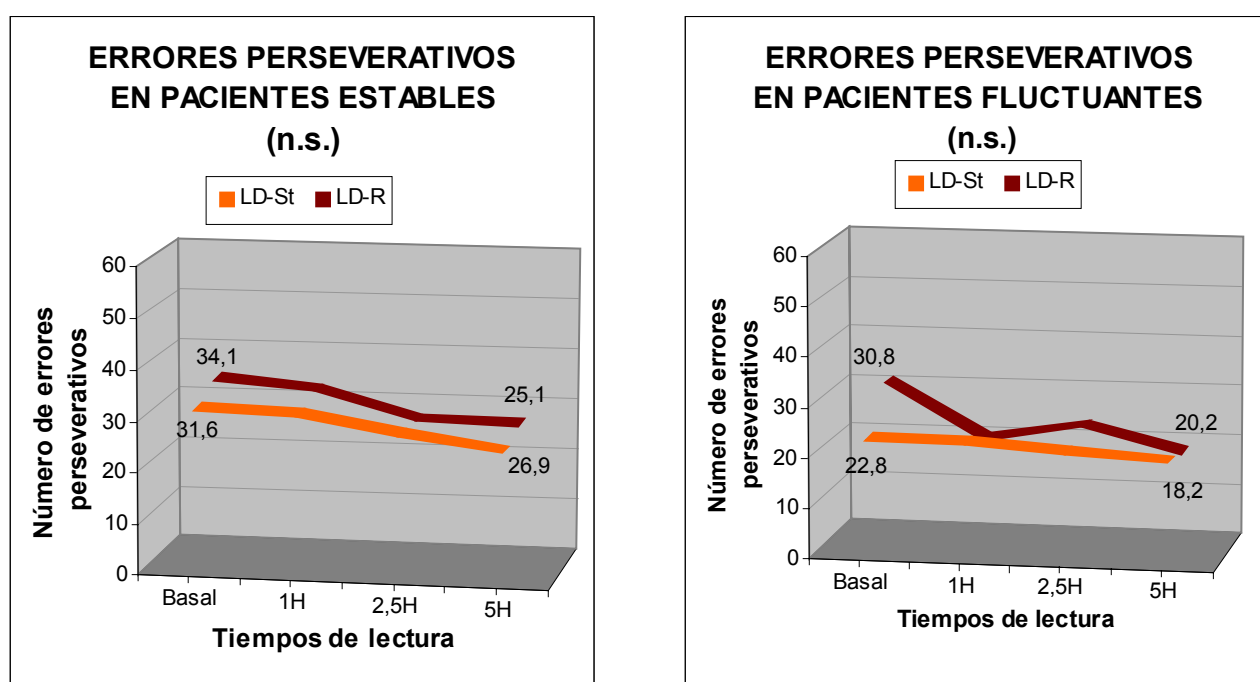


Figura 23. Evolución de los errores perseverativos en el WCST en pacientes estables y fluctuantes.

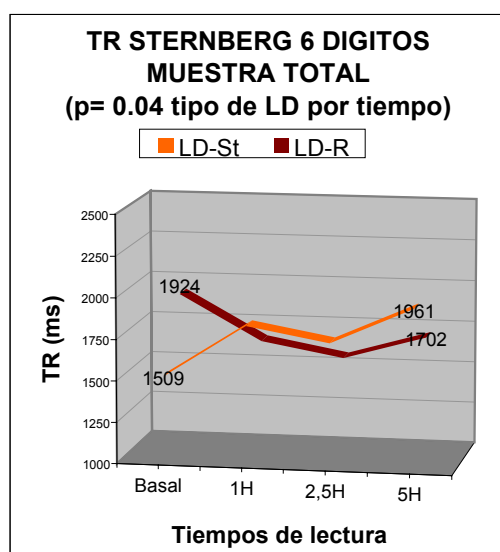
5.4.2. Test de memoria de Sternberg

Valores basales

Globalmente, no se apreciaron diferencias significativas en el número de respuestas correctas ni el TR entre pacientes estables y fluctuantes, ni antes de recibir cada tipo de LD, en ninguno de los tres subtests (2, 4 y 6 dígitos). En el subtest de 6 dígitos en particular (que es donde se obtuvieron significaciones a lo largo del tiempo, la media basal del número de respuestas correctas fue: estables antes de LD-St 8.0 ± 1.0 y antes de LD-R 7.0 ± 2.4 ; fluctuantes antes de LD-St 7.5 ± 1.7 y antes de LD-R 7.7 ± 1.2 , y la media basal del TR fue: estables antes de LD-St 1655 ± 604 ms y antes de LD-R 2392 ± 1298 ms; fluctuantes antes de LD-St 1339 ± 391 ms y antes de LD-R 1377 ± 567 ms.

Evolución a lo largo del tiempo

A lo largo de las sesiones de evaluación, no se observaron diferencias significativas en el número de respuestas correctas, ni tampoco en el TR en los subtests de 2 y 4 dígitos. En el subtest de 6 dígitos tampoco se observaron diferencias significativas en el número de respuestas correctas. En cambio, en el TR del subtest de 6 dígitos, se observó en el análisis ANOVA de la muestra total de pacientes un efecto significativo del tiempo por tipo de LD ($p = 0.04$), en el sentido de una disminución del TR con LD-R y una prolongación del TR con LD-St. La diferencia desde la lectura de los valores basales a la lectura de +5H fue de +452 ms con LD-St vs. -222 ms. con LD-R (Figura 24). En cambio, cuando se exploró la posibilidad de que los pacientes



estables y fluctuantes se comportaran de una manera diferente frente a cada LD, el análisis ANOVA no mostró diferencias significativas.

Figura 24. Sternberg de 6 dígitos. Tiempo de Reacción (TR) en la muestra total.

5.4.3. Test de Stroop

Un paciente fluctuante no fue evaluado en este test por sufrir daltonismo.

Valores basales

En la parte 1 (color-color) y en la parte 2 (color de las palabras o Stroop con interferencia) de este test no se hallaron diferencias significativas entre pacientes estables y fluctuantes, ni en las respuestas correctas ni en el TR. En la evaluación de un posible efecto Stroop, en las sesiones correspondientes a la administración de LD-R, la diferencia basal (antes de la administración de LD-R) entre el TR de la parte 2 menos el TR de la parte 1 fue significativamente mayor en los pacientes fluctuantes que en los estables aunque esta diferencia (menor de 250 ms) no cumplía criterios para considerar que hubiera un efecto Stroop (pacientes estables -11.3 ± 133 ms vs. pacientes fluctuantes 219 ± 179 ms, $p = 0.03$).

Evolución a lo largo del tiempo

Parte 1 (color-color)

No se observaron diferencias significativas ni en las respuestas correctas ni en el TR.

Parte 2 (color de las palabras, o Stroop con interferencia)

No se observaron diferencias significativas ni en las respuestas correctas ni en el TR.

Efecto Stroop

No se produjo efecto Stroop (TR de la parte 2 menos TR de la parte 1 ≥ 250 ms) en ninguna de las evaluaciones realizadas. En el análisis ANOVA global de toda la muestra de pacientes no hubo diferencias significativas a lo largo del tiempo, ni tampoco diferencias entre pacientes estables y fluctuantes ni entre LD-St y LD-R.

5.4.4. Torre de Hanoi

Se excluyó del análisis ANOVA a un paciente fluctuante que no pudo realizar una de las ejecuciones de la Torre de Hanoi.

Valores basales

Número de pacientes que terminaron la tarea de la torre antes de cinco minutos: no hubo diferencias significativas basales entre pacientes estables y fluctuantes en el número de pacientes que terminaron y no terminaron la torre antes de cinco minutos (chi-cuadrado n.s.). Tampoco se observaron diferencias intra-sujeto antes de la administración de cada una de las LDs (Tabla 5).

Tabla 5. Tablas de contingencia. Número basal de pacientes que terminaron la Torre de Hanoi, antes de la administración de LD-St y LD-R (chi-cuadrado no significativo).

Antes de la administración de LD-St	Total	Pacientes estables	Pacientes fluctuantes	χ^2
No terminaron	7	4	3	<i>n.s.</i>
Terminaron	6	3	3	<i>n.s.</i>
Total	13	7	6	<i>n.s.</i>

Antes de la administración de LD-R	Total	Pacientes estables	Pacientes fluctuantes	χ^2
No terminaron	4	3	1	<i>n.s.</i>
Terminaron	9	4	5	<i>n.s.</i>
Total	13	7	6	<i>n.s.</i>

Pasos: no hubo diferencias basales entre pacientes estables y fluctuantes en los pasos que precisaron los pacientes para completar la torre antes de la administración de cada uno de los tipos de LD. La media de pasos fue: estables antes de LD-ST 24.4 ± 14.8 y antes de LD-R 33.0 ± 21.7 ; fluctuantes antes de LD-ST 34.2 ± 15.2 , y antes de LD-R 23.5 ± 7.8 .

Tiempo: no hubo diferencias basales entre pacientes estables y fluctuantes en el tiempo que tardaron en completar la torre antes de la administración de cada uno de los tipos de LD. La media de tiempo en segundos fue: estables antes de LD-St 208.1 ± 120.4) y antes de LD-R 222.1 ± 100.6 ; fluctuantes antes de LD-St 202.0 ± 111.3 , y antes de LD-R 165.3 ± 97.8 .

Evolución a lo largo del tiempo

En el análisis ANOVA de la muestra global no se observaron diferencias significativas ni en el número de pasos ni en el tiempo empleado para la ejecución de la tarea, ni diferencias entre estables o fluctuantes o según el tipo de LD. Cuando se dividió a los pacientes entre aquellos que acabaron y los que no acabaron la tarea, el análisis ANOVA tampoco mostró diferencias significativas. Analizados los pacientes según tomaron LD-St o LD-R con dos pruebas no paramétricas (Mc Nemar y prueba de los rangos con signos de Wilcoxon) para explorar posibles diferencias de comportamiento con cada una de ellas, no se observaron diferencias significativas ni en el número de pacientes que acabaron, ni en el número de pasos que utilizaron.

5.4.5. Relación entre cognición y estado motor/niveles de levodopa

Rendimiento cognitivo y estado motor

Se analizaron las correlaciones entre la puntuación de la subescala motora de la UPDRS y las variables cognitivas. Los análisis mostraron una relación consistente, en el sentido de a menor puntuación en la UPDRS (es decir, mejor estado motor), mejor el rendimiento cognitivo en determinados ítems del Sternberg y del WCST, y viceversa. Estas correlaciones se observaron con ambos tipos de LD en el grupo total y en los pacientes fluctuantes, pero no en el grupo de pacientes estables. Los datos significativos se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Correlaciones significativas (Spearman) cognición-UPDRS

Muestra total de pacientes LD-St	Sternberg 6 dígitos Correctas	WCST Categorías	WCST Errores perseverativos
Puntuación UPDRS	$r=-0.29^*$ $p=0.03$	$r=-0.39^{**}$ $p=0.006$	$r=-0.38^{**}$ $p=0.008$

Muestra total de pacientes LD-R	Sternberg 2 dígitos Tiempo	Sternberg 4 dígitos Correctas	Sternberg 6 dígitos Tiempo	WCST Errores perseverativos
Puntuación UPDRS	$r=0.35^{**}$ $p=0.009$	$r=-0.33^*$ $p=0.01$	$r=0.29^*$ $p=0.03$	$r=-0.35^*$ $p=0.01$

Pacientes fluctuantes LD-St	Sternberg 2 dígitos Tiempo	Sternberg 6 dígitos Correctas	WCST Errores perseverativos	WCST Errores no perseverativos
Puntuación UPDRS	$r=0.41^*$ $p=0.04$	$r=-0.63^{**}$ $p=0.001$	$r=0.48^*$ $p=0.03$	$r=0.44^*$ $p=0.04$

Pacientes fluctuantes LD-R	Sternberg 2 dígitos Tiempo	Sternberg 6 dígitos Correctas	WCST Categorías	WCST Errores perseverativos	WCST Errores no perseverativos
Puntuación UPDRS	$r=0.57^{**}$ $p=0.004$	$r=-0.41^*$ $p=0.04$	$r=-0.62^{**}$ $p=0.004$	$r=0.68^{**}$ $p=0.001$	$r=0.59^{**}$ $p=0.006$

Rendimiento cognitivo y niveles de LD

Los niveles de LD no correlacionaron con las variables cognitivas con ninguna de las dos formulaciones (LD-St ó LD-R), ni en el global de pacientes, ni al dividirlos en estables y fluctuantes.

5.5. EFECTO AGUDO DE LA LEVODOPA EN EL HUMOR Y LA ANSIEDAD

5.5.1. Humor

Valores basales

Al inicio de cada sesión, previamente a la toma de LD, no hubo diferencias significativas en el estado anímico (medido con la escala de Beck) entre pacientes estables y fluctuantes, antes de la administración de cada uno de los dos tipos de

LD (LD-St ó LD-R), aunque en conjunto, los pacientes fluctuantes puntuaron algo menos que los pacientes estables. Los valores medios obtenidos fueron: pacientes estables antes de LD-St: 12.6 ± 4.9 ; pacientes estables antes de LD-R: 12.8 ± 4.9 ; pacientes fluctuantes antes de LD-St: 10.6 ± 6.5 ; pacientes fluctuantes antes de LD-R: 10.3 ± 6.1 .

En la EAV de humor, como se puede apreciar en la Figura 25, tampoco existían diferencias significativas entre pacientes estables y fluctuantes antes de la administración de LD-St ó LD-R. Las puntuaciones obtenidas fueron: pacientes estables antes de LD-St: 5.8 ± 1.1 ; pacientes estables antes de LD-R: 5.6 ± 1.5 ; pacientes fluctuantes antes de LD-St: 5.4 ± 1.5 ; pacientes fluctuantes antes de LD-R: 5.3 ± 2.0 .

Evolución a lo largo del tiempo

La evolución del humor (medida con las EAV de humor) revelaba una interacción significativa en el ANOVA entre las tres condiciones: respuesta motora (estable o fluctuante) por tipo de LD (LD-St o LD-R) por tiempo ($p=0.04$) (Figura 25).

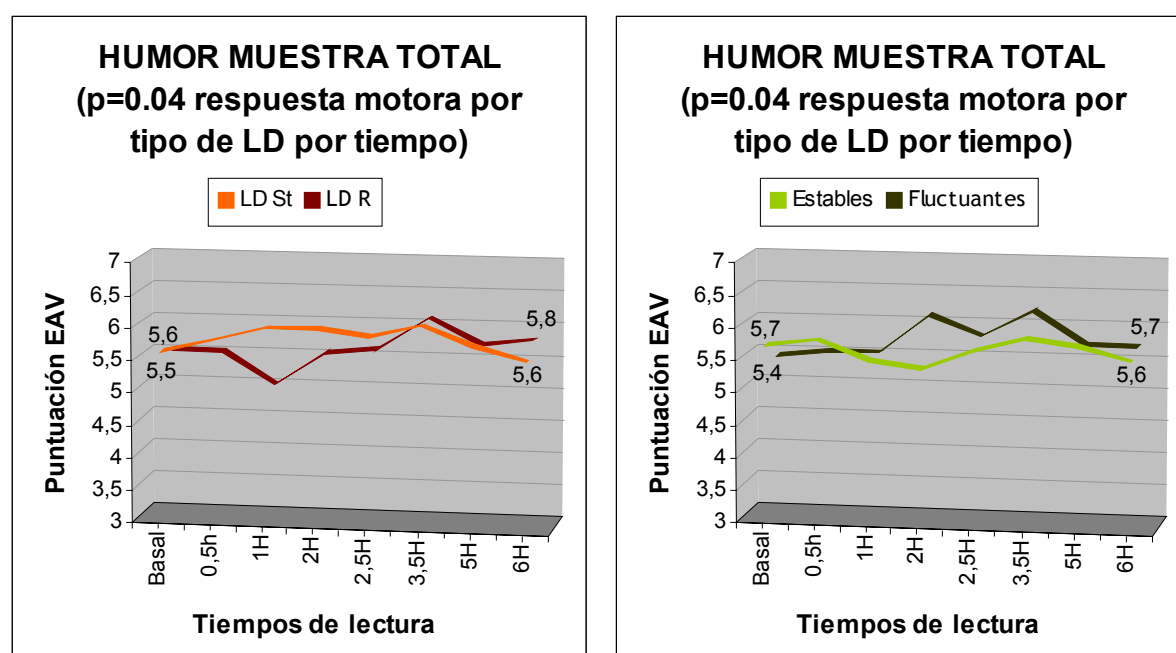


Figura 25. Evolución del humor (EAV) en la muestra total de pacientes.

Mientras que los pacientes estables no mostraron cambios significativos con ninguno de los dos tipos de LD, sí que se observaron cambios significativos para el grupo de pacientes fluctuantes. El subanálisis ANOVA para el grupo de fluctuantes mostró una interacción significativa entre el tipo de LD por tiempo ($p = 0.02$). Como puede verse en la Figura 26, los pacientes fluctuantes puntuaron 'más felices' en la primera parte de la curva cuando recibieron LD-St, un efecto que alcanzó su máximo a +2.5H. Posteriormente, en la segunda parte de la curva, se observó una respuesta divergente en los pacientes fluctuantes, con menor puntuación en el humor cuando los pacientes recibieron LD-St y mayor puntuación cuando recibieron LD-R. Los pacientes estables, sin embargo, no mostraron cambios significativos a lo largo del tiempo, manteniendo una puntuación más constante (Figura 26).

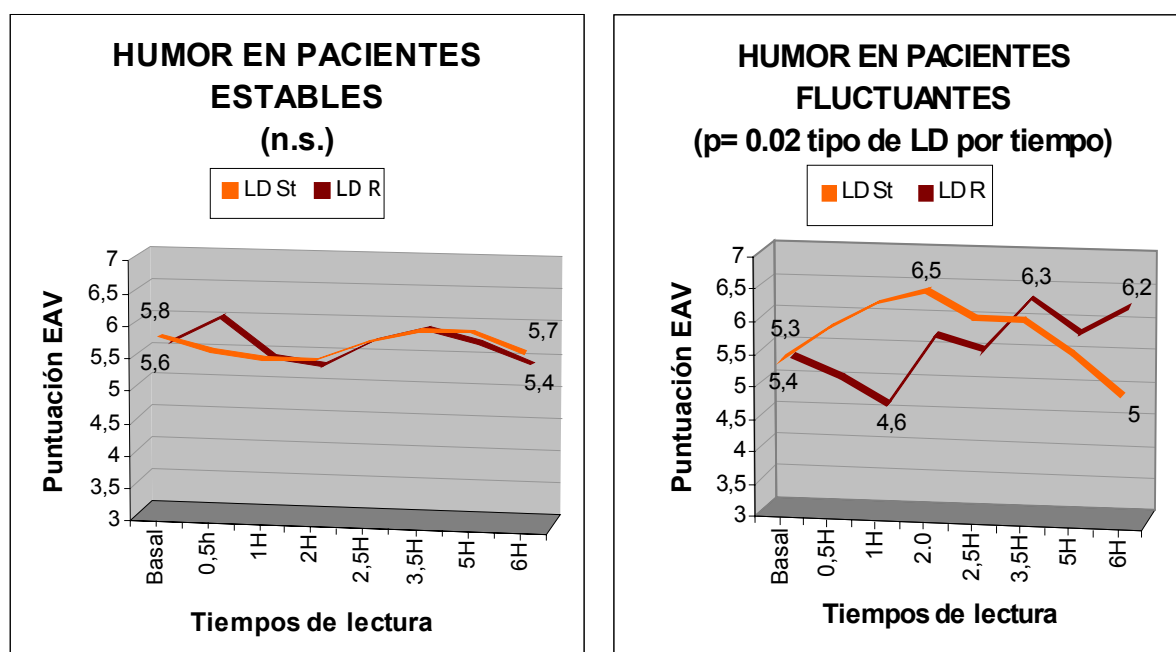


Figura 26. Evolución del humor (EAV) en pacientes estables y fluctuantes.

No se obtuvieron resultados significativos en el análisis por separado de LD-St y LD-R (Figura 27).

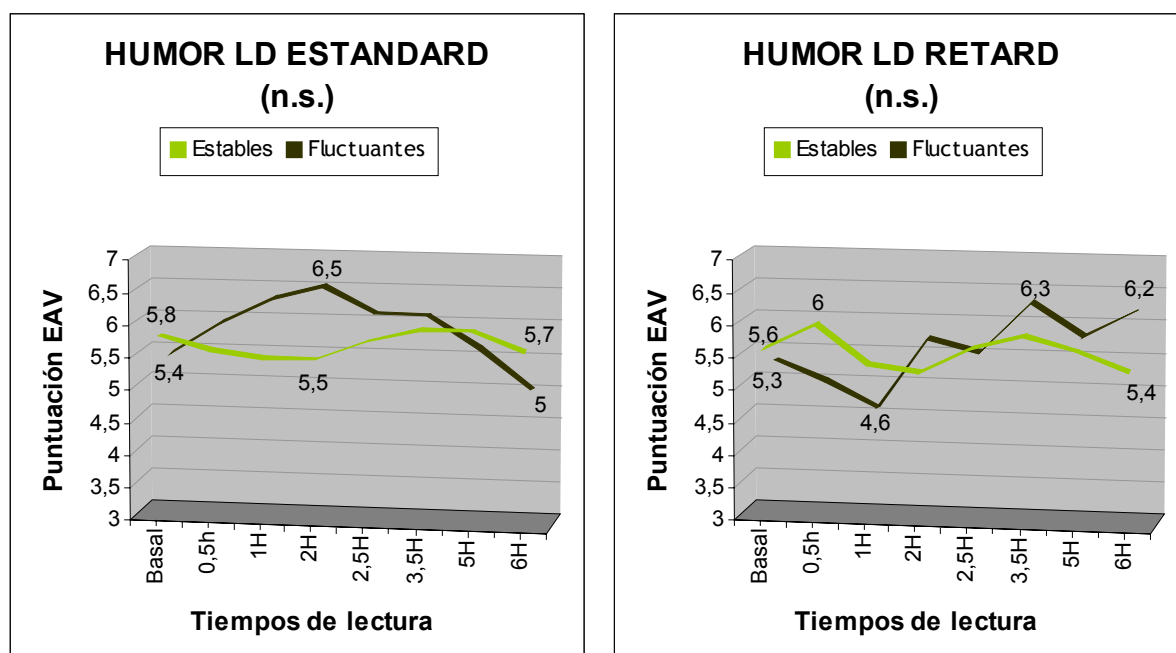


Figura 27. Evolución del humor (EAV) con LD-St y LD-R.

5.5.2. Ansiedad

Valores basales

Al inicio de cada sesión, previamente a la toma de LD, no hubo diferencias significativas en el nivel de ansiedad (medido con el STAI-E) entre pacientes estables y fluctuantes, antes de la administración de cada uno de los dos tipos de LD (LD-St ó LD-R). Los valores medios obtenidos fueron: pacientes estables antes de LD-St: 37.9 ± 9.4 ; pacientes estables antes de LD-R: 39.6 ± 8.6 ; pacientes fluctuantes antes de LD-St: 37.1 ± 13.9 ; pacientes fluctuantes antes de LD-R: 38.5 ± 8.8 .

En la EAV de ansiedad, como se puede apreciar en la Figura 28, tampoco existían diferencias significativas entre pacientes estables y fluctuantes antes de la administración de LD-St ó LD-R, aunque los valores eran algo más altos (mayor ansiedad) antes de la administración de LD-R que antes de la administración de LD-St. Las puntuaciones obtenidas fueron: pacientes estables antes de LD-St: $5.5 \pm$

1.4; pacientes estables antes de LD-R: 6.1 ± 1.5 ; pacientes fluctuantes antes de LD-St: 5.0 ± 1.4 ; pacientes fluctuantes antes de LD-R: 6.1 ± 1.7 .

Evolución a lo largo del tiempo

En la muestra total de pacientes el análisis ANOVA mostró una tendencia a la reducción de la ansiedad durante el transcurso de las sesiones con ambos tipos de LD ($p = 0.05$ respuesta motora, $p = 0.06$ tiempo). Al observar las curvas, se aprecia que los pacientes fluctuantes presentaban una reducción más acusada de la ansiedad a lo largo del tiempo. También se observó que con LD-St el conjunto de pacientes mostró una menor ansiedad en la mayoría de los tiempos de lectura, que alcanzó significación respecto a LD-R a +2.5 H (EAV LD-St: 3.7, EAV LD-R: 4.9, t-test, $p = 0.04$). Destaca sin embargo, tal como se observa en la Figura 28, la tendencia a un comportamiento diferente de ambas formulaciones de LD, agotándose el efecto ansiolítico de la LD-St a +2.5H, persistiendo en cambio este efecto con LD-R hasta el final de la curva.

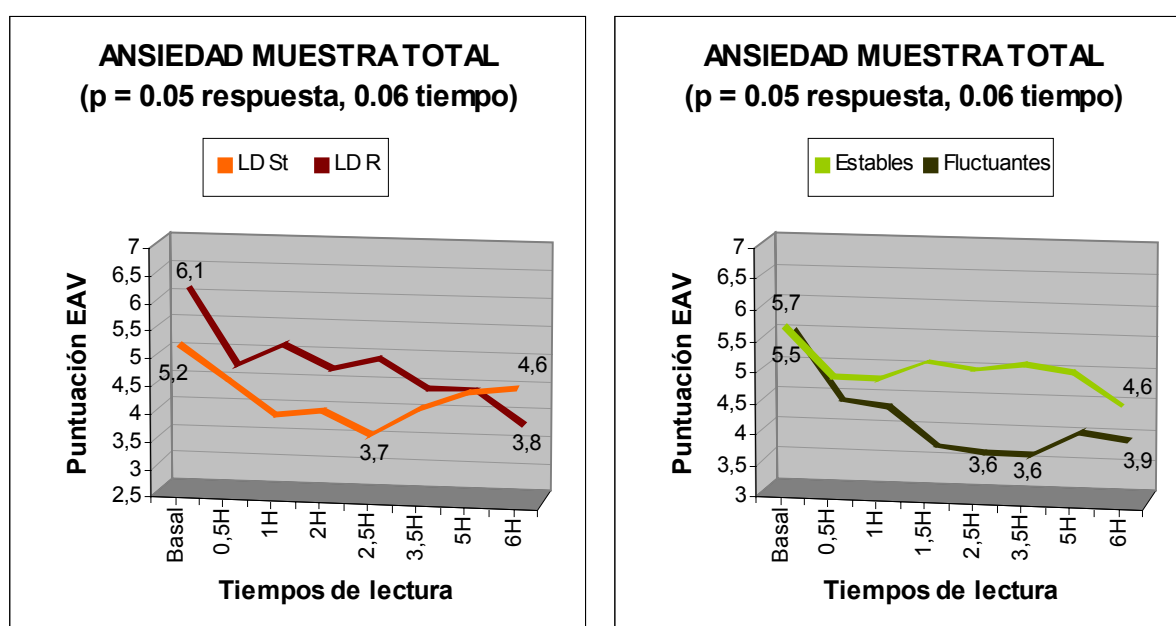


Figura 28. Evolución de la ansiedad (EAV) en la muestra total de pacientes.

Los pacientes estables no mostraron diferencias destacables en el comportamiento de la ansiedad a lo largo del tiempo entre ambas formulaciones de LD. Cuando se analizó el comportamiento en el tiempo de los pacientes fluctuantes, aunque el

análisis ANOVA no llegó a ser significativo, el análisis de las diferencias punto a punto (que se realizó debido al perfil diferente de las curvas), nuevamente mostró que la LD-St reducía significativamente la ansiedad en el punto de lectura +2.5H respecto a la LD-R (EAV LD-St: 2.5, EAV LD-R: 4.7, t-test, $p = 0.05$) (Figura 29).

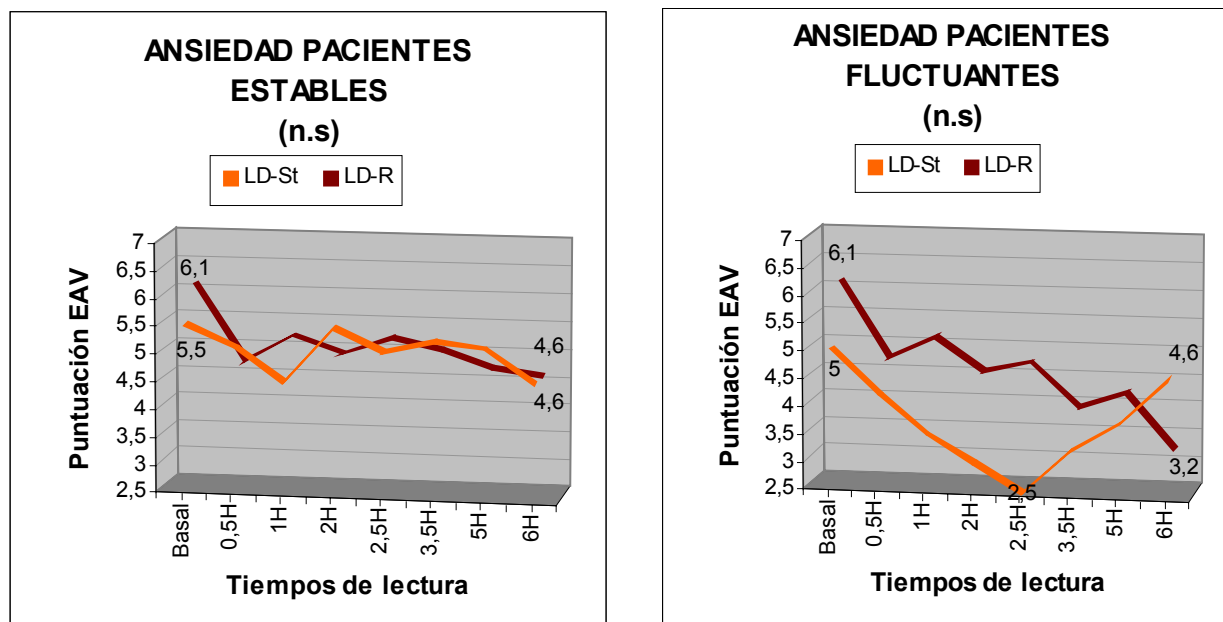


Figura 29. Evolución de la ansiedad (EAV) en pacientes estables y fluctuantes.

Cuando se analizó por separado el comportamiento de cada LD en la muestra global de pacientes, la LD-St mostró una tendencia a la significación en función de la respuesta motora del paciente (estable o fluctuante) ($p = 0.06$, por respuesta motora). El análisis punto por punto de la curva mostró que la ansiedad se redujo significativamente más en los pacientes fluctuantes que en los pacientes estables a +2.5H (EAV estables a +2.5H: 5.1, EAV fluctuantes a +2.5H: 2.5, $p = 0.01$) y a +3.5H (EAV estables a +3.5H: 5.3, EAV fluctuantes a +3.5: 3.3, $p = 0.05$). Como se observa en la Figura 30, a partir de este punto, la curva de LD-St muestra una inflexión en la que vuelve a crecer la ansiedad.

El análisis de las curvas de ansiedad con LD-R mostró que ésta formulación se asoció a una reducción significativa de la ansiedad a lo largo del tiempo tanto en

pacientes estables como en pacientes fluctuantes, que persistía hasta el final de la curva (ANOVA, $p = 0.001$) (Figura 30).

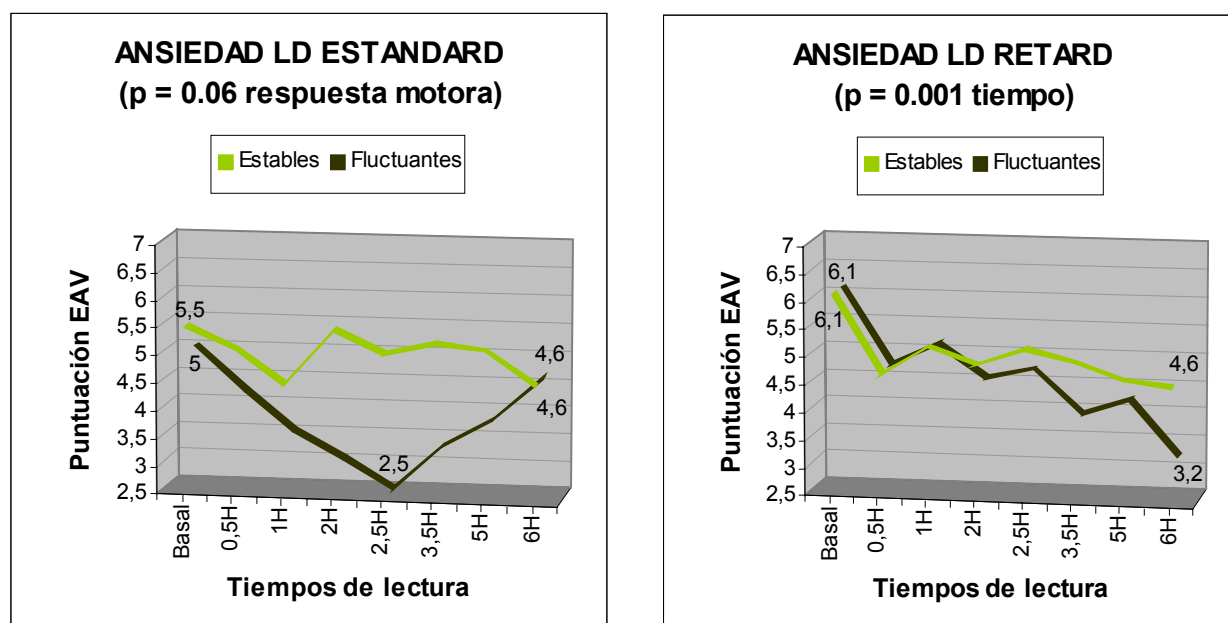


Figura 30. Evolución de la ansiedad con LD estándar y retard (EAV).

5.5.3. Relación entre humor y ansiedad

Como puede verse en la Figura 31, las puntuaciones de ansiedad fueron en general paralelas a los cambios de humor con ambos tipos de LD en ambos grupos de pacientes (estables y fluctuantes), siguiendo un patrón general de elevación del humor-reducción de la ansiedad. Esta relación fue confirmada por el análisis no paramétrico de Spearman, que mostró una correlación negativa significativa en la muestra total de pacientes ($r = -0.42$, $p < 0.001$) y en la mayoría de los análisis subsiguientes: con LD-St y con LD-R en el grupo total de pacientes (LD-St, $r = -0.34$, $p = 0.001$; LD-R, $r = -0.50$, $p < 0.001$) así como en los pacientes fluctuantes (LD-St, $r = -0.62$, $p < 0.001$; LD-R, $r = -0.66$, $p < 0.001$), y en los pacientes estables con LD-R ($r = -0.27$, $p = 0.04$).

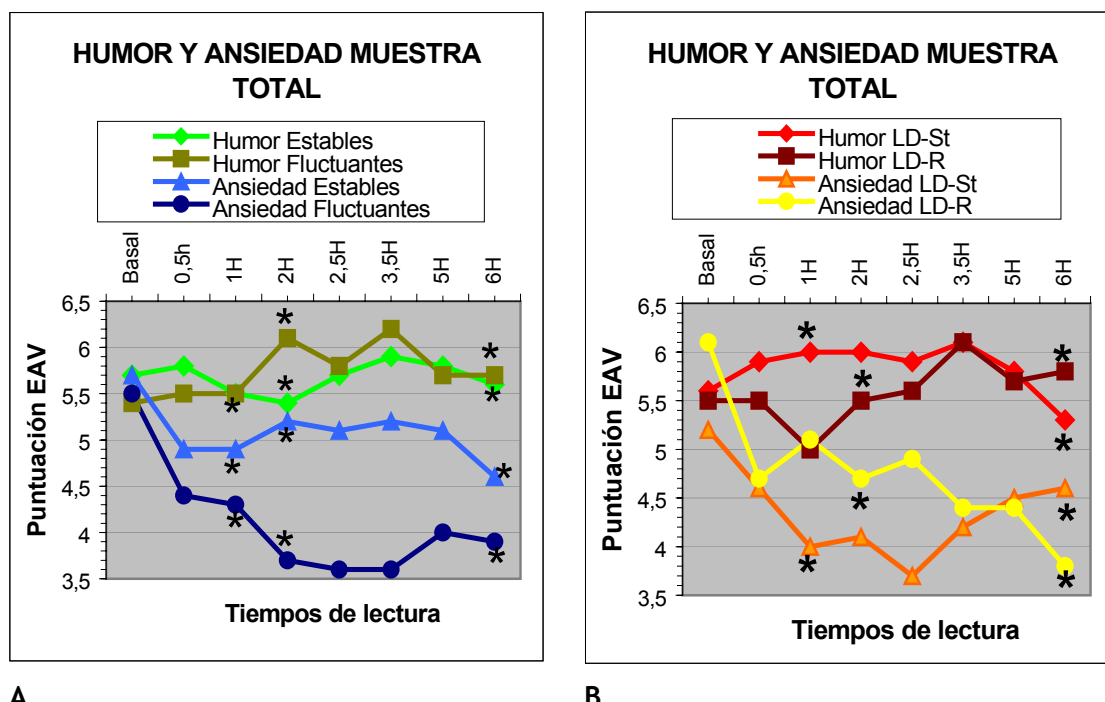


Figura 31. Relación humor-ansiedad en la muestra total de pacientes, según (A) La condición del paciente (estable o fluctuante) y (B) La LD administrada en cada sesión (LD-St ó LD-R). (*): Puntos de lectura donde se observaron las correlaciones significativas.

Sin embargo, en los pacientes fluctuantes, que fueron los que mostraron las oscilaciones más evidentes de humor y ansiedad, y a pesar de la fuerte correlación señalada, la curva de respuesta tras la administración de LD-St mostró que la reducción de la ansiedad apareció desfasada en el tiempo (efecto máximo a +2.5H) respecto al pico de elevación del humor (efecto máximo a +2H) (Figura 32).

El estudio de la relación en cada punto de lectura entre los niveles de humor y ansiedad mostró igualmente correlaciones negativas significativas en todos los análisis, al considerar el grupo total, tanto al separar a los pacientes según el tipo de LD que recibieron en cada sesión (LD-St ó LD-R), como en función de su respuesta motora a la LD (estable o fluctuante) (Figura 31). Los valores más altos, correspondientes a la relación aumento del humor-disminución de la ansiedad, se obtuvieron a +1H para LD-St y a + 2H para LD-St y LD-R. En cambio, a +6H, mientras se mantenían globalmente los efectos de la LD-R (humor alto-ansiedad baja) en el grupo EAV total, con LD-St se observó, como se observa en la parte A de la figura 31

una inversión de la relación (disminución del humor-subida de la ansiedad). Los valores de los coeficientes de correlación se detallan en la Tabla 7.

Tabla 7. Correlaciones humor-ansiedad en cada punto de lectura. **Correlación significativa al nivel de 0.01 (bilateral) *Correlación significativa al nivel de 0.05 (bilateral).

LD-St	Basal	+0.5H	+1H	+2H	+2.5H	+3.5H	+5H	+6H
Muestra total	n.s.	n.s.	r=-0.85** p<0.001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	r=-0.89** p<0.001
Pacientes estables	n.s.	n.s.	r=-0.95** p=0.003	r=-0.91** p=0.01	n.s.	n.s.	n.s.	r=-0.96** p=0.002
Pacientes fluctuantes	n.s.	n.s.	r=-0.98** p<0.001	r=-0.80* p=0.02	n.s.	n.s.	n.s.	r=-0.96** p=0.02
LD-R								
Muestra total	n.s.	r=-0.75* p=0.03	n.s.	r=-0.91** p=0.01	n.s.	n.s.	r=-0.70* p=0.007	r=-0.89** p<0.001
Pacientes estables	n.s.	n.s.	n.s.	r=-0.80* p=0.02	n.s.	n.s.	n.s.	r=-0.91** p=0.004
Pacientes fluctuantes	n.s.	r=-0.98** p<0.001	n.s.	r=-0.81* p=0.04	n.s.	n.s.	r=-0.90** p=0.01	r=-0.88* p=0.01

5.5.4. Relación entre humor/ansiedad y estado motor/niveles de LD

Humor/ansiedad y estado motor

Se analizó la relación entre los niveles de humor y ansiedad con el estado motor medido con la escala UPDRS (humor-UPDRS-III y ansiedad-UPDRS-III) y con el Test de Tapping con ambas manos. En la muestra global de pacientes, mientras que las puntuaciones de ansiedad correlacionaron positivamente con el estado motor ($r = -0.31$, $p < 0.001$), siendo consecuencia principalmente de los efectos de la administración de LD-St ($r = 0.45$, $p < 0.001$ tras LD-St, $r = 0.017$, $p = 0.07$ tras LD-R), las puntuaciones del humor no mostraron estas correlaciones con las puntuaciones de la UPDRS ($r = -0.06$, $p = 0.36$). Se obtuvieron los mismos patrones de asociación entre el humor y la ansiedad cuando los pacientes fluctuantes se analizaron separadamente tras la administración de LD-St (ansiedad-UPDRS: $r =$

0.32, $p = 0.02$; humor-UPDRS: $r = -0.31$; $p = 0.20$). Las correlaciones del humor/ansiedad con el Test de Tapping en los diferentes grupos analizados no mostraron resultados sólidos.

En el análisis de las relaciones punto a punto de lectura de las puntuaciones humor/ansiedad y UPDRS se observó, con LD-St, que el punto en que los pacientes fluctuantes presentaron su mayor elevación del humor (+2H) no se correlacionaba con la puntuación UPDRS ($r = 0.06$, $p = 0.9$). Por otra parte, el pico de máxima reducción del UPDRS (+2.5H) fue coincidente con el pico de máxima reducción de la ansiedad, apareciendo ambos correlacionados y en una fase retrasada con respecto al pico máximo del humor (Figura 32).

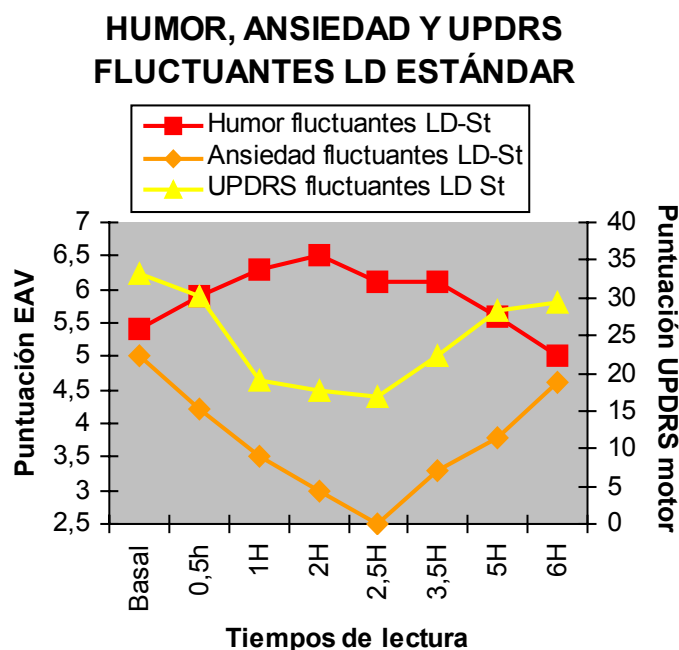


Figura 32. Relación entre humor, ansiedad y UPDRS en los pacientes fluctuantes, tras la administración de LD-St.

Humor/ansiedad y niveles de LD

El análisis de las relaciones del humor y ansiedad con los niveles de LD mostró una disociación similar a lo observado con la UPDRS. El humor no correlacionó con los niveles de LD en ninguno de los análisis realizados, ni en la muestra total de pacientes ni en análisis por separado para los pacientes fluctuantes tras la

administración de ambos tipos de LD. Sin embargo, se halló una significativa correlación negativa en la relación de la ansiedad y los niveles plasmáticos de LD en la muestra total de pacientes con ambos tipos de LD ($r = -0.27$, $p = 0.009$ tras LD-St; $r = -0.25$, $p = 0.01$ tras LD-R) y en el grupo de pacientes fluctuantes tras la administración de LD-St ($r = 0.30$, $p = 0.04$). En los pacientes estables no hubo significaciones.

5.6. RELACIÓN ENTRE HUMOR Y RENDIMIENTO COGNITIVO

Se analizaron las correlaciones de Spearman entre las puntuaciones del humor en las EAV y las variables de los cuatro tests cognitivos: WCST (respuestas correctas, categorías, errores perseverativos y errores no perseverativos), Test de Sternberg (respuestas correctas y tiempo), Test de Stroop partes 1 y 2 (respuestas correctas y tiempo) y efecto Stroop, y Torre de Hanoi (pasos empleados y tiempo).

5.6.1. Humor y WCST

En lo que respecta a la relación *humor* y WCST, únicamente se hallaron significaciones en el grupo total de pacientes con LD-R: negativa en categorías (a mejor humor, menos categorías conseguidas) ($r = -0.32$, $p = 0.02$) y positiva en errores perseverativos (a mejor humor, más errores perseverativos) ($r = 0.36$, $p = 0.01$). No hubo correlaciones significativas humor/WCST ni en el grupo total de pacientes con LD-St ni cuando se separaron los pacientes según su condición de estables o fluctuantes. En los pacientes fluctuantes, que es el grupo que presentó las mayores oscilaciones del humor y de la ansiedad, no se encontró ninguna correlación significativa entre las puntuaciones de las EAV de humor y las variables del WCST.

5.6.2. Humor y Test de memoria de Sternberg

No se hallaron correlaciones significativas consistentes entre las puntuaciones de las EAV del humor con las variables del Test de Sternberg.

5.6.3. Humor y test de Stroop

En la relación del humor y ansiedad con las variables del Stroop, no se obtuvieron correlaciones significativas.

5.6.4. Humor y Torre de Hanoi

El análisis de las correlaciones entre las variables del humor y de la ansiedad (puntuaciones en las EAV) y las variables de la Torre de Hanoi no mostró correlaciones significativas ni en el grupo total de pacientes, ni en la división de los pacientes en estables y fluctuantes, ni en relación con las dos formulaciones de LD (LD-St y LD-R).

5.7. EFECTO AGUDO DE LA LEVODOPA EN EL FSCr CON ESTÍMULO NEUTRO Y CON ACTIVACIÓN FRONTAL CON WCST (HMPAO-SPECT).

5.7.1. FSCr con estímulo neutro

En el total de pacientes, durante la realización de una tarea neutra, el FSCr en la zona lateral orbitofrontal era significativamente menor con LD-R que con LD-St ($p = 0.045$ respuesta por tipo de LD). El resto de regiones analizadas no mostraba diferencias significativas en el FSCr.

5.7.2. FSCr con activación

No se observaron diferencias significativas entre los grupos durante la realización del WCST. El cálculo del porcentaje de aumento del FSCr (activación) para cada ROI según la fórmula expuesta en el apartado de evaluación del FSCr, mostró

significaciones principalmente en la región DLPF (Tabla 8). En la muestra total de pacientes (ANOVA de dos factores, respuesta motora y tipo de LD), el porcentaje de activación fue mayor en esta región con LD-R ($p = 0.03$ respuesta motora por tipo de levodopa). En el análisis ANOVA de un factor (respuesta motora) no se observaron diferencias entre pacientes estables y fluctuantes tras la administración de LD-St, y sí con LD-R: se halló un significativo aumento del porcentaje de activación en los pacientes fluctuantes, tanto en la región DLPF ($p = 0.02$) (Tabla 8), como en las regiones orbitofrontal ($p = 0.04$), frontal ($p = 0.02$) y lateral ($p = 0.002$).

Tabla 8. HMPAO-SPECT. FSCr en la región DLPF. Índices de captación región/cerebelo (en porcentaje).

Índice de captación (FSCr)		Estímulo neutro	p	Activación con WCST	p	Porcentaje de activación con WCST	p
Todos los pacientes	LD-St LD-R	90.4 89.0	n.s.	89.7 89.5	n.s.	-0.4% 0.9% (diferencia 1.1%)	0.03
LD-St	Estables Fluctuantes	90.9 89.6	n.s.	91.0 87.8	n.s.	0.4% -1.7% (diferencia 2.1%)	n.s.
LD-R	Estables Fluctuantes	91.8 85.2	n.s.	89.8 89.2	n.s.	-1.9% 4.9% (diferencia 6.5%)	0.02

5.7.3. Relación rendimiento del WCST/HMPAO SPECT

Se realizaron análisis de correlación entre las variables del WCST realizado durante la infusión del trazador (respuestas correctas, categorías, errores perseverativos y no perseverativos) y el porcentaje de activación en el FSCr de las diferentes ROIs analizadas en el SPECT. Las significaciones más importantes se obtuvieron en los pacientes fluctuantes tras la administración de LD-R, las cuales indicaban que a

mayor activación cerebral en la zona DLPF, realizaban un número menor de errores no perseverativos ($r = -0.98$, $p = 0.01$). Similares correlaciones se hallaron también en las zonas mesial prefrontal ($r = -0.96$, $p = 0.03$) y prefrontal ($r = -0.98$, $p = 0.01$). Con LD-St en cambio, no se obtuvieron en los pacientes fluctuantes correlaciones significativas entre el porcentaje de activación y el rendimiento en el WCST.

6. DISCUSIÓN

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que ha examinado los efectos moduladores de la LD sobre el humor y la cognición utilizando diferentes formulaciones de LD. Este es también el primer estudio que examina estos efectos de la LD en dos grupos bien caracterizados de pacientes diferenciados por su respuesta estable o fluctuante frente a la LD mediante la utilización de un diseño doble ciego.

De forma consistente con las hipótesis formuladas, nuestros resultados:

1. Replican y extienden hallazgos previos (Brown et al, 1984; Cantello et al, 1986; Girotti et al, 1986; Gotham et al, 1988; Menza et al, 1990; Maricle et al, 1995ab; Witjas et al, 2002; Cools et al, 2003; Mollion et al, 2003; Black et al, 2005) respecto a que la medicación dopaminérgica puede causar oscilaciones significativas del humor y de la cognición en pacientes con EP avanzada.

2. Confirman de una manera formal que los pacientes parkinsonianos, según presenten respuesta estable o fluctuante frente a la LD oral, difieren en su susceptibilidad a presentar oscilaciones cognitivas o del humor, estando los pacientes fluctuantes (con deterioro de fin de dosis) particularmente predispuestos a estas oscilaciones.

3. Demuestran que formulaciones de LD oral con diferentes propiedades farmacocinéticas influyen significativamente sobre la susceptibilidad a presentar oscilaciones cognitivas y del humor de los pacientes fluctuantes.

Estos hallazgos tienen, a nuestro entender, importantes implicaciones clínicas y fisiopatológicas. Discutiremos en primer lugar cada uno de los aspectos estudiados en relación con los objetivos propuestos.

6.1. NIVELES PLASMÁTICOS DE LEVODOPA Y EVALUACIÓN MOTORA

Para la comprobación de las hipótesis de este estudio nos planteamos utilizar las dos formulaciones de levodopa disponibles en el mercado cuyas propiedades farmacocinéticas se asocian a una subida relativamente rápida y a una subida más lenta de los niveles plasmáticos de levodopa. Según lo esperado, el Tmax para alcanzar el pico de la concentración plasmática (Cmax) de LD fue significativamente más prolongado en el caso de la LD-R, y la pendiente de la curva fue mayor (es decir, más pronunciada) en el caso de la LD-St. Sin embargo, dado que se consideraron las equivalencias de dosis, no se apreciaron diferencias significativas en la Cmax (Cedarbaum et al, 1989). Las diferencias en la Cmax de LD entre pacientes estables y fluctuantes (la Cmax de los estables fue menor que la de los fluctuantes con ambos tipos de LD), era esperable dada la mayor dosis de ambas LDs administradas a los pacientes fluctuantes, correspondientes al cálculo de dosis para respetar la administración de un porcentaje sobre la dosis total diaria habitual de cada paciente, tal como se explica en el apartado de descripción del tratamiento. Como era previsible, no se encontraron otras diferencias en la farmacocinética de LD entre pacientes estables y fluctuantes (Gancher et al, 1987; Luquin et al, 1989; Contin et al, 1993; Bergemann et al, 1994).

La monitorización de los niveles plasmáticos de LD y del estado motor de los pacientes se efectuó para controlar que los pacientes estaban bajo los niveles adecuados de estimulación dopaminérgica con ambas formulaciones de LD, y que los pacientes fluctuantes presentaban oscilaciones de su rendimiento motor durante la realización de las diferentes pruebas del estudio. Se comprobó, en efecto, que en la muestra total de pacientes había una correlación negativa significativa entre los niveles de LD y la puntuación UPDRS (a más elevados niveles de LD, mejor estado motor, o viceversa). Los resultados obtenidos mediante los gráficos de las curvas de la subescala motora de la UPDRS fueron también consistentes con el efecto clínico de cada formulación de LD: ausencia de cambios significativos del estado motor en los pacientes estables y paso más temprano al

estadio *on* con LD-St que con LD-R y caída más lenta en *off* con LD-R en los pacientes fluctuantes a lo largo del día.

En el diseño del presente trabajo decidimos incluir dos medidas del rendimiento motor: el Test de Tapping, de sencilla ejecución, y la exploración motora de la escala UPDRS. Esto fue debido a que el Test de Tapping no siempre es buen discriminador de los estados *on* y *off* de los pacientes con EP -dando en ocasiones resultados contradictorios (Kulisevsky et al, 1996; Moro et al, 2002; Elsinger et al, 2003)- a pesar de que numerosos trabajos publicados lo utilizan como principal indicador del rendimiento motor, incluidos estudios de monitorización aguda tras una dosis de LD (Nutt et al, 1992; Contin et al, 1994; Maricle et al, 1995ab; Nutt et al, 1997). En concreto, en nuestro grupo de trabajo ya habíamos observado que el rendimiento de este test en los pacientes parkinsonianos fluctuantes no mejoraba significativamente tras la administración de LD (Kulisevsky et al, 1996). Como considerábamos muy relevante tener una medida lo más fiable posible de la correlación entre el estado motor y el estado afectivo y cognitivo de los pacientes, decidimos, a riesgo de aumentar las exigencias del protocolo, incluir la monitorización de la escala UPDRS.

Por otro lado, en refuerzo de la fiabilidad de estos datos, confirmamos nuestra impresión previa (Kulisevsky et al, 1996) sobre la utilidad del Test de Tapping para valorar la efectividad de la respuesta motora tras la administración de LD. En el presente trabajo, y al contrario de lo que ocurre con la subescala motora de la UPDRS, el Test de Tapping (como puede observarse en la Figura 18) no mostró variaciones significativas a lo largo del tiempo en los pacientes fluctuantes. Tampoco pudo establecerse una relación sólida entre el rendimiento en esta prueba con los niveles plasmáticos de cada una de las formulaciones de LD ni con la UPDRS motora. Esta escasa variación del Tapping, sin mejoría con la práctica ni con el paso a situación *on* de los pacientes fluctuantes, sería consecuencia, tal como han sugerido otros autores, de una alteración del aprendizaje procedimental motor en los pacientes con EP (Nutt et al, 2000). La discrepancia entre el estado motor medido con la escala UPDRS y el Test de Tapping podría deberse a que el Tapping únicamente mide la agilidad y velocidad motora de la zona distal de las

extremidades superiores, sin tener en cuenta el resto de zonas corporales afectadas en la EP. Por otra parte, este test puede estar influido por factores técnicos y psicológicos, en el sentido de que el uso del ordenador puede motivar al paciente y hacer más fácil la ejecución de la tarea (Moro et al, 2002).

6.2. COGNICIÓN

En la introducción se comentó la escasez de publicaciones sobre las fluctuaciones cognitivas de la EP diferenciando a los pacientes según su respuesta motora (estables o fluctuantes), y la ausencia de estudios que analicen las fluctuaciones cognitivas en relación con distintas formulaciones de LD con propiedades farmacocinéticas diferentes. Aquí se estudiaron las posibles oscilaciones cognitivas en cuatro situaciones posibles: pacientes estables con LD-St, pacientes estables con LD-R, pacientes fluctuantes con LD-St y pacientes fluctuantes con LD-R, debido a que consideramos que era algo fundamental para comprender la modulación dopaminérgica ejercida por la LD sobre diferentes aspectos cognitivos en pacientes con EP.

Nosotros partimos de la hipótesis de que la LD-R debería estar asociada con cambios cognitivos menos marcados, y en segundo lugar, que estas oscilaciones serían menos evidentes con LD-R en comparación con LD-St, en especial en los pacientes fluctuantes, que presentarían más oscilaciones cognitivas que los pacientes estables.

Nuestros pacientes realizaron cuatro tipos de tests cognitivos frontales, repetidos cada uno de ellos en ocho ocasiones -cuatro veces en cada sesión (evaluación basal, a +1H, a +2.5H y a +5H)-, una de las sesiones tras la administración de LD-St y otra de ellas tras la administración de LD-R. En dos de los tests (WCST y Sternberg) obtuvimos cambios significativos a lo largo de las sesiones en alguna de las variables analizadas. En cambio en los otros dos (Stroop y Torre de Hanoi) no hubo variaciones significativas. En primer lugar se discutirán los tests que presentaron variaciones significativas, y posteriormente los que no presentaron

cambios valorables a lo largo de las sesiones. Por último, se discutirá en su globalidad el efecto de la LD en estos tests. En otro apartado se comentarán las repercusiones clínicas y fisiopatológicas de los resultados obtenidos.

WCST y test de memoria de Sternberg

. En la evaluación del rendimiento del WCST se observó que, tras la administración de LD-R, los pacientes mejoraban más en las categorías (mayor número de categorías conseguidas) y en los errores perseverativos (menor número de errores cometidos) a lo largo de las sesiones en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de LD-St. Además, esta mejoría era más evidente en los pacientes fluctuantes que en los estables. Estos resultados apoyan la idea de un efecto beneficioso de la LD-R en la realización de este test ejecutivo. Probablemente la ausencia de un efecto significativo de la LD-R en las categorías en el grupo total estuviera relacionada con la escasa variabilidad de las mismas en el test (de 0 a 6).

Por otra parte, el número de los errores perseverativos en la muestra total de pacientes fue disminuyendo a lo largo de las sesiones bajo los efectos de ambas LDs, de modo que al final de las mismas (+5H) el número de errores cometidos fue significativamente menor que a -1H, tiempo de lectura de la evaluación basal. Esto sugiere, como se discutirá más adelante, un efecto aprendizaje en la realización del test.

El WCST es sensible al daño cerebral frontal, evidenciado por la dificultad en aparear tarjetas en función de las categorías (Drewe, 1974). Aunque se ha postulado que los errores perseverativos son un indicador no específico de daño cerebral (Robinson et al, 1980), estos errores se han asociado con una disfunción de la corteza frontal, en contraposición con los errores aleatorios, asociados con disfunción estriatal: un modelo computacional demostró que la perseveración de los pacientes demenciados con EP podía ser principalmente debido a una inhibición ineficaz de reglas previamente aprendidas en la corteza frontal, mientras que los

errores aleatorios de estos pacientes son más probablemente debidos a errores no sistemáticos de ‘apareamiento’ en el estriado (Amos, 2000). Nosotros hemos visto que la LD-R contribuye a mejorar en especial las categorías y los errores perseverativos, lo cual se podría interpretar como una mejoría más de tipo ‘frontal’. Por otra parte, la mejoría de los errores a lo largo del tiempo puede ser interpretada como un efecto aprendizaje; de hecho se ha demostrado recientemente que la medicación dopaminérgica refuerza los procesos de aprendizaje (Frank et al, 2004). Por lo tanto, nuestros resultados apoyarían el concepto de que los pacientes con EP ‘aprenden’ mejor con LD-R que con LD-St.

Se sabe que la LD, al menos en fases tempranas de la enfermedad y sobre todo en pacientes *de novo* (Kulisevsky et al, 2000), puede mejorar el rendimiento cognitivo en tareas frontales, como el test de WCST (Bowen et al, 1975). En cambio, la administración aguda de LD en los pacientes estables no produce una mejoría suplementaria a la ya conseguida (Kulisevsky et al, 1996), probablemente porque estos pacientes que todavía capaces de operar sus sinapsis dopaminérgicas de manera más fisiológica respecto a los pacientes *de novo* y a los fluctuantes, ya han ganado lo que podían mejorar en su funcionamiento frontal con el reemplazo dopaminérgico (Kulisevsky, 2000). Sin embargo, en los pacientes fluctuantes se ha observado un empeoramiento en estas tareas (Gotham et al, 1988) que se verifica en coincidencia con el aumento de los niveles plasmáticos de LD (\approx 1hr) (Kulisevsky et al, 1996) probablemente relacionado con una ‘sobredosificación’ de LD, pues el rendimiento se recupera en ejecuciones posteriores (Kulisevsky et al, 1996). Esta sobredosificación vendría condicionada tanto por el estado denervado (con dificultad de almacenar dopamina) como por un estado dopaminérgico hipermetabólico del estriado, que ‘inunda’ agudamente las sinapsis dopaminérgicas, produciendo un efecto perjudicial sobre el rendimiento cognitivo frontal, el cual solo se produce de manera óptima en un estrecho margen, siendo perjudiciales para este rendimiento tanto la escasez como la abundancia dopaminérgica.

Congruente con este planteamiento, en nuestra muestra de pacientes observamos que la LD-St no modificaba el rendimiento en los pacientes estables. Sin embargo,

no apreciamos que tuviera, al menos en el análisis ANOVA, el efecto perjudicial que se observó en pacientes fluctuantes en otros estudios (Gotham et al, 1988; Kulisevsky et al, 1996; Cools et al, 2001; Feigin et al, 2003). Entre otras razones, esto podría explicarse por el mejor rendimiento cognitivo global de nuestros pacientes fluctuantes respecto a los pacientes estables. Sin embargo, sí se apreció que en los pacientes fluctuantes la LD-R se asociaba a un efecto beneficioso en el rendimiento del WCST, lo cual apoya una de nuestras hipótesis. Creemos que existe la suficiente base racional para sugerir que este beneficio, no observado en los pacientes estables por las razones expuestas, se produce en los pacientes fluctuantes precisamente porque la LD-R evita la estimulación excesiva de las sinapsis dopaminérgicas, produciendo en estos pacientes el mismo efecto beneficioso de una repleción ‘controlada’ del déficit dopaminérgico, equivalente al que se observa sobre el rendimiento cognitivo frontal en el paciente *de novo*. Comparativamente, se puede admitir que se produce un efecto beneficioso por el ‘no empeoramiento’, y, de forma equivalente, se puede admitir un efecto perjudicial por la ‘no mejoría’: en nuestra muestra, la LD-St en los pacientes fluctuantes no alcanza a empeorar la cognición, pero no permite -por su efecto más agudo- que se compruebe la mejoría que sería esperable por la repleción de los depósitos de dopamina. El hecho de que esta mejoría no se observara con LD-St y que con LD-R la mejoría no se apreciara en coincidencia con el mayor pico plasmático sino con las ejecuciones posteriores, está también de acuerdo con nuestras observaciones previas (Kulisevsky et al, 1996) sobre un efecto agudo negativo de la LD en los pacientes fluctuantes.

La mejoría en algunos ítems del WCST en los pacientes fluctuantes se observó en paralelo con la mejoría motora, de tal manera que se demostró una correlación negativa entre el estado motor y el rendimiento en este test (menor UPDRS, mejor rendimiento cognitivo). Dado que no se apreció una correlación significativa entre la velocidad de ejecución motora (tiempo de reacción) y el rendimiento cognitivo, la mejoría con las ejecuciones repetidas en los pacientes fluctuantes debiera interpretarse más como un efecto central dopaminérgico que como una simple consecuencia de la mejoría motora. Así, la recuperación de los niveles

dopaminérgicos en los pacientes fluctuantes les permite un cierto nivel de aprendizaje sobre su rendimiento previo que no se verifica con la LD-St.

. En el test de Sternberg, que, como se ha apuntado, evalúa la memoria de trabajo o *working memory*, no hubo modificaciones significativas en la cantidad de respuestas correctas en ninguno de los tres bloques (2, 4 y 6 dígitos). Sí se obtuvieron cambios significativos en el TR del subtest más complejo, el de 6 dígitos. Estos cambios fueron en cierto modo similares a los observados en el WCST, en el sentido de que los pacientes acortaron el TR a lo largo de las sesiones bajo los efectos de LD-R en comparación con LD-St. De manera opuesta, tras la administración de LD-St, como se puede apreciar en la Figura 24, los pacientes en su conjunto prolongaron el TR a lo largo de las sesiones. Sin embargo, no hubo diferencias en este test según la respuesta motora de los pacientes a la LD (estables o fluctuantes).

El rendimiento de los pacientes parkinsonianos en tareas de *working memory*, muestra en general que este aspecto neuropsicológico es sensible a los cambios dopaminérgicos: se ha visto que los déficits de la memoria de trabajo espacial se exacerban con la suspensión de la LD (Owen et al, 1991; Lange et al, 1992); que la medicación dopaminérgica mejora selectivamente el rendimiento en una tarea de *working memory* en pacientes parkinsonianos sin tratamiento previo (Cooper et al, 1992); y, en aparente contradicción con los resultados anteriores (pues estos resultados se obtuvieron en pacientes fluctuantes), se ha observado un deterioro significativo en la velocidad de la memoria (medida con el test de Sternberg) tras una dosis única de LD (Poewe et al, 1991). Sin embargo, en ninguno de estos trabajos se analizó la memoria de trabajo en relación con diferentes formulaciones de LD.

Nosotros hemos hallado un claro efecto diferencial en relación con el tipo de LD, en el sentido de un beneficio con LD-R (acortamiento del TR a lo largo de las sesiones). No obstante, la mejoría del TR con LD-R se produjo tanto en pacientes estables como en fluctuantes. Una posible explicación para este último hallazgo podría encontrarse en una mayor sensibilidad de los tests de *working memory*

frente a la LD, que ya se verificaría en pacientes que todavía no presentan fluctuaciones motoras. Los resultados obtenidos en el test de Sternberg apoyan esta posibilidad, pues la LD-R se asocia con unos cambios cognitivos, si no claramente menos marcados que con LD-St, sí más beneficiosos, debido probablemente al aumento más lento de las concentraciones plasmáticas de LD.

Por otra parte, se podría argumentar que el alargamiento del TR a lo largo del tiempo observado con LD-St en el Sternberg de 6 dígitos se debe a una pérdida progresiva del efecto de la medicación, con lo que se produciría una lentificación no sólo motora sino también mental, que contribuiría a alargar el TR en tareas de alta demanda. Sin embargo, este empeoramiento del TR se produjo tanto en pacientes fluctuantes como en estables; estos últimos no presentaron cambios significativos del estado motor a lo largo de las sesiones, por lo que una mayor lentitud motora no explicaría este alargamiento del TR coincidente con la toma de LD-St. Este efecto de prolongación de la velocidad de procesamiento cognitivo en tareas complejas, no relacionado con el rendimiento motor, se aprecia como efecto cognitivo en otros tests que implican TR complejos (Pullman et al, 1988).

Test de Stroop y Torre de Hanoi

Estos tests no se vieron afectados por las diferentes formulaciones de LD (LD-St ó LD-R) ni tampoco por la condición de los pacientes (estables o fluctuantes).

. El rendimiento del test de Stroop no varió a lo largo de las sesiones, ni en el número de respuestas correctas ni en el TR. Estos resultados coinciden con los obtenidos por nuestro grupo en otro estudio, que tampoco halló efectos significativos tras la toma de LD en el número de respuestas correctas en una versión modificada del test de Stroop (Kulisevsky et al, 1996). Al igual que nosotros, otros autores no han hallado variaciones del TR simple (evaluado con la parte 1 de este test) tras la toma de LD, pero sí que comunicaron en el mismo trabajo una prolongación del tiempo de procesamiento de la información cognitiva en tareas más complejas relacionado con la disminución de los niveles plasmáticos

de LD (Pullman et al, 1988). Malapani et al (1994) tampoco observaron variaciones en el rendimiento del TR complejo no competitivo entre los estados *on* y *off*, pero este TR empeoraba en el estado *off* cuando el test incluía dos tareas cognitivas simultáneas. En contraposición a estos resultados, un trabajo posterior halló que la administración aguda de LD-St aumentaba significativamente el TR simple, y este efecto se atribuyó a los efectos sedativos de la LD y/o a un sobreflujo en las regiones prefrontales (Muller et al, 2001).

. Respecto a la tarea de la Torre de Hanoi, ya se comentó que, además de requerir la resolución de problemas y planificación, también se considera una tarea de aprendizaje procedimental o de ‘aprender haciendo’ (Saint-Cyr et al, 1988), en especial la versión de cuatro discos (Torre 4) (Goldberg et al, 1990), que es la que se administró en este trabajo. Esta versión de la Torre de Hanoi se ha mostrado sensible a las disfunciones de los GB (Saint-Cyr et al, 1988; Vakil et al, 1998). Además de la ausencia de diferencias significativas a pesar de su evidente complejidad -en contraposición a lo que se observó en el WCST-, llama la atención el hecho de que los pacientes no mejoraran su rendimiento basal a pesar de la repetición del test cuatro veces en cada sesión. Se conoce, por otra parte, que los individuos sanos mejoran su rendimiento en la Torre de Hanoi cuando la tarea se realiza en repetidas ocasiones -es decir, existe un efecto aprendizaje- (Ahonniska et al, 2000). En nuestros pacientes, esta falta de aprendizaje en la Torre de Hanoi contrasta claramente con el efecto aprendizaje observado para el total de la muestra en los errores perseverativos en el WCST. La mayoría de estudios sobre los efectos cognitivos de la LD se realizaron sobre tareas de tipo frontal, tales como *working memory* y de cambio de set, como el WCST (Gotham et al, 1988; Downes et al, 1989; Lange et al, 1992; Chong et al, 2000; Skeel et al, 2001), y solo recientemente se ha comenzado a profundizar en los efectos de la LD sobre el aprendizaje (Frank et al, 2004; Shohamy et al, 2005). Tanto el WCST como la Torre de Hanoi se consideran tests de rendimiento frontal, pero estos hallazgos podrían significar que los pacientes con EP, bajo los efectos de la LD aprenden más cuando la tarea requiere de un cambio de set y de la búsqueda de la regla, como es el caso del WCST, y que la LD no mejore en general la capacidad de planificación ni el aprendizaje procedimental, aspectos evaluados en la Torre de Hanoi. Como se

discutirá más adelante, estos efectos diferenciales de la LD según la dependencia neuroanatómica del test, ya fueron observados, en otro contexto, por Cools et al (2001).

6.3. HUMOR Y ANSIEDAD

Se sabe muy poco sobre los efectos agudos de la LD sobre el humor y la ansiedad, y no hay trabajos que estudien los cambios agudos de humor y ansiedad diferenciando a los pacientes con EP según su respuesta motora (estable o fluctuante), ni con formulaciones distintas de LD.

Nosotros hemos estudiado las posibles oscilaciones del humor y de la ansiedad en cuatro situaciones posibles, las mismas que en el estudio cognitivo: pacientes estables con LD-St, pacientes estables con LD-R, pacientes fluctuantes con LD-St y pacientes fluctuantes con LD-R.

Al igual que en el tema de la cognición, en relación con este apartado se ha hipotetizado en primer lugar que la LD-R debería estar asociada con cambios menos marcados del humor y de la ansiedad, y en segundo lugar, que este efecto beneficioso de la LD-R se vería sobre todo en los pacientes fluctuantes, que presentarían más oscilaciones del humor y de la ansiedad que los pacientes estables.

Nuestros pacientes realizaron dos tipos de EAVs (una para la evaluación del humor y otra para la evaluación de la ansiedad), repetidas cada una de ellas en 16 ocasiones -ocho veces en cada sesión (evaluación basal, +0.5H, +1H, +2H, +2.5H, +3.5H, +5H y +6H), una de las sesiones tras la administración de LD-St y otra de ellas tras la administración de LD-R. En primer lugar se discutirá el efecto agudo de la LD en el humor, en segundo lugar el efecto agudo de la LD en la ansiedad y, por último, las relaciones encontradas entre humor y ansiedad. Más adelante se

comentarán las repercusiones clínicas y fisiopatológicas de los resultados obtenidos.

Humor

La evolución temporal del humor en la muestra total de pacientes fue significativamente diferente dependiendo tanto de la respuesta a la LD oral (estable o fluctuante) como del tipo de medicación recibida, LD-St ó LD-R. Se realizó un análisis más detallado para explicar esta significación, el cual mostró que los pacientes estables presentaron pocos cambios en el humor a lo largo del tiempo, y los pacientes fluctuantes presentaron más fluctuaciones anímicas a lo largo del tiempo. Las oscilaciones de los pacientes fluctuantes fueron diferentes dependiendo del tipo de LD: las puntuaciones más elevadas en la EAV de humor se produjeron con LD-St a +2H (Figura 26), pero, al final de las sesiones, estaban más ‘felices’ con LD-R que con LD-St. Estos hallazgos apoyan nuestra segunda hipótesis en relación con un posible efecto ‘protector’ de la LD-R: los pacientes fluctuantes, al sufrir cambios menos drásticos con este tipo de LD, se encuentran más estables en su humor, mientras que con la LD-St acaban al final del día mas ‘quemados’ por las oscilaciones anímicas más marcadas. De acuerdo con esto, el uso de LD-R podría evitar el pico de ‘euforia’ que puede acompañar a la administración de LD en los pacientes fluctuantes.

Una explicación alternativa para las significativas oscilaciones del humor observadas en nuestro estudio podría considerar que la ‘felicidad’ inducida por la LD se relaciona más con el grado de mejoría motora producida por este fármaco -la cual puede asociarse con un aumento inespecífico en el bienestar-, antes que con un efecto en los terminales límbicos de las neuronas dopaminérgicas localizadas en el ATV. Esto explicaría porqué los pacientes estables, que no presentan importantes cambios motores tras la administración aguda de LD, tampoco experimentan el aumento en el bienestar observado en los pacientes fluctuantes. Sin embargo, el contar en el presente diseño con formulaciones de LD con diferentes propiedades farmacocinéticas ha permitido demostrar que los pacientes

fluctuantes no sólo exhiben diferentes curvas del humor en comparación con los pacientes estables, sino que también existen significativas diferencias intra-grupo bajo ambos tipos de LD. Esto ocurrió a pesar de que la magnitud de la mejoría motora y de la correspondiente Cmax fueron similares bajo LD-St y LD-R. Así, los cambios significativos del humor que se observaron en los pacientes fluctuantes no se explicarían únicamente por la variación en los síntomas motores. Al contrario, parece ser más consistente con una interacción entre un efecto primario del fármaco (Maricle et al, 1995b) y con los cambios centrales que subyacen en la condición de fluctuante.

La falta de correlación entre los cambios del humor y los cambios motores, en general y en particular en el grupo de pacientes fluctuantes que es donde se produjeron las oscilaciones del humor más significativas, indica una vez más que el estado anímico no tiene una relación simple con el estado motor. Ya se apuntó en los resultados que el análisis del punto de lectura de +2.5 H, que es cuando los pacientes fluctuantes presentaron su mayor elevación del humor con LD-St no se halló correlación entre la situación motora y la puntuación del humor.

Ansiedad

La monitorización de los niveles de ansiedad mediante la EAV en nuestros pacientes puso de manifiesto oscilaciones significativas de los niveles de ansiedad. Este hallazgo se corresponde con la mayoría de los estudios publicados en los que se destaca que la ansiedad es una fluctuación no motora muy frecuente en los pacientes con EP, pudiendo ser la de mayor prevalencia (Racette et al, 2002; Witjas et al, 2002; Richard et al, 2004; Stacy et al, 2005). Sin embargo, en ninguno de estos trabajos se estudiaron de modo sistemático los niveles de ansiedad basal y las posibles fluctuaciones de la misma tras la administración oral aguda de LD.

Con una metodología diferente a la nuestra, el trabajo de Maricle et al. (1995b), que estudió la ansiedad en ocho pacientes fluctuantes en relación con diferentes dosis de LD intravenosa, observó una tendencia a la reducción de la ansiedad

relacionada con las dosis de LD. Esta reducción de la ansiedad se produjo con una latencia de aproximadamente una hora respecto al máximo pico de los niveles de LD plasmática. Nosotros hemos replicado y extendido esta observación tras monitorizar la ansiedad y los niveles plasmáticos de LD tras la administración de dos formulaciones diferentes de LD oral, en dos grupos de pacientes, estables y fluctuantes. Ciertamente, observamos un efecto ansiolítico de la LD, el cual fue más manifiesto en los pacientes fluctuantes, y más potente con la LD-St. Sin embargo, el análisis del comportamiento en el tiempo de ambas LDs en los pacientes fluctuantes muestra notables diferencias que pueden tener relevancia clínica. Por un lado, la LD-St se asocia a una rápida disminución de los niveles de ansiedad (+1H) con relación a la LD-R (+2H) pero, mientras que la LD-St pierde su más notable efecto ansiolítico a la mitad de la curva (a partir de +2.5H), la LD-R continúa ejerciendo su efecto ansiolítico hasta el final del período de observación (+6H) (Figura 29).

La notable disminución de la ansiedad que se observa en los pacientes fluctuantes sugiere que el desarrollo de la condición de fluctuante conlleva la aparición de una mayor sensibilidad a la acción central de la LD, en este caso a los efectos ‘ansiolíticos’. Esta situación de mayor efecto ansiolítico de la LD-St en los fluctuantes puede asemejarse clínica y patofisiológicamente a la situación de disminución del ansia o *craving* que se produce en los sujetos que ya han desarrollado adicción a la cocaína -de hecho, la LD se ha usado como sustituto para reducir el ansia producida por la abstinencia de esta droga (Wolfsohn and Angrsit, 1990; Snoptaw et al, 2005)-. En los pacientes estables, esta condición todavía no se habría desarrollado, y por lo tanto, este grupo de pacientes se muestra menos sensible a los efectos ‘ansiolíticos’ de la LD.

Un razonamiento semejante al anterior puede aplicarse a los efectos sobre la ansiedad de las dos formulaciones de LD. Tal como hemos comentado, en los pacientes fluctuantes, la LD de inicio de acción más rápida (LD-St) se asoció a una rápida disminución de la ansiedad que alcanza su punto más bajo a +2.5H, punto a partir del cual, se invierte la tendencia apreciándose un incremento progresivo de los niveles de ansiedad. Este incremento de la ansiedad en los pacientes

fluctuantes llega a su máximo al final de la sesión experimental (+6H), contrastando con el efecto continuamente ansiolítico de la LD-R que persiste en los mismos pacientes hasta el final de la sesión. De alguna manera, el efecto diferencial sobre la ansiedad de la LD-St frente a la LD-R se presta a comparación con lo que se ha observado en los ‘abusadores’ de LD con la apomorfina, la cual puede agravar la disregulación hedonística homeostática, al ser un medio más eficaz de estimular los sistemas centrales dopaminérgicos. Su rápido inicio de acción y rápido pico de concentraciones plasmáticas, que se alcanza en minutos, ocasiona un ‘impacto’ instantáneo. Ocurre un fenómeno similar con el *crack*, la base libre de la cocaína, la cual, cuando se fuma, produce un rápido o instantáneo ‘impacto’, lo que la transforma en una sustancia más adictiva, y por tanto más ansiolítica respecto a la cocaína inhalada, que tiene un inicio de acción más gradual (Strang and Edwards, 1989).

La diferencia de perfil cinético entre ambas LDs puede compararse a lo que ya se ha observado entre la LD-St y la apomorfina, cuyo inicio de acción es más rápido, en pacientes con EP llamados ‘abusadores de LD’. En efecto, la apomorfina podría agravar el síndrome de ‘disregulación hedonística homeostática’ al ser un medio más eficaz (más rápido) de estimular los sistemas centrales dopaminérgicos. Su rápido pico de concentración plasmática que se asocia a un rápido inicio de acción (en minutos), ocasiona un ‘impacto’ instantáneo, lo cual hace que los pacientes que usan ambos fármacos probablemente tiendan a abusar más de la apomorfina que de la propia LD. Del mismo modo, llama la atención que las formulaciones de LD de acción rápida parecen ser objeto de mayor abuso que las preparaciones de liberación más lenta, ya que no hemos encontrado ningún artículo en la literatura que refiera abuso de LD con LD-R.

Relación entre humor, ansiedad y estado motor

La ansiedad coexiste con frecuencia en los pacientes con depresión, pero la relación jerárquica entre los trastornos depresivos y ansiosos es motivo de controversia (Zimmerman and Chelminski, 2003), tanto en los síndromes depresivos

primarios (Frances et al, 1992) como en la depresión asociada a la EP. A pesar de que se considera que las fluctuaciones del humor y de la ansiedad -especialmente estas últimas- son muy frecuentes en la EP, no queda clara la distinción entre ambos fenómenos. Existen algunos estudios que hallaron una cercana relación entre el humor, la ansiedad y el estado motor (Menza et al, 1990, 1993b; Henderson et al, 1992, Siemers et al, 1993), aunque otros autores no encontraron esta relación (Nissenbaum et al, 1987; Stein et al, 1990; Lauterbach and Duvoisin, 1991; Richard et al, 2004)). Para los pacientes con EP, la distinción entre fluctuaciones de la ansiedad y del humor puede tener implicaciones que van más allá de las meramente académicas.

Nuestro estudio es el primero del que tengamos noticia que ha intentado estudiar por separado ambos fenómenos, monitorizando la ansiedad y el humor en relación con diferentes niveles plasmáticos de LD tras una dosis aguda de LD oral.

En el único trabajo con el que podemos establecer una cierta comparación (Maricle et al, 1995b), se estudiaron las curvas del humor, ansiedad y estado motor tras administración de dos dosis diferentes de LD endovenosa. Estos autores hallaron que, aunque la reducción de la ansiedad fue cuantitativamente bastante similar a la elevación del humor (si bien no se establecieron correlaciones específicas entre una y otra variable), con la dosis más alta de LD endovenosa se halló un desfase entre la reducción de la ansiedad y la elevación del humor, mostrándose el pico de menor ansiedad más tardío ($\approx \frac{1}{2}$ hora) que el pico de mayor humor. Tampoco hallaron una correspondencia precisa entre el humor, la ansiedad y el estado motor, por lo que sugirieron que las fluctuaciones del humor pueden ocurrir independientemente de las fluctuaciones motoras. Una situación muy semejante puede observarse en la evolución temporal de nuestros pacientes fluctuantes tras la administración de LD-St: el mayor aumento del humor se observa a +2H, mientras la mayor reducción de la ansiedad se produce a +2.5H. En la curva de la UPDRS correspondiente a la sesión del estudio humor-ansiedad, se aprecia que el punto de mayor mejoría motora se sitúa también a +2.5H. Por lo tanto, podemos sugerir que existe una separación temporal -y posiblemente también una relación diferente con los circuitos subyacentes- entre ansiedad y humor. Richard et al.

(2004), en un estudio prospectivo (no agudo) de las fluctuaciones de humor y ansiedad, sugirieron igualmente que el humor y la ansiedad no siempre fluctúan juntas.

Por otro lado, es interesante observar que, aunque puedan ser fenómenos que obedezcan a circuitos separados y así se manifiesten clínicamente en muchos pacientes en quienes las fluctuaciones de la ansiedad aparecen antes y separadamente de las fluctuaciones motoras (Stacy, 2005), existe en nuestro trabajo un cierto solapamiento temporal -lo que puede indicar una probable asociación- entre la mejoría motora y la disminución de la ansiedad.

Este efecto podría ser más evidente en el caso de la LD-R, aunque no podemos establecer comparaciones con la literatura. La reducción más mantenida de la ansiedad en los pacientes fluctuantes con esta formulación asociada a una mejoría más sostenida en el tiempo de la UPDRS en estos pacientes, sin el rebote que produjo la LD-St, podría dar más apoyo a la asociación entre estado motor y ansiedad, considerando al empeoramiento motor como un factor de estrés por sí mismo.

La fuerte correlación negativa entre humor y ansiedad (humor alto-ansiedad baja; humor bajo-ansiedad alta) tras la administración de una dosis de LD en nuestros pacientes, podría sugerir una aproximación más dimensional que categórica de ambos fenómenos, lo cual justificaría que no se realizara una discusión específica sobre la ansiedad. Sin embargo, y a pesar de estas similitudes, hay también notables diferencias tanto en la evolución temporal de las curvas tras LD-St, con un retraso en el pico de reducción de la ansiedad comparado con el pico de elevación del humor, y en su relación con el estado motor, presentando la ansiedad -y no el humor- una fuerte correlación con la subescala motora de la UPDRS. Este patrón, que, como ya se ha apuntado, fue también observado usando LD endovenosa (Maricle et al, 1995b), sugiere más que la respuesta a la LD del humor y de la ansiedad en los pacientes con EP, aunque estén relacionados entre sí, deberían conceptualizarse como fenómenos separados.

En términos neurobiológicos, los efectos anti-ansiedad y promotores del humor de la LD, más evidentes en los pacientes fluctuantes con LD-St, podrían corresponder a acciones disociadas de la dopamina (Cabib and Puglissi-Allegra, 1996) sobre diferentes áreas de los circuitos emocionales, todos ellos ricos en receptores dopaminérgicos (Groenewegen and Uylings, 2000; Cardinal *et al.*, 2002). Estudios *post-mortem* en pacientes con EP han hallado CL y una reducción del volumen en estructuras clave para la medición de los procesos del miedo y de la ansiedad en humanos (LeDoux, 2000), fuertemente interconectadas (Nauta, 1986) como la amígdala (Harding *et al.*, 2002) y el LC (Paulus and Jellinger, 1991; Zweig *et al.*, 1993; Braak, 2005), desde el que la amígdala recibe inervación noradrenérgica y dopaminérgica (Fallon *et al.*, 1978; Fudge and Emiliano, 2003), las cuales se hallan reducidas en la EP (Moore, 2003). Del mismo modo, estudios *in vivo* en pacientes con EP han demostrado una respuesta anormal de la amígdala a los estímulos emocionales, la cual fue parcialmente restablecida con la repleción de dopamina (Tessitore *et al.*, 2002). También en pacientes con EP se han encontrado anomalías funcionales de la amígdala (Remy *et al.*, 2005) y del LC (Takahashi *et al.*, 2005) que correlacionan negativamente con las puntuaciones de ansiedad. Así, además de los cambios producidos por plasticidad neuronal secundarios al reemplazo crónico dopaminérgico, posiblemente la pérdida adicional de noradrenalina y de dopamina en la amígdala y LC en la EP avanzada también tienen un papel en hacer a los pacientes fluctuantes más susceptibles a los cambios agudos de los niveles sinápticos de dopamina. Los estudios de neuroimagen deberían examinar cómo la evolución temporal de las curvas de ansiedad y humor, relativamente disociadas tras la administración de una dosis única de LD en los pacientes fluctuantes, correlacionan con cambios en la actividad de los diferentes componentes de los circuitos emocionales.

Sin embargo, más allá de un efecto específico de la dopamina formada de la LD sobre los circuitos catecolaminérgicos (Graybiel, 1999; Sullivan *et al.*, 1999), es concebible que el propio deterioro motor recurrente de los pacientes fluctuantes con EP actúe por él mismo como un factor estresante (Abercrombie *et al.*, 1989), explicando así la estrecha relación entre ansiedad y estado motor, no encontrada en el caso de la evolución temporal del humor. De este modo, la mejoría motora

que se produce en un estado de repleción dopaminérgica puede estar también asociada con un aumento inespecífico del bienestar, además del efecto en los terminales límbicos de las neuronas dopaminérgicas. Esto explicaría porqué los pacientes estables, que no presentan cambios motores importantes tras una dosis aguda de LD, no experimentarían los significativos cambios afectivos que experimentan los pacientes fluctuantes. Si bien esta interpretación podría ser parcialmente adecuada para la ansiedad, la ausencia de cambios significativos en el humor en los pacientes fluctuantes bajo LD-R a pesar de alcanzar una mejoría motora similar con ambas preparaciones de LD, hace esta explicación poco probable para el humor, el cual aparece tanto en nuestro estudio como en el de Maricle et al (1995b), parcialmente dissociado de la mejoría motora.

6.4. RELACIÓN ENTRE HUMOR Y COGNICIÓN

Aunque en la literatura pueden encontrarse datos sobre la influencia negativa de la depresión sobre el rendimiento cognitivo, en este trabajo, con un diseño agudo y una muestra de pacientes seleccionados por la ausencia de depresión manifiesta, no hallamos una correlación claramente consistente entre las oscilaciones del humor y el rendimiento cognitivo frontal.

En primer lugar, no parece que el humor influyera en el rendimiento del WCST en los pacientes fluctuantes, teniendo en cuenta que este grupo de pacientes fue claramente el que más oscilaciones anímicas presentó a lo largo de las sesiones.

Por otra parte, en el humor, las diferencias fueron evidentes entre pacientes estables y fluctuantes, y en la cognición las diferencias más obvias fueron entre las dos formulaciones de LD. Es decir, ante la administración aguda de LD, el humor parece ser más sensible al grado de denervación dopaminérgica que el rendimiento frontal.

Son conocidas las oscilaciones cognitivas de los pacientes fluctuantes, relacionadas con cambios agudos de los niveles de LD (Brown et al, 1984; Girotti et al, 1986;

Gotham et al, 1988; Kulisevsky et al, 1996). Los cambios cognitivos en nuestros pacientes no alcanzaron significación, mientras que las oscilaciones anímicas fueron evidentes. Esto podría implicar que en los pacientes fluctuantes los cambios del humor aparecen más precozmente que las oscilaciones cognitivas. Así, podría ser posible que en una muestra más grande de pacientes se hubiera alcanzado significación estadística también para la cognición.

Humor y aprendizaje

Se sabe que los pacientes con EP rinden por debajo de los controles en tareas que requieren aprendizaje con el método de ensayo y error. En la introducción ya se comentó que, mediante el empleo de dos tareas de aprendizaje procedimental, Frank et al (2004) mostraron que los pacientes con EP en situación *off* medicación rendían mejor en el aprendizaje que implica evitar elecciones que llevan a resultados negativos que en el aprendizaje de los resultados positivos. En cambio, la LD revertía esta tendencia, volviendo a los pacientes más sensibles a los resultados positivos que a los negativos. Este patrón se predijo a partir del modelo computacional de funcionamiento de las interacciones cognitivas dopaminérgicas en los ganglios basales, el cual prevé vías separadas para las respuestas "Go" y "NoGo" que son moduladas de una manera diferencial por el refuerzo positivo y el refuerzo negativo. En efecto, las respuestas "Go" parten de la desinhibición del tálamo vía GPi, y por tanto facilitan la ejecución de la acción representada en la corteza, mientras que las "NoGo" tienen un efecto opuesto por incrementar la inhibición del tálamo, la cual suprime las acciones y por tanto evita su ejecución. La dopamina que llega al estriado dorsal desde la SNc causa excitación de las células "Go" a través de los receptores D1, e inhibición de las células "NoGo" a través de los receptores D2. De forma coincidente, en nuestro trabajo, cuando exploramos mediante correlaciones punto por punto las variables del WCST con la curva de humor, hallamos que, en la muestra total de pacientes, la LD-R mostraba a +2.5H, en coincidencia con su T_{max}, una correlación significativa ($r = 0.57$; $p = 0.05$) positiva entre mayor humor y más errores perseverativos. Esta correlación aumentó a +5H ($r = 0.70$; $p = 0.01$). De lo cual se desprende, que los pacientes, a pesar de aprender globalmente durante el desarrollo de las distintas ejecuciones

del WCST, continúan perseverando en los mismos errores (sin *feed-back* negativo), sino que aparentemente, ‘no les importa’ cometer más errores.

6.5. HMPAO-SPECT Y RENDIMIENTO COGNITIVO FRONTAL

El análisis global de la captación HMPAO-SPECT en las regiones corticales frontales no mostró diferencias significativas entre grupos (estables y fluctuantes) ni entre los tipos de LD (LD-St y LD-R). Sin embargo, cuando se analizó el porcentaje de activación (aumento proporcional del FSCr), comparando captación con estímulo neutro versus captación con tarea de activación, la diferencia resultó significativa. Al analizar a qué se debían estas diferencias se comprobó que, mientras no había diferencias entre pacientes estables y fluctuantes tras la administración de LD-St, se producían diferencias significativas entre estos grupos tras la administración de LD-R, siendo precisamente los pacientes fluctuantes quienes ganaban un mayor porcentaje de activación frontal.

En nuestra opinión esto se puede interpretar considerando que los pacientes estables ya han llegado a su techo de activación cuando se les administra LD, cualquiera que sea su formulación. En cambio, en los pacientes fluctuantes, la administración de LD-R, cuya característica diferencial es una subida menos abrupta de niveles plasmáticos, permite todavía que estos pacientes puedan activar todavía más las zonas frontales relacionadas con tareas cognitivas ejecutivas. Es decir, se confirmaría, al menos parcialmente, la cuarta hipótesis: los cambios en el FSCr cuando se realiza la activación frontal serían más evidentes en pacientes fluctuantes.

Aunque el pico de LD-R (+2.5 H) no coincidió con este aumento del cambio, puesto que la inyección del trazador HMPAO se realizó a +1H de la administración de la LD (LD-St ó LD-R, ya que el estudio, al ser ciego, no permitía conocer que tipo de LD se le administraba al paciente en cada sesión), esta significación no se dio en los pacientes estables con ninguno de los dos tipos de LD.

Es de destacar que los cambios observados en los pacientes fluctuantes con LD-R coinciden con un mejor rendimiento de estos pacientes en el WCST, con menores errores no perseverativos cuando recibían LD-R. En el mismo sentido pueden interpretarse los hallazgos de que los pacientes fluctuantes presentaban a lo largo de la sesión un mejor rendimiento en el WCST que los pacientes estables, sólo tras la administración de LD-R. Este efecto beneficioso con LD-R pudiera estar en relación con el mayor porcentaje de activación frontal tras la administración de esta formulación de LD.

Destacamos que en nuestro estudio de SPECT cerebral con activación mediante el WCST las mayores variaciones se observaron en la zona DLPF, la cual está considerada como un área crítica de la acción dopaminérgica sobre las funciones cognitivas de alta demanda, como la flexibilidad o cambio de set, planificación y *working memory*, o memoria de trabajo (Cools et al, 2002).

6.6. PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Antes de discutir las implicaciones clínicas y patofisiológicas de nuestros resultados, se considerarán los puntos fuertes y las limitaciones del diseño.

Puntos fuertes

Este estudio tiene varias ventajas en comparación con estudio previos. En primer lugar, se midieron las respuestas motoras y del humor antes y después de la administración de LD en dos grupos de pacientes claramente definidos por su condición de estables o fluctuantes. Así, este estudio no comparte las limitaciones de trabajos previos, que solo examinan a pacientes con fluctuaciones motoras obvias (Maricle et al, 1995ab), o que asumen que la suspensión del tratamiento dopaminérgico durante 12 horas (*off* práctico) para hacer comparables a pacientes que en realidad presentan una respuesta heterogénea a la LD oral (Nutt, 2000). En

segundo lugar, se recogieron datos de múltiples tiempos de lectura y se examinaron a lo largo del tiempo el efecto de dos tipos diferentes de LD midiendo las respuestas cognitivas, afectivos y motoras en los pacientes con EP a medida que las iban experimentando. Es decir, nuestro estudio no comparte las limitaciones de aquellos basados en datos de cuestionarios *post-hoc* que dependen sobre todo de la memoria del sujeto y de experiencias afectivas pasadas (Stacy et al, 2005). En tercer lugar, no existen publicaciones previas que aborden las habituales condiciones clínicas usando LD oral en un diseño doble ciego. Por último, otro punto fuerte del presente trabajo es la exclusión de pacientes con antecedentes de una oscilación afectiva evidente en relación con la LD o con trastornos clínicamente significativos del humor o de la ansiedad, lo cual no impidió observar fluctuaciones significativas del humor.

Limitaciones

Los valores basales de cada test no siempre fueron comparables, pero este hecho no fue considerado como relevante en el análisis de la evolución temporal, pues el objetivo principal del trabajo fue analizar los cambios de las variables a lo largo de cada sesión experimental.

Las evaluaciones cognitivas y las del humor se realizaron en diferentes sesiones. Esto se debió a cuestiones prácticas (imposibilidad para realizar todas las evaluaciones requeridas en cada tiempo de lectura en el mismo día). Por este motivo, las correlaciones realizadas entre las variables cognitivas y las puntuaciones del humor a lo largo de las sesiones, aunque realizadas en los mismos pacientes y con las mismas dosis de LD-St ó LD-R, no pueden considerarse tan fiables como si el estudio de correlación hubiera sido realizado en las mismas condiciones experimentales. Sin embargo, las correlaciones de las variables cognitivas y del humor con el resto de variables (UPDRS, Tapping, niveles plasmáticos de LD) sí que fueron realizadas en exactamente las mismas condiciones experimentales.

Aunque el humor si fue más sensible en los fluctuantes, no logramos ver claras diferencias en el rendimiento frontal.

La ausencia de grupo placebo podría ser considerada como una limitación en este trabajo. Sin embargo, la administración de un placebo no se habría asociado a la impactante mejoría motora asociada a la LD, lo que hubiera descubierto el ciego tanto por parte del investigador como de los pacientes, en especial en el caso de los pacientes fluctuantes. Más aún, al ser el objetivo principal del estudio la comparación de las dos formulaciones de LD, la introducción de un grupo placebo en el diseño no se consideró relevante.

Los pacientes estables y fluctuantes presentaban diferentes años de evolución de la enfermedad: la duración de la EP era significativamente menor en los pacientes estables (4.9 ± 2.4 años) que en los fluctuantes (9.8 ± 4.1 años). Además, la dosis diaria de LD era significativamente mayor en los pacientes fluctuantes (883.3 ± 278.7 mg) que en los pacientes estables (410.7 ± 144.2 mg). Por este motivo, no se puede inferir con total seguridad que las diferencias obtenidas al comparar ambos grupos de pacientes se deban a la diferente condición de los pacientes (estables o fluctuantes) o al avance en sí de la EP, independientemente de la condición de estables o fluctuantes. De hecho, estas diferencias pueden ser consideradas inherentes al diseño del estudio, pues tanto el tiempo de evolución de la EP como la duración y cantidad de tratamiento con LD se han asociado consistentemente con el riesgo de aparición del fenómeno de deterioro de fin de dosis (Horstink et al, 1990; Caraceni et al, 1991; Wu et al, 1993; Denny and Behari, 1999; Widnell, 2005), de lo cual se deduce la gran dificultad que supone encontrar para una muestra clínica pacientes estables y fluctuantes con los mismos años de evolución de la enfermedad.

En relación con el estudio HMPAO-SPECT, no se realizó un estudio 'basal' (pre-LD) para examinar si existían diferencias entre los pacientes estables y fluctuantes. Sin embargo, nuestro objetivo principal fue estudiar los diferentes patrones de activación con LD entre pacientes estables y fluctuantes en función de los diferentes tipos de LD.

6.7. IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS

Fluctuaciones no motoras. Relación entre las fluctuaciones cognitivas y del humor

Este estudio ha demostrado de modo consistente que los pacientes con EP presentan oscilaciones cognitivas y del humor, ('fluctuaciones no motoras') cuya fisiopatología puede ser diferente de la de las fluctuaciones motoras.

La incidencia de las fluctuaciones no motoras en la EP es variable: Hillen and Sage (1996) hallaron que solo el 17% de los pacientes con fluctuaciones no motoras presentaban a la vez fluctuaciones motoras, y más recientemente se ha reportado en estudios retrospectivos que todos los pacientes que presentan fluctuaciones motoras en respuesta al tratamiento con LD experimentaban simultáneamente fluctuaciones no motoras (Witjas et al, 2002).

Hay pocos estudios que relacionen de modo estricto las fluctuaciones motoras y no motoras (humor y cognición), con monitorización de las oscilaciones punto a punto de los diferentes síntomas en relación con la administración aguda de LD. Sólo se han estudiado ambos aspectos, humor (Maricle et al, 1995) y cognición (Kulisevsky et al, 1996) por separado. Nosotros analizamos las posibles relaciones entre dos tipos de fluctuaciones no motoras (cognitivas y afectivas) con la administración aguda de LD. El mecanismo de las fluctuaciones no motoras ha sido muy poco estudiado.

Un punto importante sería identificar la patofisiología (o las patofisiologías) específicas subyacentes a las oscilaciones de los síntomas cognitivos y afectivos de la EP, y así facilitar nuevos y racionales tratamientos para estas alteraciones. Como se ha dicho en la introducción, los modelos de los circuitos cortico-subcorticales diferencian claramente circuitos motores y no motores, por lo que sería lógico pensar que las fluctuaciones motoras y no motoras presenta mecanismos fisiopatológicos diferentes. Por otra parte, en los pacientes fluctuantes, la mayoría

de los síntomas y signos que mejoran en on y empeoran en off (fundamentalmente temblor, hipocinesia y rigidez) lo hacen en relación con los fármacos dopaminérgicos, y, aunque la fisiopatología del fenómeno de deterioro de fin de dosis no es del todo conocida, se sabe que se debe fundamentalmente a mecanismos dopaminérgicos, probablemente por una alteración en el almacenamiento de la dopamina estriatal debido a la degeneración progresiva de los terminales dopaminérgicos estriatales (Sage and Mark, 1994), asociado a cambios postsinápticos. Las alteraciones cognitivas y anímicas que se producen en la EP se han relacionado no sólo con mecanismos dopaminérgicos, sino otros sistemas de neurotransmisores, en especial con los sistemas noradrenérgicos, serotoninérgicos y acetilcolinérgicos.

En particular, los estudios de neuroimagen funcional deberían clarificar más adelante en qué medida las diferentes respuestas (fluctuaciones motoras, cognitivas y del humor) relacionadas con los circuitos segregados ganglios basales-talamocorticales son la consecuencia de un mecanismo patogénico común.

Cognición

Disociación del efecto de la LD en los diferentes tests cognitivos

En nuestros resultados llama la atención que se apreciaron diferencias significativas en dos de los tests cognitivos -WCST y subtest de 6 dígitos de Sternberg-, mientras que en los otros dos -test de Stroop y Torre de Hanoi-, no se observaron cambios. Existe abundante literatura, enumerada en la introducción, que demuestra que el rendimiento cognitivo de los pacientes con EP en todos estos tests se encuentra alterado. Sin embargo, la respuesta diferencial frente a la LD se conoce de manera menos completa. Es interesante apreciar que, en un mismo paciente, pueden producirse diferentes efectos de la LD según la demanda de la tarea y el circuito neuroanatómico del cual depende el test.

Trabajos previos en animales de experimentación, en controles sanos y en sujetos afectados de EP, han puesto de manifiesto que el rendimiento cognitivo puede mejorar en algunas funciones, mientras que en otras puede empeorar dentro del mismo grupo de sujetos y bajo los efectos del mismo fármaco. Tal como se apuntó en la introducción, la disociación del efecto de la LD en los diferentes tests cognitivos se ha intentado explicar de varias maneras, a nuestro entender, no necesariamente excluyentes:

- (a) *El efecto de la LD en la cognición depende del nivel basal de dopamina en los circuitos cortico-estriatales subyacentes.* Los tests que requieren un cambio entre dos tareas, que implican el circuito prefronto-caudado (o DLPF), profundamente deplecionado en la EP, mejoran con LD, mientras que el aprendizaje de inversión probabilística, relacionado con el circuito corteza orbitofrontal-estriado ventral, relativamente preservado de la pérdida de dopamina, empeora con LD (Cools et al, 2001).
- (b) *El efecto de la LD en la cognición depende de los requerimientos funcionales de la tarea que se explora.* El rendimiento de las tareas que requieren memoria de trabajo (como el Test de Sternberg) requieren de estabilidad cognitiva, en oposición a las tareas de cambio de set (como el WCST), que requieren de flexibilidad o plasticidad cognitiva (Cools, 2005). Aunque se ha postulado que las tareas que requieren de estabilidad cognitiva dependen de la corteza prefrontal (Sawaguchi et al, 1990; Sawaguchi and Goldman-Rakic, 1991; Sawaguchi and Goldman-Rakic, 1994; Williams and Goldman-Rakic, 1995; Durstewitz et al, 2000; Cohen et al, 2002, Dreher et al, 2002), y las tareas que requieren de flexibilidad cognitiva subyacen sobre todo en el estriado (Cohen et al, 2002), recientemente se ha sugerido que, en general, se debe tener una visión más dinámica y flexible del sustrato neural de los procesos ejecutivos, en especial en lo relativo a su histórica relación con la corteza frontal (Andres, 2003). De hecho, los orígenes anatómicos exactos de los déficits observados en la EP durante la realización de tareas de memoria de trabajo y del WCST no quedan claros: la RM funcional reveló hipoactividad en los circuitos fronto-estriatales durante la realización de una tarea de *working memory* en pacientes con EP precoz y deterioro cognitivo

en comparación con pacientes sin deterioro (Lewis et al, 2003b), y durante la realización del WCST en pacientes con EP y controles apareados (Monchi et al, 2004), lo cual sugiere que tanto la depleción estriatal como prefrontal de dopamina interviene en los trastornos cognitivos de la EP.

- (c) *La LD actúa de manera diferente dependiendo de la diferente complejidad o demanda cognitiva y atencional de los diferentes tests empleados -Stroop vs. WCST (Kulisevsky et al, 1996)-. Creemos que es interesante en este punto distinguir entre los tests frontales utilizados en nuestro trabajo, incluidos en el diseño por haberse señalado que su ejecución depende de zonas distintas de los circuitos frontales que pueden afectarse de una manera diferente con la LD (Cools et al, 2001). Así, por ejemplo, al igual que en trabajos precedentes con LD administrada de modo crónico (Rektorova et al, 2005) o agudo (Kulisevsky et al, 1996), no observamos cambios significativos en el rendimiento del test de Stroop, que mide en especial atención selectiva y resistencia a la interferencia. Esto puede deberse tanto a que su ejecución depende de circuitos menos sensibles a la estimulación dopaminérgica, como el circuito cingulado anterior (Pardo et al, 1990; Bench et al, 1993a; Carter et al, 1995; Peterson et al, 1999; Leung et al, 2000; Yücel et al, 2002; Schroeder et al, 2002; Bruck et al, 2005; Critchley et al, 2005), o, más probablemente, a las menores demandas cognitivas de este test en relación con el WCST (Kulisevsky, 2000; Cools et al, 2001). Brown y Marsden (1991) demostraron que la administración estándar del test de Stroop (por ejemplo, leer el color de las palabras inhibiendo la lectura, tal como se hizo en el presente trabajo, en la parte 2 del test de Stroop) tiene un relativamente bajo requerimiento cognitivo, pues la presencia de elementos distractores (las palabras) no aumenta excesivamente la dificultad de la tarea en los pacientes con EP. En este sentido, también son ilustrativos nuestros resultados respecto al Test de memoria de trabajo de Sternberg, cuyo correlato anatómico fundamental parece ser la corteza prefrontal (Sawaguchi et al, 1990; Sawaguchi and Goldman-Rakic, 1991; Sawaguchi and Goldman-Rakic, 1994; Williams and Goldman-Rakic, 1995; Durstewitz et al, 2000; Cohen et al, 2002, Dreher et al, 2002). En la ejecución de este mismo test, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los tiempos*

de reacción del subtest de 6 dígitos, mientras que los subtests de 2 y 4 dígitos no se alteraron en relación con la administración de LD, sugiriendo un efecto de gradiente de complejidad.

- (d) *El rendimiento cognitivo depende del tipo de respuesta motora -inicial, estable o fluctuante- a la LD oral de los pacientes (Kulisevsky et al, 1996).* En la presente muestra de pacientes fluctuantes no se observó un claro y significativo efecto de empeoramiento en las tareas ejecutivas como ha podido observarse en otros casos (Gotham et al, 1988; Poewe et al, 1991), lo cual ha supuesto una dificultad para la comprobación de nuestra hipótesis de que la formulación retardada de levodopa tendría menores efectos perjudiciales sobre el rendimiento ejecutivo que la formulación estándar. A pesar de esto, observamos que la formulación retardada se asociaba a un efecto beneficioso en el rendimiento de los pacientes fluctuantes en el WCST.
- (e) Una de las hipótesis del presente trabajo es el rendimiento en *las tareas cognitivas pueden también depender de la rapidez de la subida de la LD en plasma.* En la EP hay una mayor depleción dopaminérgica en el putamen motor que en el caudado, en el estriado ventral o en la corteza prefrontal (Kish et al, 1988). La teoría de la ‘sobredosificación’ por LD (o ‘sobredosificación’ dopaminérgica) en los pacientes con EP se expuso por primera vez por Gotham et al (1986a, 1988), refiriéndose a que la dosis de LD necesaria para remediar la falta de dopamina en áreas severamente deplecionadas, como el putamen, podía ‘sobredosificar’ áreas dopaminérgicas relativamente intactas, en este caso la corteza prefrontal y el núcleo caudado, explicando así el efecto negativo de la LD sobre determinadas tareas cognitivas. Estos datos se completaron con estudios en animales de experimentación, en los que la infusión de dopamina en la corteza prefrontal de monos o ratas empeoraba el rendimiento en la *working memory* (Williams and Goldman-Rakic, 1995), y la misma idea fue apoyada y extendida posteriormente por otros autores (Poewe et al, 1991; Kulisevsky et al, 1996; Swainson et al, 2000; Kulisevsky, 2000, Cools et al, 2001; Cools et al, 2003; Frank et al, 2004; Frank, 2005), explicando de este modo los aparentemente contradictorios efectos de la medicación dopaminérgica en

los pacientes con EP. Además, es consistente con la alteración del rendimiento cognitivo (en concreto de las funciones ejecutivas) descrita en forma de curva dosis-respuesta en U invertida (Figura 8), la cual representa que se precisa un óptimo nivel de dopamina para un correcto rendimiento cognitivo, y que tanto la ‘escasez’ como la ‘abundancia’ de dopamina empeoran el rendimiento. Acorde también con la teoría de la ‘sobredosificación’ dopaminérgica es un estudio reciente, en el que el rendimiento de los pacientes con EP con genotipos COMT (enzima, que, como se comentó en la introducción, se encarga de regular la transmisión dopaminérgica en el SNC) de alta actividad (val158met) fue significativamente mejor en una tarea de planificación (Torre de Londres) que en aquellos con genotipos COMT de baja actividad (met-met). Estos últimos pacientes presentan un relativo estado hiperdopaminérgico en la corteza DLPF en comparación con el estriado (Foltnie et al, 2004).

En nuestro trabajo hemos observado efectos beneficiosos de la LD-R en determinados aspectos cognitivos frontales, en concreto en el número de categorías conseguidas y en el número de errores perseverativos en el WCST, y en el TR del test de Sternberg de 6 dígitos. Estos datos apoyan nuestra hipótesis de que las tareas cognitivas dependen de la mayor o menor agudeza de la subida de la LD plasmática y de los niveles extrasinápticos de dopamina, ampliando así la teoría de la ‘sobredosificación por LD’: el aumento menos abrupto de los niveles de LD plasmáticos (conseguido con LD-R), que causan menor ‘sobredosificación’ en el estriado denervado y otras partes de los circuitos ganglios basales-frontolímbicos, reduce en parte los efectos adversos de la LD en los tests de función ejecutiva.

Tomados en conjunto, estos datos refuerzan el concepto según el cual la dopamina puede mejorar, no modificar o empeorar el rendimiento cognitivo en dependencia de las diferentes variables discutidas en este apartado. En concreto, de nuestros resultados no sólo puede esperarse que ofrezcan claves para el desarrollo de intervenciones terapéuticas selectivas en los pacientes con EP -las cuales se discutirán en el apartado de implicaciones clínicas-, sino que también ofrecen un

marco conceptual para entender resultados anteriores aparentemente conflictivos respecto al efecto de la medicación dopaminérgica sobre el rendimiento cognitivo en la EP.

Humor y ansiedad

Doble disociación del efecto de la LD en el humor

El sistema mesolímbico-mesocortical, cuyos componentes se detallan en el apartado de anatomía funcional de la EP, está estrechamente conectado con el sistema cerebral de recompensa y está implicado en varios estados de adicción (Koob and Le Moal, 1997). Mientras que la insuficiencia dopaminérgica en los circuitos mesolímbicos-mesocorticales puede contribuir a los trastornos afectivos en la EP, la terapia de reemplazo dopaminérgico intermitente con LD puede también estimular estas proyecciones, induciendo modificaciones agudas del humor.

Teniendo en cuenta la acción psicótropa intrínseca de la LD, las variaciones de humor que se observan en los pacientes con EP tras la administración aguda de LD en éste y otros estudios se deben probablemente a una baja o alta estimulación dopaminérgica en el estriado ventral (accumbens) o en la corteza prefrontal, fuertemente conectados e integrados en el circuito funcional límbico-cortical-estriado-pálido-talámico implicado en la homeostasis del humor (Pardo et al, 1993; George et al, 1995; Schneider et al, 1995; Gemar et al, 1996; Paradiso et al, 1997; Lane et al, 1997) y en los trastornos del humor (Robinson et al, 1984; Baxter et al, 1989; Bench et al, 1992; Drevets et al, 1992; Mayberg, 1994; Mayberg et al, 1997; Drevets, 1998; Drevets et al, 2002), incluidos aquellos asociados con la EP (Mayberg et al, 1990). Así, en el estado de deficiencia dopaminérgica existente en la EP, la administración aguda de LD (con el consecuente aumento y caída de la dopamina extrasináptica) conduciría alternativamente a la euforia y a la anhedonia (ausencia de placer) (Koob and Le Moal, 1997). Sin embargo, si las oscilaciones del humor pudieran ser explicadas solo por los efectos intrínsecos psicótropos de la dopamina

actuando en los terminales límbicos de las neuronas dopaminérgicas localizadas en el ATV, no se habrían observado diferencias importantes entre nuestros dos grupos de pacientes (respuesta estable y fluctuante), los cuales, a pesar de las ya comentadas diferencias, llevaban varios años de tratamiento dopaminérgico. Al contrario, nuestros datos indican una doble disociación de los efectos de la LD. Por una parte, la administración aguda de LD (LD-St ó LD-R), no fue suficiente para inducir cambios de humor relevantes en el grupo de pacientes estables. Por otra parte, se observó una disociación de los efectos de la LD según su formulación, solo en el grupo de pacientes fluctuantes. Teniendo en cuenta que en este grupo de pacientes la máxima mejoría motora alcanzada fue similar para ambos tipos de LD (LD-St y LD-R), los cambios de humor que se produjeron no pueden ser fácilmente explicados por los cambios en los síntomas motores o por los efectos psicótropos intrínsecos de la LD, e ignorar el tipo de respuesta motora de los pacientes a la LD. Es decir, las fluctuaciones del humor en el presente estudio se relacionan más claramente con dos factores adicionales que no se han considerado en estudios previos (Girotti et al, 1986; Cantello et al, 1986; Nissenbaum et al, 1987; Maricle et al, 1995b): (a) las diferentes propiedades farmacocinéticas de ambas formulaciones de LD y (b) los supuestos cambios farmacodinámicos que ocurren en el cerebro parkinsoniano y que hacen a los pacientes fluctuantes más susceptibles a los efectos psicótropos de la LD.

Respuesta diferencial de los pacientes fluctuantes a la LD-St y a la LD-R

Nuestros resultados sugieren que la condición de fluctuante puede ser necesaria, pero no invariablemente asociada con la propensión a presentar cambios cognitivos relacionados con la LD. En efecto, los mismos pacientes fluctuantes que presentaron oscilaciones significativas del humor con la LD-St no presentaron tantas oscilaciones cuando se les administró LD-R. La diferente curva humor-respuesta motora inducida por cada tipo de LD se relaciona probablemente a diferencias en la velocidad de la subida de dopamina extrasináptica, transmitiendo una rápida subida vulnerabilidad a los cambios emocionales. Las variaciones más agudas en la concentración de dopamina central inducida por LD-St podrían modular los sistemas neurales subyacentes al humor, induciendo síntomas de

euforia transitoria con niveles altos de LD en plasma, y síntomas depresivos con niveles bajos. Los circuitos afectivos de nuestros pacientes sin antecedentes de cambios evidentes del humor en relación con LD aún serían capaces de compensar estas oscilaciones a un estado afectivo normal.

La susceptibilidad de algunos pacientes fluctuantes a presentar oscilaciones del humor clínicamente significativas en relación con la LD, como se ha comunicado en casos aislados (Damásio et al, 1971; Hardie et al, 1984; Keshavan et al, 1986; Nissenbaum et al, 1987; Menza et al, 1990), se ha explicado con cambios adicionales en los circuitos límbicos (Black et al, 2005). A las dosis de LD habituales requeridas para una mejoría motora, una más rápida subida de los niveles plasmáticos de LD puede facilitar el alcanzar este punto crítico. Esto ocurrió, aunque de modo subclínico, en nuestro grupo de pacientes fluctuantes cuando se les administró LD-St. Y al contrario, las regiones alteradas del circuito del humor en los pacientes fluctuantes pueden estar aún compensadas por el uso de LD-R, lo cual se relacionaría presumiblemente con su más lenta subida de los niveles plasmáticos, y por lo tanto, sinápticos, de dopamina.

La respuesta *wearing-off* y el sistema mesolímbico-mesocortical

Se ha especulado que los cambios subyacentes a las fluctuaciones motoras en los circuitos nigro-estriatales (Nutt and Holdford, 1996) ocurrirían probablemente también en los circuitos dopaminérgicos mesolímbicos-mesocorticales, facilitando la susceptibilidad a desarrollar cambios del humor con la LD (Maricle et al, 1995b). Sin embargo, el substrato estructural y funcional del fenómeno de deterioro de fin de dosis o *wearing-off*, como se comentó en la introducción, se conoce de modo incompleto. Además de la progresiva pérdida dopaminérgica neuronal, pueden existir otros factores que expliquen la producción de este fenómeno a pesar de un aparentemente similar grado de pérdida funcional, es decir, severidad similar de los síntomas en ambos grupos, pacientes estables y fluctuantes. En contraste con pacientes sin fluctuaciones motoras (o solo con discinesias), el cerebro de los pacientes con una respuesta acertada a la LD muestra un hipermetabolismo de la

dopamina en el estriado (Rajput et al, 2004). No sólo la magnitud, sino también el lugar de la metabolización de la dopamina puede tener un importante papel en el acortamiento de la duración del beneficio motor de la LD. Los estudios con PET que miden la captación estriatal de fluorodopa (Leenders et al, 1986) y los niveles sinápticos de dopamina (que se deducen con la captación de ^{11}C raclopride) en pacientes fluctuantes y estables también sugieren un metabolismo (o *turnover*) estriatal aumentado de la dopamina en los pacientes fluctuantes (de la Fuente-Fernández et al, 2001b; Stoessl and de la Fuente-Fernández et al, 2003). Basándose en estas diferencias, a nivel sináptico, una dosis idéntica de LD puede inducir grandes cambios en los niveles de dopamina una hora después de la administración de LD en los pacientes fluctuantes en comparación con los pacientes de respuesta estable (de la Fuente-Fernández et al, 2004b). Así como las significativas oscilaciones inducidas por LD aparecen en cercana asociación con la condición de fluctuante, también pueden ocurrir cambios en el patrón del metabolismo dopaminérgico asociados con la condición de fluctuante, al menos en parte, con aquellos necesarios para desarrollar la susceptibilidad a presentar oscilaciones del humor con el tratamiento con LD en la EP. Consecuentemente, podría especularse que los grandes aumentos producidos por la LD en la concentración sináptica de dopamina que ocurren en los pacientes fluctuantes conducirían a cambios importantes en la ocupación de los receptores y en la estimulación del receptor dopaminérgico, lo cual puede ser responsable para la aparición de cambios motores poco después de la administración de LD. Así, a las dosis usuales de LD que se usan para la mejoría motora, un más rápido aumento en los niveles plasmáticos de LD - con el correspondiente presumible más rápido aumento en los niveles de dopamina extrasináptica-, puede facilitar el alcanzar este punto crítico, como hemos visto para el grupo de pacientes fluctuantes usando LD-St. Además, en analogía con lo que ocurre en la corteza prefrontal con la memoria de trabajo (Williams and Goldman-Rakic, 1995; Kulisevsky, 2000), puede existir un estrecho rango de estimulación dopaminérgica en los terminales límbicos; por encima y debajo de este rango, mayores decrementos en la estimulación (unidos a la vuelta al estado parkinsoniano hipodopaminérgico) o mayores incrementos en la estimulación dopaminérgica (unido al estado hipermetabólico asociado con la condición de

fluctuante) (Rajput et al, 2004; de la Fuente-Fernández, 2004), puede alterar la función de los circuitos límbicos, y de este modo producirse oscilaciones del humor.

Ya se señaló en la introducción la posible relevancia en el fenómeno de *wearing-off* de la activación de la señal de la PKC por la terapia crónica intermitente con LD (Chase et al, 2000; Westin et al, 2001, Oh et al, 2003). Es interesante señalar que una activación excesiva de la PKC de las neuronas medianas espinosas del estriado se ha implicado también en el desarrollo de un incremento dopaminérgico de los picos de descarga en el núcleo accumbens (Hopf et al, 2005), y en la sensibilización del núcleo accumbens al efecto de recompensa inducido por la metanfetamina, la liberación de dopamina y la inhibición de la recaptación y metabolismo de la dopamina en animales de experimentación (Narita et al, 2004). Por lo tanto, aunque el mecanismo exacto permanece sin aclarar, parece razonable proponer que unos niveles altos de actividad PKC en el accumbens inducidos por la administración repetida de LD afectarían a la regulación mesolímbica de la respuesta afectiva, intensificando posiblemente ambos efectos, hipo- e hiperdopaminérgicos, y contribuyendo al conjunto de síntomas expresados como cambios del humor en los pacientes fluctuantes. Igualmente, como hemos observado en el presente trabajo, mientras los pacientes con EP tienen una respuesta estable a la LD oral -es decir, cuando los cambios funcionales y estructurales propuestos en relación con la terapia crónica dopaminérgica no han alcanzado un punto crítico- aún pueden amortiguar el efecto euforizante intrínseco de la LD, perdiendo su capacidad en paralelo con el desarrollo de la condición de fluctuante. Este trastorno cíclico del humor se ha propuesto también como el substrato psicológico del síndrome de adicción a la LD observado en algunos pacientes con EP (Nausieda, 1985; Giovannoni et al, 2000), los cuales pueden presentar hipomanía, manía o síntomas afectivos ciclotímicos y un estado de abstinencia caracterizado por disforia, depresión, irritabilidad y ansiedad en relación con la terapia de reemplazo dopaminérgica (Lawrence et al, 2003). Se ha sugerido que la dopamina media la selección e integración de los impulsos excitatorios -atenuando las aferencias límbicas hacia el accumbens- modulando de est modo el procesamiento de la información en las neuronas eferentes del accumbens (Brady and O'Donnell, 2004). Así, la relación entre el tono

dopaminérgico mesolímbico-mesocortical y la homeostasis del humor puede también seguir la relación en forma de ‘U invertida’ descrita entre el tono cortical prefrontal y el rendimiento cognitivo (Kulisevsky, 2000), con solo un nivel intermedio de dopamina permitido para un óptimo rendimiento, mientras que tonos dopaminérgicos por debajo o por encima de este nivel contribuirían a la disregulación del pensamiento, del afecto y del comportamiento (Brozoski et al, 1979; Sawaguchi and Goldman-Rakic, 1991; Sawaguchi and Goldman-Rakic, 1994; Arnsten et al, 1994; Murphy et al, 1996; Verma and Moghaddam, 1996; Zahrt et al, 1997; Verma and Moghaddam, 1998; Granon et al, 2000). Tomados juntos, nuestros resultados sugieren que tanto los estados hiper- como hipodopaminérgicos en los circuitos mesolímbicos de los pacientes fluctuantes (es decir, aquellos inducidos por la administración intermitente de LD-St) pueden producir oscilaciones del humor que pudieran ser aliviados con tratamientos que llevaran de nuevo el nivel de transmisión dopaminérgica a oscilaciones más suaves (es decir, administración de LD-R). El mecanismo por el cual se alcanza este ‘afinado’ efecto dopaminérgico para una óptima homeostasis del humor no se conoce, pero podría deberse a un efecto ‘llave’ de la dopamina en su interacción con otros neurotransmisores (en particular glutamato) en la generación de impulsos hacia las células postsinápticas desde el núcleo accumbens y el estriado (Thierry et al, 1990; Sesack and Pickel, 1992; Gullledge et al, 1994; Smiley et al, 1994; Flores-Hernández et al, 1997; Romanides et al, 1999). No hemos encontrado ningún modelo animal válido de fluctuaciones del humor en el que se pruebe esta afirmación. Sin embargo, de los datos precedentes, se podría asumir que las fluctuaciones del humor en la EP relacionadas con la administración intermitente de LD compartirían muchos mecanismos comunes subyacentes con las fluctuaciones en el rendimiento cognitivo.

6.8. IMPLICACIONES CLÍNICAS

Un hallazgo importante de este estudio ha sido que pacientes de la práctica clínica diaria, no seleccionados previamente por presentar oscilaciones cognitivas ni afectivas, pueden estar expuestos a fluctuaciones significativas de la cognición y

del humor, no reconocidas si no se realizan los estudios pertinentes. Es posible que la introducción en la práctica clínica de cuestionarios sistemáticos sobre la presencia de estas oscilaciones de lugar a un mejor conocimiento de la epidemiología de estos fenómenos.

La importancia de los síntomas no motores y la manera como éstos pueden ser incorporados en las escalas que valoran la EP es actualmente uno de los objetivos de investigación clínica que están recibiendo más atención (UPDRS Task Force, 2003; Welsh et al, 2003; Stacy et al, 2005; Goetz et al, 2005). La escala UPDRS, que es la más utilizada tanto en la práctica clínica como en los protocolos de investigación en EP, en el ítem 36, solo utiliza las fluctuaciones motoras para identificar a los pacientes con respuestas oscilantes frente a la LD. La nueva versión, actualmente en proceso de elaboración, promovida por la Movement Disorders Society (Goetz et al, 2005), reconoce la necesidad de poner énfasis en los elementos no motores de la EP y de comparar su contribución a la incapacidad global causada por la enfermedad, de manera que, por ejemplo, en esta nueva versión de la UPDRS, llamada UPDRS-MDS, la Parte I será titulada “Non-motor Experiences of Daily Living.”

En este sentido, nuestros hallazgos deben sumarse a un estudio previo que demuestra que durante las visitas rutinarias en la consulta neurológica, los neurólogos no identifican la presencia de depresión y otros síntomas no motores en más de la mitad de los pacientes con EP (Schulman et al, 2002). Es más, los resultados del presente trabajo concurren con los de un estudio reciente, que demuestra que el uso de un cuestionario auto-administrado que incluye síntomas no motores es más sensible que la anamnesis realizada por el neurólogo para demostrar la presencia de síntomas de deterioro de fin de dosis. En este estudio, después del temblor, la hipocinesia matinal y la ansiedad, que fueron la tríada sintomática que identificaba como fluctuantes al 75.2% de los pacientes, la siguiente tríada, que agregada a la anterior reconocía como fluctuantes al 78.7% incluía la lentitud nocturna, los cambios del humor y la debilidad (Stacy et al, 2005). De forma interesante, nuestros pacientes calificados como estables por su sintomatología motora en respuesta a LD, también presentaron oscilaciones

cuantitativas del humor y de la ansiedad (especialmente de esta última), aunque no llegaron a ser significativas (Figura 31 B). Estas oscilaciones, ya presentes en los pacientes ‘estables’, podrían predecir el inicio de un deterioro de fin de dosis. Los mismos autores mencionados previamente indican la necesidad de un estudio intensivo observacional que monitorice las respuestas durante varias horas tras la administración de una dosis de LD como el método más definitivo para detectar el fenómeno de las fluctuaciones no motoras en la EP (Stacy et al, 2005), coincidente en sus características con el diseño del presente trabajo.

Por otro lado, es posible que si la muestra de pacientes hubiera sido seleccionada en relación a la presencia de cambios mentales relevantes atribuidos a la medicación antiparkinsoniana, la monitorización de los posibles cambios a diferentes niveles y con distintas formulaciones de LD hubiera revelado diferencias más llamativas. No obstante, consideramos que los resultados podían tener más valor en cuanto sus posibles implicaciones clínicas si se demostraban cambios más o menos sutiles pero significativos en pacientes que no hubieran presentado previamente quejas espontáneas de fluctuaciones no motoras.

De nuestro estudio se desprende que los pacientes con fluctuaciones motoras que ya presentan marcadas oscilaciones afectivas y/o cognitivas estarán más expuestos a que este fenómeno se vea agravado por el uso de formulaciones de LD que conlleven subidas plasmáticas más agudas, o, lo que es lo mismo, que las oscilaciones cognitivas y del humor quizá podrían atenuarse con agentes dopaminérgicos que produzcan un pico menos abrupto de LD en plasma y que mantengan unos niveles más estables de LD. Esta reflexión podría ser de utilidad en el diseño clínico de los estudios farmacológicos que valoran nuevas formulaciones de LD encaminadas a conseguir rápidas subidas plasmáticas del medicamento, como por ejemplo, etilevodopa (Djaldetti et al, 2003) y melevodopa (Johnston and Brotchie, 2004). Por otra parte, la estimulación continua de los receptores dopaminérgicos alcanzada con las infusiones de apomorfina usadas como monoterapia en la EP avanzada con el objeto de reducir las fluctuaciones motoras y las discinesias (Colzi et al, 1988), podría ser una solución satisfactoria en algunos pacientes con fluctuaciones significativas cognitivas y del humor.

En lo que respecta al humor y a la ansiedad, se debe decir que las oscilaciones observadas en este estudio fueron en su mayoría subclínicas, pero que pueden representar un reflejo de los cambios subjetivos y clínicamente significativos descritos por los pacientes con EP en la práctica clínica diaria (Girotti et al, 1986; Nissenbaum et al, 1987; Witjas et al, 2002). Aunque no observamos los cambios dramáticos que se han comunicado como *case reports* en la literatura (Damásio et al, 1971; Hardie et al, 1984; Keshavan et al, 1986; Nissenbaum et al, 1987; Menza et al, 1990), nuestros pacientes, especialmente aquellos con fluctuaciones motoras, señalaron cambios significativos de su estado afectivo y de ansiedad en las escalas auto-administradas. A pesar de que pudiera parecer que los pacientes fluctuantes puntuaron en general más alto que los pacientes estables, estos últimos se mantuvieron más estables anímicamente, lo cual es preferible a presentar oscilaciones del humor y de la ansiedad, con picos y valles durante el día. El impacto de estas oscilaciones sobre la vida diaria de los pacientes no debería ser infravalorado y merecería futuros estudios enfocados sobre este particular.

Un razonamiento semejante podría aplicarse a las oscilaciones en el rendimiento cognitivo. Se debe apuntar que en nuestra muestra de pacientes se observaron cambios cognitivos menos significativos que los esperados teniendo en cuenta la literatura previa (Gotham et al, 1988; Huber et al, 1989a; Poewe et al, 1991). El hecho de que los pacientes presenten fluctuaciones cognitivas en tareas que requieren un alto rendimiento ejecutivo hace suponer que los déficits neuropsicológicos repercuten negativamente en el funcionamiento de los pacientes, pero no existen estudios que analicen específicamente las consecuencias en la vida cotidiana de los déficits ejecutivos en los pacientes con EP sin demencia. Por tanto, la repercusión funcional de las oscilaciones cognitivas en la vida diaria de los pacientes es desconocida. Creemos que nuestro estudio contribuirá a llamar la atención sobre este problema y a que se promuevan estudios encaminados a este fin.

7. CONCLUSIONES

El presente estudio sugiere que, en pacientes no demenciados con EP:

1. Los pacientes con fluctuaciones motoras frente a la LD oral tienen un mayor riesgo de sufrir fluctuaciones del humor y de la ansiedad que los pacientes con respuesta motora estable.
2. Las fluctuaciones del humor y la ansiedad son más marcadas que las de tipo cognitivo 'frontal', especialmente en pacientes fluctuantes.
3. A lo largo del tiempo, la LD-R mejora más que la LD-St el rendimiento en los tests frontales de mayor demanda ejecutiva. Un aumento más suave de las concentraciones de LD plasmática (conseguido con LD-R) mejora más el TR y el rendimiento cognitivo frontal, en comparación con LD-St.
4. Existe una disociación del rendimiento cognitivo frente a la estimulación dopaminérgica aguda en tests ejecutivos, tanto en función de la diferente demanda y complejidad cognitiva (test de Sternberg de 2, 4 y 6 dígitos), como de la dependencia de subcircuitos fronto-estriatales diferentes, estando más influenciados por la LD los tests que dependen más de la corteza DLPF (WCST) que los más dependientes de la corteza cingulada anterior (test de Stroop).
5. La homeostasis del humor en los pacientes fluctuantes parece especialmente vulnerable al reemplazo dopaminérgico con LD-St.
6. Aunque existe una fuerte correlación negativa entre las curvas de humor y ansiedad tras la administración aguda de LD oral en los pacientes fluctuantes, se aprecia un desfase entre la más precoz mejoría del humor y la más tardía mejoría de la ansiedad, sugiriendo que ambos fenómenos -aunque relacionados-, dependen de circuitos segregados, estando las fluctuaciones de la ansiedad en mayor dependencia de las fluctuaciones motoras que las fluctuaciones del humor.

7. No hay una correlación directa entre las oscilaciones del humor y de la ansiedad y el rendimiento en tareas frontales de alta demanda, como el WCST.

8. Los pacientes fluctuantes son capaces de activar más las zonas frontales ante una tarea de rendimiento cognitivo frontal que los pacientes estables, especialmente bajo los efectos de LD-R, lo cual se correlaciona con un mejor rendimiento cognitivo.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, Cummings JL. Frequency of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996; 53:538-542.
- Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:492-496.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001a; 56:730-736.
- Aarsland D, Litvan I, Larsen JP. Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001b; 13:42-49.
- Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:708-712.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease. An 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003a; 60:387-392.
- Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003b; 18:937-941.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61:1906-1911.
- Abe Y, Kachi T, Kato T, et al. Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:419-422.
- Adler CH. Relevance of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58(Suppl 1):S51-S56.
- Agid Y, Javoy-Agid F, Ruberg M. Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease. In: Marsden CD, Fahn S, eds *Movement Disorders 2*, 1987:166-230. London: Butterworths.
- Agren H, Mefford IN, Rudorfer MV, et al. Interacting neurotransmitter systems: a non-experimental approach to the 5HIAA-HVA correlation in human CSF. *J Psychiatr Res* 1986; 20:175-193.
- Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations and estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001; 16:448-458.
- Ahonniska J, Ahonen T, Aro T, et al. Repeated assessment of the Tower of Hanoi: reliability and age effects. *Assessment* 2000; 7:297-310.
- Abercrombie ED, Keefe KA, DiFrischia DS, Zigmond MJ. Differential effect of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens, and medial frontal cortex. *J Neurochem* 1989; 52:1655-1658.
- Abercrombie ED, Bonatz AE, Zigmond MJ. Effects of L-dopa on extracellular dopamine in striatum of normal and 6-hydroxydopamine-treated rats. *Brain Research* 1990; 525:36-44.
- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1995; 18:63-64.
- Alegret M, Valldeoriola F, Tolosa E, et al. Cognitive effects of unilateral postero-ventral pallidotomy: a 4-year follow-up study. *Mov Disord* 2003; 18:323-328.
- Alevriadou A, Katsarou Z, Bostantjopoulou S, et al. Wisconsin Card Sorting Test variables in relation to motor symptoms in Parkinson's disease. *Percept Mot Skills* 1999; 89:824-830.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia

- and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9:357-381.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions (Review). *Prog Brain Res* 1990; 85:119-146.
- Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13:266-271.
- Allain H, Schuck S, Mauduit N. Depression in Parkinson's disease. *BMJ* 2000; 320:1287-1288.
- Almeida OP, Burton EJ, McKeith I, et al. MRI study of caudate nucleus volume in Parkinson's disease with and without dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16:57-63.
- Amos A. A computational model of information processing in frontal cortex and basal ganglia. *J Cogn Neurosci* 2000; 12:505-519.
- Anderson KE, Mullins J. Behavioral changes associated with deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci rep* 2003; 3:306-313.
- Andres P. Frontal cortex as the central executive of working memory: time to revise our view. *Cortex* 2003; 39:871-895.
- Anguenot A, Loll PY, Neau JP, et al. Depression and Parkinson's disease: study of a series of 135 Parkinson's patients. *Can J Neurol Sci* 2002; 29:139-146.
- Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, et al. Parkinson disease neuropathology: late-developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol* 2002; 59:102-112.
- Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Fewer pigmented locus coeruleus neurons in suicide victims: preliminary results. *Biol Psychiatry* 1996; 39:112-120.
- Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Serotonin brain circuits involved in major depression and suicide. *Prog Brain Res* 2002; 136:443-453.
- Arbit J, Boshes B, Blonsky R. Behavior and mentation changes during therapy. In: Barneau A, McDowell FH, editors. *L-Dopa And Parkinsonism*. Philadelphia: FA Davis 1970:329-336.
- Arendt T, Bigl V, Arendt A, Tennstedt. Loss of neurons in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer disease, paralysis agitans and Korsakoff's Disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1983; 61:101-108.
- Arnsten AFT, Cai JX, Murphy B, Goldman-Rakic PS. Dopamine D1 receptor mechanisms in the cognitive performance of young adult and aged monkeys. *Psychopharmacology* 1994; 116:143-151.
- Ashby FG, Alfonso-Reese LA, Turken AU, Waldron EM. A neuropsychological theory of multiple systems in category learning. *Psychol Rev* 1998; 105:442-481.
- Aubert I, Ghorayeb I, Normand E, Bloch B. Phenotypical characterization of the neurons expressing the D1 and D2 dopamine receptors in the monkey striatum. *J Comp Neurol*. 2000; 418:22-32.
- Auriacombe S, Grossman M, Carvell S, et al. Verbal fluency deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 1993; 7:182-192.
- Baker SC, Rogers RD, Owen AM, et al. Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia* 1996; 34:515-526.
- Bajjani BP, Damier P, Arnulf I, et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med* 1999; 340:1476-1480.

- Ball MJ. The morphological basis of dementia in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1984; 11(Suppl 1):180-184.
- Ballard C, Aarsland D, McKeith IG, et al. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology* 2002; 59:1714-1720.
- Barraquer-Bordas L, Peres-Serra J. Síndrome subtalámico cerebelo-extrapiramidal oculosimpático acompañado de insomnio y de expansión del humor. *Arch Neurobiol (Madr)* 1965; 28:409-413.
- Battistin L, Rigo A, Bracco F, Dam M, Pizzolato G. Metabolic aspects of aging brain and related disorders. *Gerontology* 1987; 33: 253-258.
- Baron MS, Vitek JL, Bakay RAE, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior Gpi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. *Ann Neurol* 1996; 40:355-366.
- Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:243-250.
- Bathia KP, Marsden CD. The behavioral and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994; 117:859-876.
- Bearn J, Evans A, Kelleher K, Lees A. Recognition of a dopamine replacement therapy dependence syndrome in Parkinson's disease: a pilot study. *Drug Alcohol Depend* 2004; 76:305-310.
- Beatty WW, Monson N. Problem solving in Parkinson's disease: comparison of performance on the Wisconsin and California card sorting tests. *J Geriatr Psychiatr neurol* 1990; 3:163-171.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-571.
- Beck AT. *Depression: Clinical, Experimental And Theoretical Aspects*. New York: Harper and Row, 1967.
- Beck AT. Beck depression Inventory. San Antonio, TX, Psychological Corporation, 1978.
- Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med* 1999; 340:1476-1480.
- Benabarre A, Vieta E, Martínez-Aran A, et al. Neuropsychological disturbances and cerebral blood flow in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39:227-234.
- Benamer HTS, Patterson J, Wyper DJ, et al. Correlation of Parkinson's disease duration with [123I]FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 2000; 15:692-698.
- Bench CJ, Friston KJ, Brown GR, et al. The anatomy of melancholia-focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med* 1992; 22:607-615.
- Bench CJ, Frith CD, Grasby PM, et al. Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia* 1993; 31:907-922.
- Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, et al. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med* 1993b; 23:579-590.
- Berding G, Odin P, Books DJ, et al. Resting regional cerebral glucose metabolism in advanced Parkinson's disease studied in the *off* and *on* conditions with [18F]FDG-PET. *Mov Disord* 2001; 6:1014-1022.
- Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol* 1948; 39:15-22.
- Bergemann N, Baas H, Fisher PA. [Slow-release L-dopa in Parkinson patients in

- various stages of the disease. Studies of pharmacokinetics and motor effectiveness]. *Nervenarzt* 1994; 65:250-257.
- Berger HJ, van Es NJ, van Spaendock KP, et al. Relationship between memory strategies and motor symptoms in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1999; 21:677-684.
- Berger HJ, Cools AR, Horstink MW, et al. Striatal dopamine and learning strategy - an ¹²³I-FP-CIT SPECT study. *Neuropsychology* 2004; 42:1071-1078.
- Berney A, Vingerhoets F, Perrin A, et al. Effects on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease: a consecutive series of 24 patients. *Neurology* 2002; 59:1427-1429.
- Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, et al. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 1973; 20:415-455.
- Betchen SA, Kaplitt M. Future and current surgical therapies in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2003; 16:487-493.
- Bianchine JR, Shaw GM. Clinical pharmacokinetics of levodopa in Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet* 1976; 1:313-338.
- Birkmayer W, Birkmayer JD. Dopamine action and disorders of neurotransmitter balance. *Gerontology* 1987; 33:168-171.
- Birnbaum SG, Yuan PX, Wang M, et al. Protein kinase overactivity impairs prefrontal cortical regulation of working memory. *Science* 2004;306:882-884.
- Bjorklund A, Lindvall O. Dopamine containing systems in the CNS. In: A. Bjorklund and T. Hokfelt, eds, *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, Elsevier 1984: 55-122.
- Black KJ, Perlmutter JS. Septuagenarian Sydenham's with secondary hypomania. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997; 10:147-150.
- Black KJ, Hershey T, Hartlein JM, et al. Levodopa challenge neuroimaging of levodopa-related mood fluctuations in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:590-601.
- Bloxham CA, Dicz DJ, Moores M. Reaction times and attentions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:1178-1183.
- Boller F, Mizutani T, Roessmann U, Gambetti P. Parkinson disease, dementia, and Alzheimer disease: clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 1980; 7 :329-335.
- Boller F, Passafiume D, Keefe NC, et al. Visuospatial impairment in Parkinson's disease: role of perceptual and motor factors. *Arch Neurol* 1984; 41:485-490.
- Boller F, Marcie P, Starkstein S, et al. Memory and depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 1998; 5:291-295.
- Bond A, Lader M. The use of analogue scales in rating subjective feeling. *Br Med Psychol* 1974; 47:211-218.
- Bondi MW, Kaszniak AW, Bayles KA, et al. Contributions of frontal system dysfunction to memory and perceptual abilities in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 1993; 7:89-101.
- Booij J, Tissingh G, Boer GJ, et al. [¹²³I]FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:133-140.
- Bosboom JL, Stoffers D, Wolters Ech. The role of acetylcholine and dopamine in dementia psychosis in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2003; 65:185-195.
- Bowen FP, Kamienny MA, Burns MM, Yahr M. Parkinsonism: effects of L-Dopa on

- concept formation. *Neurology* 1975; 25:701-704.
- Braak H, Braak E, Yilmazer D, et al. Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1995; 46:15-31.
- Braak H, Braak E, Yilmazer D, et al. Pattern of brain destruction in Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1996a; 102:455-490.
- Braak H, Braak E, Yilmazer D, et al. New aspects of pathology in Parkinson's disease with concomitant incipient Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 1996b; 48:1-6.
- Braak H, Rüb U, Steur J, et al. Cognitive status correlates with neuropathologic state in Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64:1404-1410.
- Brady AM, O'Donnell P. Dopaminergic modulation of prefrontal cortical input to nucleus accumbens neurons in vivo. *J Neurosci* 2004;24:1040-9.
- Bravi D, Mouradian MM, Roberts JW, et al. Wearing-off fluctuations in Parkinson's disease: contribution of postsynaptic mechanisms. *Ann Neurology* 1994; 36:27-31.
- Bremner JD, Innis RB, Salomon RM, et al. Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of tryptophan depletion-induced depressive relapse. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:364-374.
- Brooks DJ, Doder M. Depression in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2001; 14:465-470.
- Brooks DJ, Frey KA, Marek KL, et al. Assessment of neuroimaging techniques as biomarker of the progression of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2003; 184 (Suppl 1):S68-S79.
- Broussolle E, Dentresangle C, Landais P, García-Larrea L, et al. The relation of putamen and caudate nucleus [18F]-Dopa intake to motor and cognitive performances in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1999; 166:141-151.
- Brown RG, Marsden CD, Quinn N, Wyke MA. Alterations in cognitive performance and affect-arousal state during fluctuations in motor function in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47:454-465.
- Brown LL, Marsden CD. How common is dementia in Parkinson's disease?. *Lancet* 1984; 2:1262-1265.
- Brown RG, Marsden CD. Visuospatial function in Parkinson's disease. *Brain* 1986; 109:987-1002.
- Brown RG, Marsden CD. Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain* 1988; 111:323-345.
- Brown RG, MacCarthy B, Gotham AM, et al. Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up of 132 cases. *Psicol. Med* 1988; 18:49-55.
- Brown RG, MacCarthy B. Psychiatric morbidity in patients with Parkinson's disease. *Psychol Med* 1990; 20:77-87.
- Brown RG, Marsden CD. Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory (Review). *Trends Neurosci* 1990; 13:21-29.
- Brown RG, Marsden CD. Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain* 1991; 114:215-231.
- Brown R, Jahanshahi M. Depression in Parkinson's disease: a psychosocial viewpoint. In: Weiner WS, Lang AWE eds. *Behavioral Neurology Of Movement Disorders*. Adv Neurol, Vol 65. Raven Press New York, 1995:61-84.
- Brown LL, Schneider JS, Lidsky TI. Sensory and cognitive functions of the

- basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7:157-163.
- Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 1979; 205:929-932.
- Bruck A, Portin R, Lindell A, et al. Positron emission tomography shows that impaired frontal lobe functioning in Parkinson's disease is related to dopaminergic hypofunction in the caudate nucleus. *Neurosci Lett* 2001; 311:81-84.
- Bruck A, Aalto S, Nurmi E, et al. Cortical 6-[18F]fluoro-L-dopa uptake and frontal cognitive functions in early Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2005; 26:891-898.
- Brucke T, Asenbaum S, Pirker W, et al. Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [123I]- β -CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Transm Suppl* 1997; 50:9-24.
- Brusa L, Bassi A, Stefani A, et al. Pramipexole in comparison to L-dopa: a neuropsychological study. *J Neural Transm* 2003; 110:373-380.
- Bunney WE, Janowsky DS, Goodwin FK, et al. Effect of L-dopa on depression. *Lancet* 1969; 3:193-202.
- Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002a; 17:445-454.
- Burn DJ. Depression in Parkinson's disease (Review). *Eur J Neurol* 2002b; 9(Suppl 3):44-54.
- Cabib S, Puglisi-Allegra S. Stress, depression and the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 128: 331-342.
- Camps M, Kelly P, Palacios J. Autoradiographic localization of dopamine D1 and D2 receptors in the brain of several mammalian species. *J Neural Transm Gen Sect* 1990; 80:105-127.
- Canavan AG, Passingham RE, Marsden CD, et al. The performance on learning tasks of patients in the early stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1989; 27:141-156.
- Candy JM, Perry RH, Perry EK, et al. Pathological changes in the nucleus of Meynert in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Sci* 1983; 59:277-289.
- Cannas A, Spissu A, Floris GL. Bipolar affective disorder and Parkinson's disease: a rare, insidious and often unrecognized association. *Neurol Sci* 2002; 23(Suppl 2):S67-S68.
- Cantello R, Gilli M, Riccio S, Bergamasco B. Mood changes associated with 'end-of-dose deterioration' in Parkinson's disease: a controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:1182-1190.
- Cantello R, Aguggia M, Gilli M, et al. Major depression in Parkinson's disease and the mood response to intravenous methylphenidate. Possible role of the 'hedonic' dopamine synapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:724-731.
- Caputo E, Tagliavini G, Chiesa V, et al. Behavioural and mood changes after subthalamic stimulation: a good enough reason to avoid surgery or should be learn to face them? *Mov Disord* 2001; 16(Suppl):40.
- Caraceni T, Scigliano G, Musicco M. The occurrence of motor fluctuations in parkinsonian patients treated long term with levodopa: role of early treatment and disease progression. *Neurology* 1991; 41:380-384.
- Carr JA, Honey CR, Sinden M, et al. A waitlist control-group study of cognitive, mood, and quality of life outcome after

posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *J Neurosurg* 2003; 99:78-88.

Carter CS, Mintun M, Cohen JD. Interference and facilitation effects during selective attention: an H₂¹⁵O-PET study of Stroop task performance. *Neuroimage* 1995; 2:264-272.

Cash R, Dennis T, L'Heureux R, et al. Parkinson's disease and dementia. Norepinephrine and dopamine in locus ceruleus. *Neurology* 1987; 37:42-46.

Catafau AM, Parellada E, Lomeña F, et al. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *J Nucl Med* 1994; 35:935-941.

Catafau AM, Parellada E, Lomeña F, et al. Role of the cingulate gyrus during the Wisconsin Card Sorting Test: a single photon emission computed tomography study in normal volunteers. *Psychiatry Res* 1998; 83:67-74.

Ceballos-Baumann AO, Boecker H, Bartenstein P, et al. A positron emission tomographic study of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease: enhanced movement-related activity of motor-association cortex and decreased motor cortex resting activity. *Arch Neurol* 1999; 56:997-1003.

Ceballos-Baumann AO. Functional imaging in Parkinson's disease: activation studies with PET, fMRI and SPECT. *J Neurol* 2003; 250 (Suppl 1):115-123.

Cedarbaum JM, Kutt H, McDowell FH. A pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of Sinemet CR (50/200) and standard Sinemet (25/100). *Neurology* 1989; 39 (11 Suppl 2):38-44.

Celesia GC, Wanamaker WM. Psychiatric disturbances in Parkinson's disease. *Dis Nerv Sist* 1972; 33:577-583.

Chan-Palay V, Asan E. Alterations in

catecholaminergic neurons of the locus ceruleus in senile dementia of Alzheimer type and in Parkinson's disease with and without dementia and depression. *J Comp Neurol* 1989; 287:373-392.

Chase TN, Mouradian MM, Engber TM. Motor response complications and the function of striatal efferent systems. *Neurology* 1993; 43(6 Suppl):23S-27S.

Chase TN, Oh JD. Striatal dopamine- and glutamate-mediated dysregulation in experimental parkinsonism. *Trends Neurosci* 2000; 47:S122-S129.

Chevalier G, Deniau JM. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci* 1990; 13:277-280.

Chong RK, Horak FB, Woollacott MH. Parkinson's disease impairs the ability to change set quickly. *J Neurol Sci* 2000; 175:57-70.

Cohen J, Braver T, Brown J. Computational perspectives in dopamine function in prefrontal cortex. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12:223-229.

Cole SA, Woodard JL, Juncos JL, et al. Depression and disability in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8:20-25.

Colosimo C, Hughes AJ, Kilford L, Lees AJ. Lewy body cortical involvement may not always predict dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:852-856.

Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 64:573-576.

Contin M, Riva R, Martinelli P, et al. Pharmacodynamic modeling of oral levodopa: application in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43:367-371.

- Cools AR, Berger HJC, Buytenhuis EL, et al. Manifestations of switching disorders in animal and man with dopamine deficits in A10 and/or A9 circuitries. In: Wolters Ech, Scheltens Ph eds. *Mental Dysfunction in Parkinson's Disease*. ICG publications, Dordrecht 1994:49-67.
- Cools R, Swainson R, Owen AM, Robbins TW. Cognitive dysfunction in non-demented Parkinson's disease. In: Wolters Ech, Scheltens Ph, Berendse H. *Mental Dysfunction In Parkinson's Disease II. Current Issues in Neurodegenerative Diseases*. Amsterdam 1999.
- Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cerebral Cortex* 2001; 11:1136-1143.
- Cools R, Stefanova E, Barker R, et al. Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: the role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain* 2002; 125:584-594.
- Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003; 41:1431-1441.
- Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function -implications for L-Dopa treatment in Parkinson's disease. *Neurosci and Biobehav Reviews* 2005. *In Press*
- Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, et al. Cognitive impairment in early, untreated, Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 1991; 114:2095-2122.
- Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, et al. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. *Brain* 1992; 115:1701-1725.
- Costa DC, Ell PJ, Burns A, Philpot M, Levy R. CBF tomograms with 99mTc-HM-PAO in patients with dementia (Alzheimer type and HIV) and Parkinson's disease-initial results. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8:S109-115.
- Costa A, Peppe A, Dell'Agnello G, et al. Dopaminergic modulation of visual-spatial working memory in Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15:55-66.
- Critchley HD, Tang J, Glaser D, et al. Anterior cingulate activity during error and autonomic response. *Neuroimage* 2005; *in press*.
- Crucian GP, Okun MS. Visual-spatial ability in Parkinson's disease (Review). *Front Biosci* 2003; 8:s992-997.
- Crucian GP, Barrett AM, Schwartz RL, et al. Cognitive and vestibulo-proprioceptive components of spatial ability in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2000; 38:757-767.
- Crucian GP, Barret AM, Burks DW, et al. Mental object rotation in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol* 2003; 9:1078-1087.
- Cummings JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988a; 1:24-36.
- Cummings JL, Darkins A, Méndez M, et al. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Comparison of speech and language alterations. *Neurology* 1988b; 38:680-684.
- Cummings JL. Behavioral complications of drug treatment of Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39:708-716.
- Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149:443-454.
- Cummings, JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993;

50:873-880.

Cummings JL. Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. *Ann New York Acad Sci USA* 1995; 769:1-13.

Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, et al. Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia* 2002; 40:2257-2267.

Dagher A, Owen AM, Boecker H, Brooks DJ. Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain* 1999; 122:1973-1987.

Dagher A, Owen AM, Boecker H, Brooks DJ. The role of the striatum and hippocampus in planning. A PET activation study in Parkinson's disease. *Brain* 2001; 124:1020-1032.

Dailly E, Chenu F, Renard CE, Bourin M. Dopamine, depression, and antidepressants. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18:601-607.

Dakof GA, Mendelsohn GA. Patterns of adaptation to Parkinson's disease. *Health Psychol* 1989; 8:355-372.

Damásio AR, Lobo-Antunes J, Macedo C. Psychiatric aspects in parkinsonism treated with l-dopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34:502-507.

Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain, II: patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122:1437-1448.

Daum I, Schugens MM, Spieker S, Poster U, Schonle PW, Birbaumer N. Memory skills acquisitions in Parkinson's disease and frontal lobar dysfunction. *Cortex* 1995; 31:413-432.

Davidson R. Toward a biology of personality and emotion. *Ann NY Acad Sci* 2001; 935:191-207.

Deakin JF. The role of serotonin in panic, anxiety and depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (Suppl 4):S1-S5.

Defebvre L, Lecouffe P, Destee A, et al. Tomographic measurements of regional cerebral blood flow in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1995; 92:235-241.

Defebvre LJP, Leduc V, Duhamel A, et al. Technetium HMPAO-SPECT study in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and idiopathic Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1999; 40:956-962.

de la Fuente-Fernández R, Pal PK, Vingerhoets FJ, et al. Evidence for impaired presynaptic dopamine function in parkinsonian patients with motor fluctuations. *J Neural Transm* 2000; 107:49-57.

de la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, et al. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001a; 293:1164-1166.

de la Fuente-Fernández R, Lu JQ, Sossi V, et al. Biochemical variations in the synaptic level of dopamine precede motor fluctuations in Parkinson's disease: PET evidence of increased dopamine turnover. *Ann Neurol* 2001b; 49:298-303.

de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Mak E, et al. Presynaptic mechanisms of motor fluctuations in Parkinson's disease: a probabilistic model. *Brain* 2004a; 127:888-889.

de la Fuente-Fernández R, Sossi V, Huang Z, et al. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine level increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias. *Brain* 2004b; 127:2747-2754.

de Vos RAI, Jansen ENH, Stam FC, et al. Lewy body disease: clinico-pathological correlations in 18 consecutive cases of

- Parkinson's disease with and without dementia. *Clin Neurol Neurosurg* 1995; 97:13-22.
- DeLong MR, Crutcher MD, Georgopolus AP. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J Neurophysiol* 1985; 53:530-543.
- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13:281-285.
- DeLong MR, Wichman T. Basal ganglia-thalamocortical circuits in Parkinsonian signs. *Clin Neurosci* 1993; 1:18-26.
- Deniau JM, Chevalier G. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. II. The striatonigral influences on thalamocortical cells of the ventromedial thalamic nucleus. *Brain Res* 1985; 34:227-233.
- Denny AP, Behari M. Motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1999; 165:18-23.
- Diehl DJ, Gershon S. The role of dopamine in mood disorders. *Comprehens Psychiatry* 1992; 33:115-120.
- Dirnberger G, Frith CD, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease is associated with altered pallidal-frontal processing. *Neuroimage* 2005; 25:588-599.
- Divac I. The neostriatum viewed orthogonally. In: Evered D, O'Connor M, eds. *Functions of the Basal Ganglia*. Pitman, London, 1984:201-215.
- Ditter SM, Mirra SS. Neuropathologic and clinical features of Parkinson's disease and Alzheimer's disease patients. *Neurology* 1987; 3:754-760.
- Djaldetti R, Giladi N, Hassin-Baer S, et al. Pharmacokinetics of entilevodopa compared to levodopa in patients with Parkinson's disease: an open-label, randomized, crossover study. *Clin neuropharmacol* 2003; 26:322-366.
- Dolan RJ, Bench CJ, Brown RG, et al. Neuropsychological dysfunction in depression: the relationship to regional cerebral blood flow. *Psychol Med* 1994; 24:849-857.
- Dooneief G, Mirabello E, Bell K, et al. An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1992; 49:305-307.
- Downes JJ, Roberts AC, Sahakian BJ, et al. Impaired extra-dimensional shift performance in medicated and unmedicated Parkinson's disease: evidence for a specific attentional dysfunction. *Neuropsychologia* 1989; 27:1329-1343.
- Dreher J-C, Guigon E, Burnod Y. A model of prefrontal cortex dopaminergic modulation during the delayed alternation task. *J Cogn Neurosci* 2002; 14:853-865.
- Drewe EA. The effect of type and area of brain lesion on Wisconsin card sorting test performance. *Cortex* 1974; 10:159-170.
- Drevets WC, Videen TO, Price JL, et al. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 1992; 12:3628-3641.
- Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 1998, 49:341-361.
- Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48:813-829.
- Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, et al. Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71:431-47.
- Dubois B, Ruberg M, Javoy-Agid F, et al. A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983; 288:213-218.

- Dubois B, Danze F, Pillon B, et al. Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 22:26-30.
- Dubois B, Pillon B, Legault F, et al. Slowing of cognitive processing in progressive supranuclear palsy. A comparison with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1988; 45:1194-1199.
- Dubois B, Malapani C, Verin M, et al. [Cognitive functions and the basal ganglia: the model of Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris)* 1994; 150:763-770.
- Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol* 1997;244:2-8.
- Dujardin K, Degreef JF, Rogelet P, et al. Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 1999; 246:783-788.
- Dujardin K, Defebvre L, Grunberg C, et al. Memory and executive function in sporadic and familial Parkinson's disease. *Brain* 2001a; 124:389-398.
- Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, et al. Influence of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001b; 248:603-611.
- Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, et al. Executive function differences in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9:205-211.
- Dujardin K, Defebvre L, Duhamel A, et al. Cognitive and SPECT characteristics predict progression of Parkinson's disease in newly diagnosed patients. *J Neurol* 2004; 251:1383-1392.
- Durstewitz D, Seamans J, Sejnowski T. Dopamine-mediated stabilization of delay-period activity in a network model of prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 2000; 83:1733-1750.
- Eberling JL, Richardson BC, Reed BR, et al. Cortical glucose metabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurobiol Aging* 1994; 15:329-335.
- Egner T, Hirsch J. The neural correlates and functional integration of cognitive control in a Stroop task. *Neuroimage* 2005; 24:539-547.
- Ehmann TS, Beninger RJ, Gawel MJ, Riopelle RJ. Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1990; 2:3-9.
- Elias JW, Treland JE. Executive function in Parkinson's disease and subcortical disorders. The role of frontal lobe pathology. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1999; 4:34-40.
- Ell PJ, Cullum I, Costa DC. Regional cerebral blood flow mapping with a new Tc99m-labelled compound. *Lancet* 1985; 1:50-51.
- Elsinger CL, Rao SM, Zimbelman JL, et al. Neural basis for impaired time reproduction in Parkinson's disease: an fMRI study. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9:1088-1098.
- Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease (Review). *Lancet Neurol* 2003a; 2:229-237.
- Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? (Review). *Mov Disord* 2003b; 18 (Suppl 6):63-71.
- Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351:2509-2518.
- Esposito G, Kirkby BS, Van Horn JD, et al. Context-dependent, neural system-specific neurophysiological concomitants of ageing: mapping PET correlates during cognitive activation. *Brain* 1999; 122:963-979.

- Estévez-González A, García-Sánchez C, Barraquer-Bordas LL. Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo. *Rev Neurol* 2000; 31:566-577.
- Evarts EV, Teräväinen H, Calne DB. Reaction time in Parkinson's disease. *Brain* 1981; 104:167-186.
- Fabbrini G, Juncos J, Mouradian MM, et al. Levodopa pharmacokinetic mechanisms and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 21:370-376.
- Fabbrini G, Mouradian MM, Juncos JL, et al. Motor fluctuations in Parkinson's disease. Central pathophysiological mechanism, Part I. *Ann Neurol* 1988;24:366-371.
- Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, Brown D. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Adv Neurol* 1995; 65:115-138.
- Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS development committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments In Parkinson's Disease*. Vol 2. Florham Park, NJ: MacMillan Health Care Information, 1987:153-164.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 2498-2508.
- Fallon JH, Koziell DA, Moore RY. Catecholamine innervation of the basal forebrain. II. Amygdala, suprarhinal cortex and entorhinal cortex. *J Comp Neurol* 1978; 180: 509-32.
- Farina E, Cappa SF, Polimeni M, et al. Frontal dysfunction in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scan* 1994; 90:34-38.
- Farina E, Gattellaro G, Pomati S, et al. Researching a differential impairment of frontal functions and explicit memory in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2000; 7:259-267.
- Fazio F, Messa G. Perfusion and metabolism in the dementias. A comparison between PET and SPECT. In: Agnolo A, Cahn J, Lassen N, Mayeux R. Eds. *Senile Dementia. II International Symposium*. Paris: John Libbey Eurotext 1988; 393-397.
- Feigin A, Ghilardi MF, Carbon M, et al. Effects of levodopa on motor sequence learning in Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 60:1744-1749.
- Fern-Pollak L, Whone AL, Brooks DJ, Mehta MA. Cognitive and motor effects of dopaminergic medications withdrawal in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2004; 42:1917-1926.
- Fetoni V, Soliveri P, Monza D, et al. Affective symptoms in multiple system atrophy and Parkinson's disease: response to levodopa therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:541-544.
- Fibiger HC. The neurobiological substrates of depression in Parkinson's disease. A hypothesis. *Can J Neurol Sci* 1984; 11:105-107.
- Firbank MJ, Colloby SJ, Burn DJ, et al. Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuroimage* 2003; 20:1309-119.
- Fleckenstein AE, Metzger RR, Wilkins DG, et al. Rapid and reversible effects of metamphetamine on dopamine transporter. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:834-838.
- Flores-Hernández J, Galarraga E, Bargas J. Dopamine selects glutamatergic inputs to neostriatal neurons. *Synapse* 1997; 25:185-195.
- Flowers KA, Robertson C. The effect of Parkinson's disease on the ability to maintain a mental set. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:517-529.

- Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR. 'Mini-mental state': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198.
- Foltynie T, Goldberg TE, Lewis SG, et al. Planning ability in Parkinson's disease is influenced by the COMT val¹⁵⁸met polymorphism. *Mov Disord* 2004; 19:885-891
- Forno LS. Pathology of Parkinson's disease. In: Marsden CD, Fahn S, eds. *Movements Disorders*. London: Butterworths Scientific, 1982; 25-40.
- Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55:259-272.
- Fournet N, Moreaud O, Roulin JL, et al. Working memory functioning in medicated Parkinson's disease patients and the effect of withdrawal of dopaminergic medication. *Neuropsychology* 2000; 14:247-253.
- Frances A, Manning D, Marin D, et al. Relationship of anxiety and depression. *Psychopharmacology* 1992; 106(Suppl): S82-86.
- Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly RC. By carrot or by stick: cognitive reinforcement learn on parkinsonism. *Science* 2004; 306:1940-1943.
- Freedman M, Oscar-Berman M. Selective delayed response deficits in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1986; 43:886-890.
- Friedenberg DL, Cummings JL. Parkinson's disease, depression and the 'on-off phenomenon'. *Psychosomatics* 1989; 30:94-99.
- Fudge JL, Emiliano AB. The extended amygdala and the dopamine system: another piece of the dopamine puzzle. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 306-16.
- Fukunishi I, Hosokawa K, Ozaki S. Depression antedating the onset of Parkinson's disease. *Jap J Psychiatr Neurol* 1991; 45:7-11.
- Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, et al. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18:524-530.
- Fuster JM. The prefrontal cortex. Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe. 2nd ed. Raven Press, New York. 1989,255 pp.
- Gabrieli JDE, Singh J, Stebbins GT, Goetz CG. Reduced working memory span in Parkinson's disease: evidence for the role of a frontostriatal system in working and strategic memory. *Neuropsychology* 1996; 10:322-332.
- Gambarana C, Ghiglieri O, Tagliamonte A, et al. Crucial role of D1 dopamine receptors in mediating the antidepressant effect of imipramina. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 50:147-151.
- Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Peripheral pharmacokinetics of levodopa in untreated, stable, and fluctuating parkinsonian patients. *Neurology* 1987; 37:940-044.
- Garron DC, Klawans HL, Narin F. Intellectual functioning of persons with idiopathic parkinsonism. *J Nervous Mental Dis* 1972; 154:445-452.
- Gaspar P, Gray F. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 1984; 64:43-52.
- Gaspar P, Duyckaerts C, Alvarez C, et al. Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1991; 30:365-37.
- Gemar MC, Kapur S, Segal ZV, et al. Effects of self-generated sad mood on regional cerebral activity: a PET study in

normal subjects. *Depression* 1996; 4:81-88.

George MS, Ketter TA, Parekh PI, et al. Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am J Psychiatry* 1995; 152:341-351.

Gerfen CR. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. *Annu Rev Neurosci* 1992;15:285-320.

Gerfen CR, Wilson CJ. The basal ganglia. In: Swanson LW, Björklund A, Hökfelt T, eds. *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, Vol 12: Integrated Systems of the CNS, part III. Elsevier Science, Amsterdam, 1996:371-468.

Gerlach M, Jellinger K, Riederer P. The possible role of noradrenergic deficits in selected signs of Parkinson's disease. In: *Noradrenergic Mechanisms In Parkinson's Disease*. Rota Raton, FL., CRC Press 1994; 5971.

Gerschlager W, Alesch F, Cunnington R, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves frontal cortex function in Parkinson's disease. An electrophysiological study of the contingent negative variation. *Brain* 1999;122:2365-2373.

German DC, Manaye K, Smith WK, et al. Midbrain dopaminergic cell loss in Parkinson's disease: computer visualization. *Ann Neurol* 1989; 26:507-514.

German DC, Manaye KF, White CL et al. Disease specific patterns of locus coeruleus cell loss. *Ann Neurol* 1992; 32:667-676.

Ghika J, Vingerhoets F, Albanese A, et al. Bipolar mood swings in mood in a patient with bilateral subthalamic deep brain stimulation (DBS) free of antiparkinsonian medication. *Parkinsonism Relat Disord* 1999; 5(Suppl):104.

Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the

Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:745-752.

Gibb WRG, Lees AJ. Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential death in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:388-396.

Giladi N, Shabtai H, Benbunan B, et al. The effect of treatment with rivastigmin (Exelon) on cognitive functions of patients with dementia and Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 56(suppl 3):A128.

Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:423-428.

Girault J-A, Greengard P. The neurobiology of dopamine signalling. *Arch Neurol* 2004; 61:641-644.

Girotti F, Carella F, Grassi MP, et al. Motor and cognitive performance of parkinsonian patients in the *on* and *off* phases of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:657-660.

Girotti F, Soliveri P, Carella F, et al. Dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:1498-1502.

Globus M, Mildworf B, Melamed E. Cerebral blood flow and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 1985; 35:1135-1139.

Glowinski J, Besson MJ, Cheramy A, Thierry AM. Disposition and role of newly synthesized amines in the central catecholaminergic neurons. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1972; 6:93-109.

Goerent IK, Lawrence AD, Brooks DJ. Reward processing in the parkinsonian

- brain: an activation study using PET. *Parkinsonism Rel Disord* 1999; 5:58.
- Goetz CG, Stebbins GT, Shale HM, et al. Utility of an objective dyskinesia rating scale for Parkinson's disease: inter- and intrarater reliability assessment. *Mov Disord* 1994; 9:390-394.
- Goetz CG, Blasucci L, Stebbins GT. Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease: is rapid titration preferable to slow?. *Neurology* 1999; 52:1227-1229.
- Goetz CG, Fahn S, Martínez-Martín P, et al. New version of the UPDRS: development methods and working document for field testing. *Neurology* 2005(Suppl 1):A394-395.
- Goldberg TE, Saint-Cyr JA, Weinberger DR. Assessment of procedural learning and problem solving in schizophrenic patients by Tower of Hanoi type tasks. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990; 2:165-173.
- Golden CJ. Stroop color and word test. Chicago, IL: Stoelting Co., 1978.
- Goldenberg G, Wimmer A, Auff E, Schnaberth G. Impairment of motor planning in patients with Parkinson's disease: evidence from ideomotor apraxia testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:1266-1272.
- Gonera EG, Van't Hof M, Berger HJC, et al. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12:871-876.
- Goodwin FK. Psychiatric side effects of levodopa in man. *JAMA* 1971; 218:1915-1919.
- Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Levodopa treatment may benefit or impair 'frontal' function in Parkinson's disease. *Lancet* 1986a; 2:970-971.
- Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease. A quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986b; 49:381-389.
- Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain* 1988; 111:299-321.
- Goto S, Hirano A, Matsumoto S. Subdivisional involvement of nigrostriatal loop in idiopathic Parkinson's disease and striatonigral degeneration. *Ann Neurol* 1989; 26:766-770.
- Granon S, Passetti F, Thomas KL, et al. Enhanced and impaired attentional performance after infusion of D1 dopaminergic receptor agents into rat prefrontal cortex. *J Neurosci* 2000; 20:1208-1215.
- Grant DA, Berg EA. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol* 1948; 39:404-411.
- Graybiel AM. Neurochemically specified subsystems in the basal ganglia. In: Evered D, O'Connor M, eds. *Functions of the Basal Ganglia*. Pitman, London, 1984:114-149.
- Graybiel AM. Neurotransmitter and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990;15:244-254.
- Graybiel AM. The basal ganglia and cognitive pattern generators. *Schizophr Bull* 1997; 23:459-469.
- Groenewegen H, Berendse HW, Wolters J, Lohman AHM. The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala: evidence for a parallel organization. *Prog Brain Res* 1990; 85:95-118.
- Groenewegen HJ, Berendse HW. Connections of the subthalamic nucleus with ventral striatopallidal parts of the

basal ganglia in the rat. *J Comp Neurol* 1990; 294:607-622.

Groenewegen H, Berendse HW. Anatomical relationships between the prefrontal cortex and the basal ganglia in the rat. In: Thierry AM, Glowinski J, Goldman-Rakic P, Christen Y, eds. *Motor and Cognitive Functions of The Prefrontal cortex*. Springer Verlag, Berlin 1994; 51-77.

Groenewegen HJ. Cortical-subcortical relationships and the limbic forebrain. In: Trimble MR, Cummings JL, eds. *Contemporary Behavioral Neurology*. Butterworth-Heinemann, Boston, MA, 1997: 29-48.

Grossman M, Carvell S, Gollomp S, et al. Sentence comprehension and praxis deficits in Parkinson's disease: evidence from ideomotor apraxia testing. *Neurology* 1991; 41:1620-1626.

Grossman M. Sentence processing in Parkinson's disease. *Brain Cogn* 1999; 40:387-413.

Grossman M, Kalmason J, Bernhardt N, et al. Cognitive resource limitations during sentence comprehension in Parkinson's disease. *Brain Lang* 2000; 73:1-16.

Grossman M, Glosser G, Kalmason J, et al. Dopamine supports sentence comprehension in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2001; 184:123-130.

Gulledge AT, Jaffe DB. Dopamine decreases the excitability of layer V pyramidal cells in the rat prefrontal cortex. *J Neurosci* 1998; 18:9139-9151.

Haber SN, Fudge JL, Mc Farland NR. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci* 2000; 20:2369-2382.

Habib M, Poncet M. [Loss of vitality, of interest and of the affect (athymia syndrome) in lacunar lesions of the corpus striatum]. *Rev Neurol* 1988; 144:571-577.

Hakim AM, Mathieson G. Dementia in Parkinson's disease. A neuropathologic study. *Neurology* 1979; 29:1209-1214.

Halgin R, Riklan M, Misiak H. Levodopa, parkinsonism and recent memory. *J Nerv Ment Dis* 1977; 164:268-272.

Halliday GM, Blumberg PC, Cotton RGH, et al. Loss of brainstem serotonin and substance P-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain Res* 1990a; 510:104-107.

Halliday GM, Li YW, Blumbergs PC, et al. Neuropathology of immunohistochemically identified brainstem neurons in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990b; 27:373-385.

Hantz P, Caradoc-Davies G, Caradoc-Davies T, et al. Depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1010-1014.

Harder S, Baas H, Bergemann N, et al. Concentration-effect relationship of levodopa in patients with Parkinson's disease after oral administration of an immediate release and a controlled release formulation. *Br J Pharmac* 1995; 39:39-44.

Hardie RJ, Lees AJ, Stern GM. On-off fluctuations in Parkinson's disease: a clinical and neuropharmacological study. *Brain* 1984; 107:487-506.

Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, Halliday GM. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125: 2431-45.

Hardy J, Adolfsson R, Alafuzoff I, et al. Transmitter deficit in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 1985; 7:745-763.

Harrington DL, Haaland KY, Yeo RA, Marder E. Procedural memory in Parkinson's disease: impaired motor but not visuoperceptual learning. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 12:323-329.

- Heaton RW. *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1981.
- Heaton RK, Chelune GI, Talley LL, et al. *Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Manual Revised and Expanded*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources Inc, 1993.
- Heimer L, Zahm DS, Alheid GF. Basal ganglia. In Paxinos G, ed. *The Rat Nervous System*, 2nd ed. Academic Press, Sydney, 1995:579-628.
- Helkala EL, Laulumaa V, Soininen H, Riekkinen PJ. Recall and recognition memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1988; 24:214-217.
- Helkala EL, Laulumaa V, Soininen H, Riekkinen PJ. Different error pattern of episodic and semantic memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Neuropsychologia* 1989; 27:1241-1248.
- Henderson R, Kurlan R, Kersum JM. Preliminary examination of the comorbidity of anxiety and depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4:257-264.
- Henry GM, Buchsbaum M, Murphy DL. Intravenous l-DOPA plus carbidopa in depressed patients: average evoked response, learning, and behavioral changes. *Psychosom Med* 1976; 38:95-105.
- Hernández-López S, Bargas J, Surmeier D, et al. D1 receptor activation enhances evoked discharge in neostriatal medium spiny neurons by modulating an L-type Ca²⁺ conductance. *J Neurosci* 1997;17:3334-42.
- Hernández-López S, Tkatch T, Pérez-Garci E, et al. D2 dopamine receptors in striatal medium spiny neurons reduce L-type Ca²⁺ currents and excitability via a novel PLC[β]1-IP3-calcineurin-signaling cascade. *J Neurosci* 2000;20:8987-95.
- Hietanen M, Teräväinen H. The effect of age of disease onset on neuropsychological performance in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:244-249.
- Higginson CI, Fields JA, Tröster AI. Which symptoms of anxiety diminish after surgical interventions for Parkinson's disease? *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14:117-121.
- Higginson CI, King DS, Levine D, et al. The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease. *Brain Cogn* 2003; 52:343-352.
- Hillen ME, Sage JI. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47:1180-1183.
- Hobson P, Meara J. 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* 1999; 28 :39-43.
- Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004; 19:1043-1049.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17:427-442.
- Holroyd CB, Coles MG. The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol Rev* 2002; 109:679-709.
- Hoover JE, Strick PL. Multiple output channels in the basal ganglia. *Science* 1993; 259:819-821.
- Hoogendijk WJG, Pall CW, Troost D, van Zwieten E, Swaab DF. Image analysis-assisted morphometry of the locus coeruleus in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 1995; 118:131-143.

- Hoogendijk WJG, Sommer IEC, Tissingh G, et al. Depression in Parkinson's disease the impact of symptom overlap on prevalence. *Psychosomatics* 1998; 39:416-421.
- Hopf WF, Mailliard WS, Gonzalez GF, et al. Atypical protein kinase C is a novel mediator of dopamine-enhanced firing in nucleus accumbens neurons. *J Neurosci* 2005; 25:985-989.
- Hornykiewicz O. The mechanisms of action of L-dopa in Parkinson's disease. *Life Sci* 1974; 15:1249-1259.
- Hornykiewicz O, Kish SJ. Neurochemical basis of dementia in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1984; 11:185-190.
- Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986; 45:19-34.
- Horstink MW, Zijlmans JC, Pasman JW, et al. Which risk factors predict the levodopa response in fluctuating Parkinson's patients? *Ann Neurol* 1990; 27:537-543.
- Hovestadt A, De Jong GJ, Meerwaldt JD. Spatial disorientation as an early symptom of Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37:485-487.
- Hozumi A, Hirata K, Tanaka H, Yamazaki K. Perseveration for novel stimuli in Parkinson's disease: an evaluation based on event-related potentials topography. *Mov Disord* 2000; 15:835-842.
- Hu MT, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, et al. Evidence for cortical dysfunction in clinically non-demented patients with Parkinson's disease: a proton MR spectroscopy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:20-26.
- Hu MT, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, et al. Cortical dysfunction in nondemented Parkinson's disease patients: a combined (31)P-MRS and (18)FDG-PET study. *Brain* 2000; 123:340-352.
- Hu MT, White SJ, Herlihy AH, et al. A comparison of [18F]-dopa PET an inversion recovery MRI in the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 56:1195-1200.
- Huber SJ, Shuttleworth EC, Paulson GW. Dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1986; 43:987-990.
- Huber SJ, Shulman HG, Paulson GW, Shuttleworth E. Fluctuations in plasma dopamine level impair memory in Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37:1371-1375.
- Huber SJ, Schulman HG, Paulson GW, Shuttleworth E. Dose-dependent memory impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 1989a; 39:438-440.
- Huber SJ, Shuttleworth EC, Friedenberg DL. Neuropsychological differences between the dementias of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 1989b; 46:1287-1291.
- Huber SJ, Friedenberg DL, Paulson GW, et al. The pattern of depressive symptoms varies with progression of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:275-278.
- Hubble JP, Cao T, Hassanein RES, et al. Risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43:1693-1697.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:181-184.
- Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50:140-148.
- Hughes TA, Ross HF, Musa S, et al. A 10-year study of the incidence and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54:1596-1602.

- Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54:1916-1921.
- Hutchinson M, Fazzini E. Cholinesterase inhibition in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:324-326.
- Iijima M, Osawa M, Iwata M, et al. Topographic mapping of P300 and frontal cognitive function in Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2000; 12:143-148.
- Iruela LM, Ibáñez-Rojo V, Inmaculada P, et al. Anxiety disorders and Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1992; 149:719-720.
- Isella V, Iurlaro S, Piolti R, et al. Physical anhedonia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:1308-1311.
- Ishikawa T, Dhawan V, Kazumata K, et al. Comparative nigrostriatal dopaminergic imaging with iodine-123-β CIT-FP/SPECT and fluorine-18 FDOPA/PET. *J Nucl Med* 1996; 7:1760-1765.
- Jaber M, Jones S, Giros B, Caron MG. The dopamine transporter: a crucial component regulating dopamine transmission. *Mov Disord* 1997; 12:629-633.
- Jackson DM, Westlind-Danielsson A. Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioral aspects. *Pharmacol Ther* 1994; 64:291-369.
- Jacobs DM, Marder K, Cote LJ, et al. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45:1691-1696.
- Jahanshahi M, Ardouin CM, Brown RG, et al. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123:1142-1154.
- Jagust WJ, Reed BR, Martin EM, et al. Cognitive function and regional cerebral blood flow in Parkinson's disease. *Brain* 1992; 115(part 2):521-537.
- Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15:126-131.
- Javoy F, Glowinski J. Dynamic characteristics of the functional compartment of dopamine in dopaminergic terminals of the rat striatum. *J Neurochem* 1971; 18:1305-1311.
- Javoy-Agid F, Agid Y. Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson's disease?. *Neurology* 1980; 30:1326-1330.
- Jellinger K. Overview of morphological changes in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987; 45:1-18.
- Jellinger KA, Paulus W. Clinicopathological correlations in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94(Suppl):S86-S88.
- Jellinger KA. Morphological substrates of dementia in parkinsonism. A critical update. *J Neural Transm* 1997; 51:57-82.
- Jellinger KA. Neuropathological correlates of mental dysfunction in Parkinson's disease: an update. In: Wolters ECH, Scheltens Ph and Berendse HW, eds. *Mental Dysfunction In Parkinson's Disease II*. Current Issues in Neurodegenerative Disease. Utrecht, The Netherlands, Academic Pharmaceutical Productions, 1999a:82-105.
- Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease -is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm* 1999b; 55:1-29.
- Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK, Poewe W. Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002; 109:329-339.
- Joel D, Weiner I. The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits:

- open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience* 1994; 63:363-379.
- Johnson AM, Almeida QJ, Stough C, et al. Visual inspection time in Parkinson's disease: deficits in early stages of cognitive processing. *Neuropsychologia* 2004; 42:577-583.
- Johnston TH, Brtochie JM. Drugs in development for Parkinson's disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5:720-726.
- Jordan N, Sagar HJ, Cooper JA. Cognitive components of reaction time in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:658-664.
- Joyce JN, Ryoo H, Gurevich EV, et al. Ventral striatal D3 receptors and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 7:225-230.
- Junqué C, Alegret A, Nobbe FA, et al. Cognitive and behavioral changes after unilateral posteroventral pallidotomy: relationship with lesional data from MRI. *Mov Disord* 1999; 14:780-789.
- Kanazawa A, Mizuno Y, Narabayashi H. Executive function in Parkinson's disease. *Rinsho Shinkeigaku* 2001; 41:167-172.
- Kane RL. Standardized and flexible batteries in neuropsychology: an assessment update. *Neuropsychol Rev* 1991; 2:281-339.
- Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153:466-476.
- Katai S. Everyday memory impairment in Parkinson's disease. *Rinsho Shinkeigaku* 1999; 39:913-919.
- Kaufman MJ, Madras BK. Severe depletion of cocaine recognition sites associated with the dopamine transporter in Parkinson's disease striatum. *Synapse* 1991; 9:43-49.
- Kearny TR. Parkinson's disease presenting as depressive illness. *J Irish Med Assoc* 1964; 54:117-119.
- Keshavan MS, David AS, Narayanan HS, et al. 'On-off' phenomena and manic-depressive mood shifts: case report. *J Clin Psychiatry* 1986; 47:93-94.
- Kensinger EA, Shearer DK, Locascio JJ, et al. Working memory in mild Alzheimer's disease and early Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2003; 17:239-239.
- Kim GW, Sohn YH, Huh K, Kim J-S. Relationship between the auditory P300 and the procedural memory function in drug-naive patients with Parkinson's disease. *Yonsei Med J* 1995; 36:367-371.
- Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* 1988; 318:876-880.
- Klimek V, Stockmeier C, Overholser J, et al. Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *J Neurosci* 1997; 17:8451-8458.
- Knowlton BJ, Mangels JA, Squire LR. A neostriatal habit learning system in humans. *Science* 1996; 273:1399-1402.
- Knutson B, Bjork JM, Fong GW, et al. Amphetamine modulates human incentive processing. *Neuron* 2004; 43:261-269.
- Kolomiets BP, Deniau JM, Mailly P, et al. Segregation and convergence of information flow through the cortico-subthalamic pathways. *J Neurosci* 2001; 21:5764-5772.
- Konishi S, Nakajima K, Uchida I, et al. Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain* 1999a; 12:981-991.

- Konishi S, Kawazu M, Uchida I, et al. Contribution of working memory to transient activation in human inferior prefrontal cortex during performance of the Wisconsin card Sorting Test. *Cereb Cortex* 1999b; 9:745-753.
- Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 278:52-58.
- Kormos TC, Meah Y, Miyawaki E, et al. Social phobia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11:601-602.
- Kosaka K, Tsuchiya K, Yoshimura M. Lewy body disease with and without dementia: a clinicopathological study of 35 cases. *Clin Neuropathol* 1988; 7:299-305.
- Kostic VS, Djuricic BM, Covickovic Sternic N, et al. Depression and Parkinson's disease. Possible role of serotonergic mechanisms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 234:94-96.
- Kostic VS, Filipovic SR, Lecic D, et al. Effects of age at onset on frequency of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1265-1267.
- Kövari E, Gold G, Hermann FR, et al. Lewy body densities in the entorhinal and anterior cingulate cortex predict cognitive deficits in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2003; 106:83-88.
- Krause N. Life stress, social support and self-esteem in an elderly population. *Psychol Aging* 1987; 2:349-356.
- Krack P, Limousin P, Benabid AL, Pollak P. Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350:1676.
- Krack P, Pollak P, Limousin P, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121:451-457.
- Krack P, Fraix V, Mendes A, et al. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17:S188-S197.
- Kuhar MJ, Ritz MC, Boja JW. The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. *Trends Neurosci* 1991; 14:299-302
- Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, et al. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal ageing, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1996; 40:399-410.
- Kuhn W, Muller T, Gerlach M, et al. Depression in Parkinson's disease: biogenic amines in CSF of 'de novo' patients. *J Neural Transm* 1996; 103:1441-1445.
- Kuiper MA, Weinstein HC, Bergmans PLM, et al. ^{99m}Tc- HM-PAO SPECT and dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:981.
- Kulisevsky J, Ávila A, Barbanj M, et al. Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels. *Brain* 1996; 119:2121-2132.
- Kulisevsky J, García-Sánchez C, López-Villegas D, et al. Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a one-year follow-up study on untreated patients comparing levodopa and pergolide. *Neurology* 1998; 50:A277.
- Kulisevsky J, García-Sánchez C, Berthier ML, et al. Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Mov Disord* 2000; 15:613-626.
- Kulisevsky J. Role of dopamine in learning and memory: implications for the treatment of cognitive dysfunction in

patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2000; 16:365-379.

Kulisevsky J, Litvan I, Berthier ML, et al. Neuropsychiatric assessment of Gilles de la Tourette patients: comparative study with other hyperkinetic and hypokinetic movement disorders. *Mov Disord* 2001; 16:1098-1104.

Kulisevsky J, Berthier M, Gironell A, et al. Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59:1421-1424.

Kunce JT, Blount JB, Tamkin AS. MMPI personality type and cognitive flexibility as determined by the Weigl Color-Form Sorting Test in psychiatric patients. *J Clin Psychol* 1987; 43:692-695.

Künig G, Leenders KL, Martin-Soelch C, et al. Reduced reward processing in the brains of parkinsonian patients. *Neuroreport* 2000; 11:3681-3687.

Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, et al. Cognitive functions in major depression and Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1997; 54:982-986.

Lacerda AL, Dalgalarondo P, Caetano D, et al. Neuropsychological performance and regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:657-665.

Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, et al. Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am J Psychiatry* 1997; 154:926-933.

Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. *New Engl J Med* 1998; 339:1130-1143 and 1044-1053.

Lange KW, Robbins TW, Marsden CD, et al. L-Dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology* 1992; 107:394-404.

Lange KW, Paul GM, Naumann M, Gsell W. Dopaminergic effects on cognitive performance in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1995; 46:423-432.

Laplane D, Baulac M, Pillon B, Panayotopoulou-Achimastos I. [Loss of psychic self-activation. Compulsive activity of obsessional type. Bilateral lenticular lesion]. *Rev Neurol* 1982; 138:137-141.

Larmande P, Palisson E, Saikai I, Maillot F. Disparition de l'akinésis dans une maladie de Parkinson au cours d'un accès maniaque. *Rev Neurol* 1993; 149:557-558.

Larrue V, Celsis P, Bes A, Marc-Vergnes JP. The functional anatomy of attention in humans: cerebral blood flow changes induced by reading, naming, and the Stroop effect. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14:958-962.

Lauterbach EC, Duvoisin RC. Anxiety disorders in familial parkinsonism [letter]. *Am J Psychiatry* 1991;148:274.

Lauterbach EC. The locus ceruleus and anxiety disorders in demented and nondemented familial parkinsonism (Letter). *Am J Psychiatry* 1993; 150:994.

Lauterbach EC, Freeman A, Vogel RL. Correlates of generalized anxiety and panic attacks in dystonia and Parkinson's disease. *Cogn Behav Neurol* 2003; 16:225-233.

Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward system gone awry? *Lancet Neurol* 2003; 2:595-603.

Le Bras C, Pillon B, Damier P, et al. At which steps of spatial working memory processing do striatofrontal circuits intervene in humans? *Neuropsychologia* 1999; 37:83-90.

LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23:155-184.

- Leenders KL, Wolfson L, Gibbs JM, et al. The effects of L-dopa on regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with Parkinson's disease. *Brain* 1985; 108:171-191.
- Leenders KL, Palmer AJ, Quinn N, et al. Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:853-860.
- Leentjens AF, Verhey FR, Luijckx GJ, Troost J. The validity of the Beck depression inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15:1221-1224.
- Leentjens AFG, Van der Akker M, Metsemakers JFM, et al. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003; 18:414-418.
- Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983; 106:257-270.
- Lees AJ. The on-off phenomenon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52(Suppl):29-37.
- Lees AJ. When did Ray Kennedy's Parkinson's begin? *Mov Disord* 1992; 7:110-116.
- Lemay S, Bedard MA, Rouleau I, Tremblay PL. Practice effect and test-retest reliability of attentional and executive tests in middle-aged to elderly subjects. *Clin Neuropsychol* 2004; 18:284-302.
- Lemke MR, Brecht J, Koester PH, et al. Effects of pramipexole on depression and anhedonia in Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2002, 17(Suppl 5):S224.
- Leung H-C, Skudlarski P, Gatanby JC, et al. An event-related functional MRI study of the Stroop color word interference task. *Cereb Cortex* 2000; 10:552-560.
- Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ. Parkinson's disease and depression: psychometric properties of the Beck Depression Inventory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:1401-1404.
- Levin BE, Llabre MM, Weiner WS. Cognitive impairments associated with early Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39:557-561.
- Levin BE, Llabre MM, Reisman S, et al. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41:365-369.
- Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, et al. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10:314-319.
- Levy G, Jacobs DM, Tang MX, et al. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17:1221-1226.
- Lewis SJ, Cools R, Robbins TW, et al. Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003a; 41:645-654.
- Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, et al. Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal circuitry. *J Neurosci* 2003b; 23:6351-6356.
- LeWitt PA, Nelson MV, Berchou RC, et al. Controlled-release carbidopa/levodopa (Sinemet 50/200 CR): Clinical and pharmacokinetic studies. *Neurology* 1989; 39(Suppl 2): 45-53.
- Lezak MD. *Neuropsychological assessment*, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1995.
- Lieberman P, Kako E, Friedman J, et al. Speech production, syntax comprehension, and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Brain Lang* 1992; 43:169-189.

- Lieberman AN. Point of view: dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1997; 3:151-158.
- Limousin P, Greene J, Pollak P, et al. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42:283-291.
- Linazasoro G, van Blercom N, Lasa A. [Hypothesis: Parkinson's disease, reward deficiency syndrome and addictive effects of levodopa]. *Neurología* 2004; 19:117-127.
- Liotti M, Mayberg HS, McGinnis S, et al. Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1830-1840.
- Litvan I, Mohr E, Williams J, et al. Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 41:634-643.
- Litvan I, Paulsen JS, Mega MS, Cummings JL. Neuropsychiatric assessment of patients with hyperkinetic and hypokinetic movement disorders. *Arch Neurol* 1998; 55:1313-1319.
- Liu Z, Tam WC, Xie Y, Zhao J. The relationship between regional cerebral blood flow and the Wisconsin Card Sorting Test in negative schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56:3-7.
- Lombardi WJ, Gross RE, Trépanier LL, et al. Relationship of lesion localization to cognitive outcome following microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson's disease: support for the existence of cognitive circuits in the human pallidum. *Brain* 2000; 123:746-758.
- Luquin MR, Vaamonde J, Obeso JA. Levodopa and 3-O-methyldopa plasma levels in parkinsonian patients with stable and fluctuating motor response. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12:46-54.
- Mahieux F, Fénelon G, Flahault A, et al. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:178-183
- Malapani C, Pillon B, Dubois B, Agid Y. Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *Neurology* 1994; 44:319-326.
- Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, et al. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry* 2002; 159:652-654.
- Marder K, Tang M-X, Cote L, et al. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995; 52:695-701.
- Maricle RA, Nutt JG, Carter JH. Mood and anxiety fluctuations in Parkinson's disease associated with levodopa infusion: preliminary findings. *Mov Disord* 1995a; 10:329-332.
- Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1995b; 45:1757-1760.
- Maricle RA, Valentine RJ, Carter J, et al. Mood response to levodopa infusion in early Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50:1890-1892.
- Marie RM, Barre L, Riou O, et al. PET imaging of neocortical monoaminergic terminals in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1995a; 9:55-71.
- Marie RM, Rioux P, Eustache F, et al. Clues about the functional neuroanatomy of verbal working memory. An study of resting brain glucose metabolism in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 1995b; 2:83-94.

- Marie RM, Barre L, Dupuy B, et al. Relationships between striatal dopamine denervation and frontal executive tests in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1999; 260:77-80.
- Marini P, Ramat S, Ginestroni A, Paganini M. Deficit of short-term memory in newly diagnosed untreated parkinsonism patients: reversal after L-dopa therapy. *Neurol Sci* 2003; 24:184-185.
- Markus HS, Costa DC, Lees AJ. HMPAO-SPECT in Parkinson's disease before and after L-dopa: correlation with dopaminergic responsiveness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:180-185.
- Markus HS, Lees AJ, Lennox G, et al. Patterns of regional cerebral blood flow in corticobasal degeneration studied using HMPAO-SPECT; comparison with Parkinson's disease and normal controls. *Mov Disord* 1995; 10:179-187.
- Marsden CD, Parkes JD. Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet* 1977; 1:345-349.
- Marsden CD, Jenner P. L-Dopa's action in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 1981; 4:148-150.
- Marsden CD. The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg lecture. *Neurology* 1982; 32:514-539.
- Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117:877-897.
- Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. Parkinson's disease. Clinical analysis of 100 patients. *Neurology* 1973; 23:783-790.
- Martin WRW, Adam MJ, Bergstrom M, et al. In vivo study of DOPA metabolism in Parkinson's disease. In: Fahn S, Marsden CD, Jenner P, Teychenne P, eds. *Recent Developments In Parkinson's Disease*. Raven Press, New York, 1986:97-102.
- Marttila RJ, Rinne UK. Epidemiology of Parkinson's disease in Finland. *Acta Neurol Scand* 1976; 53:81-102.
- Maruyama T. Deficit of explicit memory in Parkinson's disease demonstrated by auditory-verbal and visual-design learning tasks. *Nippon Rinsho* 1997; 55:195-201.
- Masterman D, DeSalles A, Baloh RW, et al. Motor, cognitive, and behavioral performance following unilateral ventroposterior pallidotomy for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1998; 55:1201-1208.
- Matison R, Mayeux R, Rosen J, Fahn S. 'Tip-of-the-tongue' phenomenon in Parkinson's disease. *Neurology* 1982; 32:567-570.
- Mattay VS, Tessitore A, Callicot JH, et al. Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 51:156-164.
- Mattila PM, Røyttä M, Torikka H, et al. Cortical Lewy bodies and Alzheimer-type changes in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 1998; 95:576-582.
- Mattila PM, Rinne JO, Helenius H, et al. Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2000; 100:285-290.
- Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot, B, et al. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 28:57-64.
- Mayberg HS, Starkstein SE, Peyser CE, et al. Paralimbic frontal lobe hypometabolism in depression associated with Huntington's disease. *Neurology* 1992; 42:1791-1797.
- Mayberg HS. Frontal lobe dysfunction in secondary depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6:428-442.

- Mayberg HS, Solomon DH. Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. *Adv Neurol* 1995; 65:49-60.
- Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. In: Salloway S, Malloy P, Cummings JL, eds. *The Neuropsychiatry Of Limbic And Subcortical Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1997:167-177.
- Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 1997; 8:1057-1061.
- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999; 156:675-682.
- Mayeux R, Stern Y, Rosen J, Leventhal J. Depression, intellectual impairment, and Parkinson's disease. *Neurology* 1981; 31:645-650.
- Mayeux R, Stern Y, Cote L, Williams BW. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34:642-646.
- Mayeux R, Stern Y, Sano M, et al. Clinical and biochemical correlates of bradyphrenia in Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37:1130-1134.
- Mayeux R. The 'serotonergic hypothesis' for depression in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990; 53:163-166.
- Mayeux R, Chen J, Mirabello E, et al. An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40 :1513-1517.
- Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, et al. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. *Arch Neurol* 1992; 49:492-497.
- Mayeux R, Stern Y, Sano M, et al. The relationship of serotonin to depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 3:237-244.
- McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol Med* 1998; 18:1007-1019.
- McCaffrey RJ, Westervelt HJ. Issues associated with repeated neuropsychological assessments. *Neuropsychol Rev* 1995; 5:203-221.
- McKeith IG, Perry EK, Perry RH. Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53:902-905.
- Meier MJ, Martin WE. Intellectual changes associated with levodopa therapy. *JAMA* 1970; 213:465-466.
- Meltzer HY, Lowy MT. The serotonin hypothesis of depression. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. New York, NY: Raven Press; 1987:513-526.
- Mentis MJ, McIntosh AR, Kenneth P, et al. Relationships among the metabolic patterns that correlate with mnemonic, visuospatial, and mood symptoms in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 2002; 159:746-754.
- Menza MA, Sage J, Marshall E, et al. Mood changes and 'on-off' phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990; 5:148-151.
- Menza MA, Golbe LI, Cody RA, Forman NE. Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. *Neurology* 1993a; 43:505-508.
- Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry* 1993b; 34:465-470.
- Menza M, Forman N, Sage JJ, et al. Psychiatric symptoms in Parkinson's disease: a comparison between patients

- with and without 'on-off' symptoms. *Biol Psychiatry* 1993c; 33:682-683.
- Menza MA, Mark MH, Burn DJ, et al. Personality correlates of [18F]dopa striatal uptake: results of positron-emission tomography in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7:176-179.
- Meredith GE, Totterdell S. Microcircuits in nucleus accumbens shell and core involved in cognition and reward. *Psychobiology* 1999, 27:165-186.
- Merschdorf U, Berg D, Csoti I, et al. Psychopathological symptoms of depression in Parkinson's disease compared to major depression. *Psychopathology* 2003; 36:221-225.
- Mesulam MM. Frontal cortex and behavior. *Ann Neurol* 1986; 19:320-325.
- Metman LV, Konitsiotis S, Chase TN. Pathophysiology of motor response complications in Parkinson's disease: hypothesis on the why, where, and what. *Mov Disord* 2000;15:3-8.
- Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD, et al. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci* 2002; 5:267-271.
- Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn* 2000a; 42:183-200.
- Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops. Motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev* 2000b; 31:236-250.
- Mikkelsen EJ, Detlor J, Cohen DJ. School avoidance and social phobia triggered by haloperidol in patients with Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 1981; 138:1572-1576.
- Milner B. Effects of different brain lesions on card sorting: the role of the frontal lobes. *Arch Neurol* 1963; 9:90-100.
- Mohr E, Mann Um, Miletich RS, et al. Neuropsychological and glucose metabolism profiles in asymmetric Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1992; 19:163-169.
- Mohr E, Mendiss T, Grimes JD. Late cognitive changes in Parkinson's disease with an emphasis on dementia. *Adv Neurol* 1995 ; 65:97-113.
- Mollion H, Ventr-Dominey J, Dominey PF, Broussolle E. Dissociable effects of dopaminergic therapy on spatial versus non-spatial working memory in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003; 41:1442-1451.
- Mohr E, Fabbrini G, Ruggieri S, et al. Cognitive concomitants of dopamine system stimulation in Parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:1192-1196.
- Monchi O, Petrides M, Petre V, et al. Wisconsin Card Sorting test revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2001; 21:7733-7741.
- Monchi O, Petrides M, Doyon J, et al. Neural basis of set-shifting deficits in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2004; 24:702-710.
- Moore RY. Organization of midbrain dopamine systems and the pathophysiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9 (Suppl 2): S65-71.
- Morel A, Loup F, Magnin M, et al. Neurochemical organization of the human basal ganglia: anatomofunctional territories defined by the distribution of calcium-binding proteins and SMI-32. *J Comp. Neurol* 2002; 443:86-103.
- Moro E, Esselink RJA, Bernard AL, Pollak P. Response to levodopa in parkinsonian patients with bilateral subthalamic

- nucleus stimulation. *Brain* 2002; 125:2408-2417.
- Morris RG, Ahmed S, Syed GM, Toone BK. Neural correlates of planning ability: frontal lobe activation during the Tower of London test. *Neuropsychologia* 1993; 31:1367-1378.
- Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. Clinical and [18F]dopa PET findings in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59:597-600.
- Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. An [18F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain* 1996a; 119:585-591.
- Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. Regional changes in [18F]dopa metabolism in the striatum in Parkinson's disease. *Brain* 1996b; 119:2097-2103.
- Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, et al. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:314-319.
- Morrison MW, Gregory RJ, Paul JJ. Reliability of the Finger Tapping Test and a note on sex differences. *Percept Mot Skills* 1979; 48:139-142.
- Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, Webster DD. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 1982; 32:133-137.
- Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, et al. Motor fluctuations in Parkinson's disease. Central pathophysiological mechanism, Part II. *Ann Neurol* 1988; 24:372-378.
- Muller U, Wachter T, Barthel H, et al. Striatal ¹²³beta-CIT SPECT and prefrontal cognitive functions in Parkinson's disease. *J Neural Transmission* 2000; 107:303-319.
- Muller T, Benz S, Bornke C. Delay of simple reaction time after levodopa intake. *Clin Neurophysiol* 2001; 112:2133-2137.
- Muller U, Reuter M, Hermann W, Gertz HJ. Levodopa dependency in Parkinson's disease: case report and review. *Neurol* 2002; 73:170-172.
- Murphy BL, Arnsten AFT, Goldman-Rakic PS, Roth RH. Increased dopamine turnover in the prefrontal cortex impairs spatial working memory performance in rats and monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996a; 93:1325-1329.
- Murphy BL, Arnsten AFT, Jentsch JD, Roth RH. Dopamine and spatial working memory in rats and monkeys: pharmacological reversal of stress-induced impairment. *J Neurosci* 1996b; 16:7768-7775.
- Nagahama Y, Okina T, Suzuki N, et al. The cerebral correlates of different types of perseveration in the Wisconsin Card Sorting Test. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:169-175.
- Nakano I, Hirano A. Parkinson's disease. Neuron loss in the nucleus basalis without concomitant Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1984; 15:415-418.
- Nakano K. Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions. *Brain Dev* 2000; 22(Suppl 1):S5-S16.
- Nauta WJH. Circuits connections linking cerebral cortex, limbic system, and corpus striatum. In: Doane, B.K. and Livingston, K.E., Editors, 1986. *The Limbic System: Functional Organization and Clinical Disorders*, Raven, New York, pp. 43-54.
- Narabayashi H. Status of mental dysfunction in Parkinson's disease. In: Wolters E Ch, Scheltens Ph and Berendse HW, eds. *Mental Dysfunction In Parkinson's Disease II*. Utrecht, The Netherlands, Academic Pharmaceutical

Productions, 1999:11-15.

Narita M, Akai H, Nagumo Y, et al. Implications of protein kinase C in the nucleus accumbens in the development of sensitization to metamphetamine in rats. *Neuroscience* 2004; 127:941-948.

Nausieda PA. Sinemet 'abusers'. *Clin Neuropharmacol* 1985; 8:318-327.

Neienckx RD, Canning LR, Piper IM, et al. Technetium-99m d,l-HM-PAO: a new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med* 1987; 28:191-202.

Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976; 12:313-324.

Neumann C, Baas H, Hefner R, Hor G. SPECT findings in the hemiparkinson syndrome using ^{99m}Tc-HMPAO. *Nuklearmedizin* 1989; 28:92-94.

Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol* 2002; 67:53-83.

Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG. Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104:380-386.

Nissenbaum H, Quinn NP, Brown RG, et al. Mood swings associated with the 'on-off' phenomenon in Parkinson's disease. *Psychol Med* 1987; 17:899-904.

Norman S, Tröster A, Fields J, Brooks R. Effects of depression and Parkinson's disease on cognitive functioning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002, 14:31-36.

Nuti A, Ceravolo R, Piccinni A, et al. Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol* 2004; 11:315-320.

Nutt JG. On-off phenomenon: relation to levodopa pharmacokinetics and pharma-

codynamics. *Ann Neurol* 1987; 22:535-540.

Nutt JG, Woodward WR, Carter JH, et al. Effects of long-term therapy on the pharmacodynamics of levodopa: relation to on-off phenomenon. *Arch Neurol* 1992; 49:1123-1130.

Nutt JG, Holford HG. The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order. *Ann Neurol* 1996; 39:561-573.

Nutt JG, Carter JH, Van Houten L, Woodward WR. Short- and long-duration responses to levodopa during the first year of levodopa therapy. *Ann Neurol* 1997; 42:349-355.

Nutt JG. Response to L-dopa in PD: the long and the short of it. *Neurology* 2000; 54:1884-1885.

Nutt JG, Lea ES, Van Houten L, et al. Determinants of tapping speed in normal control subjects with Parkinson's disease: differing effects of brief and continued practice. *Mov Disord* 2000; 15:843-849.

Nyholm D, Lennernas H, Gomes-Trolin C, Aquilonius SM. Levodopa pharmacokinetics and motor performance during activities of daily living in patients with Parkinson's disease on individual drug combinations. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25:89-96.

Obeso JA, Olanow CW, Nutt JG. Basal ganglia, Parkinson's disease and levodopa therapy. *Trends Neurosci* 2000; 23(Suppl 10):1S-126S.

Ochudlo S, Opala G, Jasinska-Myga B, et al. [Inferior frontal region hypoperfusion in Parkinson's disease with dementia]. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37(Suppl 5):133-144.

Ogasahara S, Nishikawa Y, Takahashi M, et al. Dopamine metabolism in the central nervous system after discontinuation of L-dopa therapy in

- patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1984; 66:151-163.
- Ogden JA, Growdon JH, Corkin S. Deficits on visuospatial tests involving forward planning in high-functioning parkinsonian. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1990; 3:125-139.
- Oh JD, Geller AI, Zhang G, Chase TN. Gene transfer of constitutively active protein kinase C into striatal neurons accelerates onset of levodopa-induced motor response alterations in parkinsonian rats. *Brain Res* 2003; 971:18-30.
- Ouchi Y, Yoshikawa E, Okada H, et al. Alterations in binding site density of dopamine transporter in the striatum, orbitofrontal cortex, and amygdala in early Parkinson's disease: compartment analysis for β -CFT binding with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1999; 45:601-610.
- Owen AM, Beksinska M, James M, et al. Dopamine dependent spatial working memory deficits in Parkinson's disease (abstract). *Soc Neurosci Abstr* 1991; 17:1261.
- Owen AM, James M, Leigh PN, et al. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain* 1992; 115:1727-1751.
- Owen AM, Roberts AC, Hodges JR, et al. Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain* 1993a; 116:1159-1175.
- Owen AM, Beksinska M, James M, et al. Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1993b; 31:627-644.
- Owen AM, Sahakian BJ, Hodges JR, et al. Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology* 1995; 9:126-140.
- Owen AM, Doyon J, Dagher A, et al. Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET: implication for higher cortical functions. *Brain* 1998; 121:949-965.
- Pahwa R, Lyons K, McGuire D, et al. Early morning akinesia in Parkinson's disease: effect of standard carbidopa/levodopa and sustained-release carbidopa/levodopa. *Neurology* 1996; 46:1059-1062.
- Pahwa R, Paolo A, Tröster A, Koller W. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 1998; 5:431-441.
- Paradiso S, Robinson RG, Andreasen NC, et al. Emotional activation of limbic circuitry in elderly normal subjects in a PET study. *Am J Psychiatry* 1997; 154:384-389.
- Pardo JV, Pardo J, Janer W, Raichle ME. The ACG cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:265-259.
- Pardo JV, Pardo PJ, Raichle ME: Neural correlates of self-induced dysphoria. *Am J Psychiatry* 1993; 150:713-719.
- Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, et al. Prefrontal dysfunction in young acute neuroleptic-naive schizophrenic patients: a resting and activation SPECT study. *Psychiatry Res* 1994; 55:131-139.
- Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, et al. The resting and activation issue of hypofrontality: a single photon emission computed tomography study in neuroleptic-naive and neuroleptic free-schizophrenic female patients. *Biol Psychiatry* 1998; 44:78-790.
- Parent A. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990; 13:254-258.
- Parent A, Hazrati L-N. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev* 1995a; 20:91-127.
- Parent A, Hazrati L-N. Functional

anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev* 1995b; 20:91-127.

Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. London: Sherwood, Neely, and Jones; 1817.

Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocoferol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Parkinson Study Group. Ann Neurol* 1996; 39:37-45.

Parkinson Study Group. Pramipexol vs. levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinson Study Group. JAMA* 2000; 284:1931-1938.

Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effect of pramipexole vs. levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002; 287:1653-1661.

Pascual-Leone A, Grafman J, Clark K, et al. Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 1993; 34:594-602.

Pascual-Sedano B, García-Sánchez C, Gironell A, et al. A double-blind, comparative study of the acute effects of levodopa (LD) and bilateral globus pallidus (GP) stimulation on 'frontal' neuropsychological performance in Parkinson's disease (PD). *Neurology* 1999; 52(Suppl 2):A514.

Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991; 50:743-755.

Peavy GM, Salmon D, Bear PI, et al. Detection of mild cognitive deficits in Parkinson's disease patients with the WAIS-R NI. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7:535-543.

Peppard RF, Martin WR, Carr GD, et al. Cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia. *Arch Neurol* 1992; 49:1262-1268.

Péran P, Rascol O, Démonet J-F, et al. Deficit of verb generation in nondemented patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18:150-156.

Perozzo P, Rizzone M, Bergamasco B, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: comparison of pre- and postoperative neuropsychological evaluation. *J Neurol Sci* 2001a; 192:9-15.

Perozzo P, Rizzone M, Bergamasco B, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: behavioral modifications and familiar relations. *J Neurol Sci* 2001b; 22:81-82.

Perry R, McKeith I, Perry E. Lewy body dementia. Clinical, pathological and neurochemical interconnections. *J Neural Transm Suppl* 1997; 51:95-109.

Perry EK, Curtis M, Dick DJ, et al. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 43:413-421.

Perry EK, McKeith I, Thompson P, et al. Topography, extent, and clinical relevance of neurochemical deficits in dementia of Lewy body type, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 640:197-202.

Perry E, Irving D, Kerwin JM, et al. Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction from Alzheimer disease. *Alz Dis Assoc Disord* 1993; 7:69-79.

Peterson BS, Skudlarski P, Gatenby JC, et al. An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregion subserving multiple distributed

- attentional systems. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1237-1258.
- Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, et al. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20:77-81.
- Phillips AG, Carr GD. Cognition and the basal ganglia: a possible substrate for procedural knowledge. *Can J Neurol Sci* 1991; 14:381-385.
- Piasecki SD, Jefferson JW. Psychiatric complications of deep brain stimulation in Parkinson's disease (Review). *J Clin Psychiatry* 2004; 65:845-849.
- Piccirilli M, D'Alessandro P, Finali G, Piccinin G. Early frontal impairment as a predictor of dementia in patients with Parkinson's disease (Letter). *Neurology* 1997; 48:546-547.
- 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; 36:1179-1185.
- Pillon B, Dubois B, Cusimano G, et al. Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non-dopaminergic lesions? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989a; 52:201-206.
- Pillon B, Dubois B, Bonnet A-M, et al. Cognitive slowing in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment: the 15-objects test. *Neurology* 1989b; 39:762-768.
- Pillon B, Dubois B, Ploska A, Agid Y. Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1991; 41:634-643.
- Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 1993; 650:374-379.
- Pillon B, Ardouin C, Damier P, et al. Neuropsychological changes between 'off' and 'on' STN or GPI stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55:411-418.
- Pillon B, Boller F, Levy R, Dubois B. Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. In: Boller F, Cappa S, ed. *Handbook Of Neuropsychology*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2001:311-371.
- Pirker W, Holler I, Gerschlager W, et al. Measuring the rate of progression of Parkinson's disease over a 5-year period with beta-CIT SPECT. *Mov Disord* 2003; 18:1266-1272.
- Pizzolato G, Dam M, Borsato N, et al. 99mTc-HM-PAO SPECT in Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8(6):S101-108.
- Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:636-642.
- Poewe W, Gerstenbrand F, Ransmayr G, et al. Premorbid personality of Parkinson patients. *J Neural Transm* 1983; 19:215-224.
- Poewe W, Berger W, Benke Th, Schelosky L. High-speed memory scanning in Parkinson's disease: adverse effects of levodopa. *Ann Neurol* 1991; 29:670-673.
- Poewe, Luginger E. Depression in Parkinson's disease: impediments to recognition and treatment options. *Neurology* 1991; 52 (S3):S2-S6.
- Portin R, Rinne UK. Neuropsychological responses of parkinsonian patients to long term levodopa treatment. In: Rinne UK, Klinger M, Stamm G, editors. *Parkinson's Disease: Current Progress, Problems And Management*. Amsterdam: Elsevier North Holland, 1980: 271-304.
- Portin R, Rinne UK. Predictive factors for cognitive deterioration and dementia in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987; 45:413-416.

- Portin R, Laatu S, Revonsuo A, Rinne UK. Impairment of semantic knowledge in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2000; 57:1338-1343.
- Potts NL, Davidson JR, Kjrishnan KR, et al. Magnetic resonance imaging in social phobia. *Psychiatry Res* 1994; 52:35-42.
- Potts NL, Book S, Davidson JR. The neurobiology of social phobia. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11:43-48.
- Priebe S. Levodopa dependence: a case report. *Pharmacopsychiatry* 1984; 17:109-110.
- Pullman SL, Watts RL, Juncos JL, et al. Dopaminergic effect on simple and choice reaction time performance in Parkinson's disease. *Neurology* 1988; 38:249-254,
- Racette BA, Hartlein JM, Hershey T, et al. Clinical features and comorbidity of mood fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14:438-442.
- Rafal RD, Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ. Cognition and the basal ganglia. *Brain* 1984; 107:1083-1094.
- Ragland JD, Glahn DC, Gur RC, et al. PET regional cerebral blood flow change during working and declarative memory: relationship with task performance. *Neuropsychology* 1997; 11:222-231.
- Ragland JD, Gur RC, Glahn DC, et al. Frontotemporal cerebral blood flow change during executive and declarative memory tasks in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Neuropsychology* 1998; 12:399-413.
- Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. A case-control study of smoking habits, dementia, and other illnesses in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37:226-232.
- Rajput AH, Fenton ME, Di Paolo T, et al. Human brain metabolism in levodopa-induced dyskinesia and wearing-off. *Parkinsonism & Related Disorders* 2004;10:221-226.
- Ransmayr G, Schmidhuber-Eiler B, Karamat E, et al. Visuoperception and visuospatial and visuorotational performance in Parkinson's disease. *J Neurol* 1987; 235:99-101.
- Rakshi JS, Uema T, Ito K, et al. Frontal, midbrain and striatal dopaminergic function in early and advanced Parkinson's disease: a 3D [18F]dopa PET study. *Brain* 1999; 122:1637-1650.
- Rakshi JS, Pavese N, Uema T, et al. A comparison of the progression of early Parkinson's disease in patients started on ropinirole or L-dopa: a [18F]dopa PET study. *J Neural Transm* 2002; 109:1433-1443.
- Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagilina as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365:947-954.
- Ravizza SM, Ivry RB. Comparison of the basal ganglia and cerebellum in shifting attention. *J Cogn Neurosci* 2001; 13:285-297.
- Read N, Hughes TA, Dunn EM, et al. Dementia in Parkinson's disease: incidence and associated factors at 14-years of follow-up. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 7(Suppl):S109.
- Reading PJ, Luce AK, McKeith IG. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Mov Disord* 2001; 16:1171-1174.
- Reid WG, Haly MA, Morris JG, . Et al. A longitudinal study of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. *J Clin Neurosci* 1996; 3:327-333.

- Rektorova I, Rektor I, Bares V, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurology* 2003; 10:399-406.
- Rektorova I, Rektor I, Bares V, et al. Cognitive performance in people with Parkinson's disease and mild or moderate depression: effects of dopamine agonists in an add-on to L-Dopa therapy. *Eur J Neurology* 2005; 12:9-15.
- Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128:1314-1322.
- Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1219-1233.
- Richard IH, Schiffer RB, Kurlan R. Anxiety and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8:383-392.
- Richard IH, Justus AW, Kurlan R. Relationship between mood and motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13:35-41.
- Richard IH, Frank S, McDermott MP, et al. The ups and downs of Parkinson disease: a prospective study of mood and anxiety fluctuations. *Cogn Behav Neurol* 2004; 17:201-207.
- Richards M, Cote LJ, Stern Y. Executive function in Parkinson's disease: set-shifting or set-maintenance? *J Clin Exp Neuropsychol* 1993; 15:266-279.
- Riehemann S, Volz HP, Stutzer P, et al. Hypofrontality in neuroleptic-naive schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting test - a fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251:66-71.
- Riklan M, Whelihan W, Cullinan T. Levodopa and psychometric test performance in parkinsonism: 5 years later. *Neurology* 1976; 26:173-179.
- Riley DE, Lang AE. The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43:1459-1464.
- Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, et al. Depression in Parkinson's disease: a positron emission study. *Br J Psychiatry* 1994; 165:333-339.
- Ring HA, Serra-Mestres J. Neuropsychiatry of the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:12-21.
- Rinne JO, Rummukainen J, Paljarvi L, Rinne UK. Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Ann Neurol* 1989; 26:47-50.
- Rinne JO, Portin R, Ruottinen H, et al. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson's disease: [18F]fluorodopa positron emission tomographic study. *Arch Neurology* 2000; 57:470-475.
- Robbins TW. The case for frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1966; 16:391-402.
- Robbins TW. Refining the taxonomy of memory. *Science* 1996; 273:1353-1354.
- Robbins T, Evritt B. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 1996; 6:228-236.
- Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L. The prefrontal cortex: executive and cognitive functions. Oxford University Press, oxford UK. 1998;248 pp.
- Robinson AL, Heaton RK, Lehman RA, Stilson DW. The utility of the Wisconsin Card Sorting Test in detecting and localizing frontal lobe lesions. *J Consult Clin Psychol* 1980; 48:605-614.
- Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, et al. Mood disorders in stroke patients:

- importance of location of lesion. *Brain* 1984; 107:81-93.
- Rodin G, Voshart K. Depression in the medically ill: an overview. *Am J Psychiatry* 1986; 143:696-705.
- Rogers D, Lees AJ, Smith E, et al. Bradyphrenia in Parkinson's disease and psychomotor retardation in depressive illness. An experimental study. *Brain* 1987; 110:761-776.
- Rogers RD, Sahakian BJ, Hodges JR, et al. Dissociating executive mechanisms of task control following frontal lobe damage and Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121:815-842.
- Rogers RD, Andrews TC, Grsby PM, et al. Contrasting cortical and subcortical activations produced by attentional-set shifting and reversal learning in humans. *J Cogn Neurosci* 2000; 12:142-162.
- Romanides AJ, Duffy P, Kalivas PW. Glutamatergic and dopaminergic afferents to the prefrontal cortex regulate spatial working memory in rats. *Neuroscience* 1999; 92:97-106.
- Romito LM, Raja M, Daniele A, et al. Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17:1371-1374.
- Rondot P, de Recondo J, Coignet A, Ziegler M. Mental disorders in Parkinson's disease after treatment with L-Dopa. *Adv Neurol* 1984; 40:259-269.
- Roos RA, Jongen JC, van der Velda EA. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11:236-242.
- Rosse RB, Peters J. Depression dependent parkinsonism: case report. *Int J Psychiatry Med* 1986; 16:85-90.
- Rossor MN. Parkinson's disease and Alzheimer's disease as disorders of the isodendritic core. *BMJ* 1981; 283:1588-1590.
- Routh LC, Black JL, Ahlskog JE. Parkinson's disease complicated by anxiety. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:733-735.
- Rowe DC, Sterver C, Gard JM, et al. The relation of the dopamine transporter gene (DAT1) to symptoms of internalizing disorders in children. *Behav Genet* 1998; 28:215-225.
- Rub U, del Treddicii K, Schultz C, et al. Parkinson's disease: the thalamic components of the limbic loop are severely impaired by alpha-synuclein immunopositive inclusion body pathology. *Neurobiol Aging* 2002; 23:245-254.
- Ruberg M, Agid Y. Dementia in Parkinson's disease. In: Iversen L, Iversen S, Snyder S, eds. *Handbook Of Psychopharmacology*. New York: Plenum Press; 1988:157-206.
- Sagar HJ, Sullivan EV, Gabrieli JD, et al. Temporal ordering and short-term memory deficits in Parkinson's disease. *Brain* 1988; 111:525-535.
- Sagar HJ. Parkinsonian syndrome associated with dementia. In: Growdon JH, Rossor MN, eds. *The Dementias*. Boston, Oxford, Johannesburg, Melbourne, New Delhi-Singapore, Butterworth-Heinemann 1998:81-112.
- Sage JI, Mark MH. Basic mechanisms of motor fluctuations. *Neurology* 1994; 44(Suppl 6):S10-14.
- Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Neuropsychological and psychiatric side effects in the treatment of Parkinson's disease (Review). *Neurology* 1993; 43(6 Suppl):47S-52S.
- Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Procedural learning and neostriatal function in man. *Brain* 1988; 116:1159-1175.
- Saint-Cyr JA, Trépanier LL, Kumar R, et al. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the

- subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123:2091-2108.
- Saint-Cyr JA. Frontal-striatal circuit functions: context, sequence, consequence (Review). *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9:103-127.
- Sampson SM. Treating depression with selective serotonin reuptake inhibitors: a practical approach. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:739-744
- Sano M, Stern Y, Williams J, et al. Coexisting dementia and depression in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989; 46:1284-1286.
- Sano M, Stern Y, Cote L, et al. Depression in Parkinson's disease: a biochemical model. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990; 2:88-92.
- Santamaría J, Tolosa E, Vallés A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986; 36:1130-1133.
- Sato F, Parent M, Levesque MF, et al. Axonal branching pattern of neurons of the subthalamic nucleus in primates. *J Comp Neurol* 2000; 424:142-152.
- Satoh T, Nakai S, Sato T, Kimura M. Correlated coding of motivation and outcome of decision by dopamine neurons. *J Neurosci* 2003; 29:9913-9923.
- Sawada H, Udaka F, Kameyama M, et al. SPECT findings in Parkinson's disease associated with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:960-963.
- Sawaguchi T, Matsumura M, Kubota K, 1990. Catecholaminergic effects on neuronal activity related to a delayed response task in monkey prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 1990; 63:1385-1399.
- Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science* 1991; 251:947-950.
- Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. The role of D1 dopamine receptor in working memory: local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *J Neurophysiol* 1994; 71: 515-528.
- Scatton B, Rouquier L, Javoy-Agid F, Agid Y. Dopamine deficiency in the cerebral cortex in Parkinson's disease. *Neurology* 1982; 32:1039-1040.
- Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, et al. Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983; 321-328.
- Schapira AHV. Parkinson's disease; science, medicine, and the future. *BMJ* 1999; 318:311-314.
- Schiffer RB, Kurlan R, Rubin A, et al. Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1988; 145:1020-1022.
- Schneider F, Gur RE, Mozley LH, et al. Mood effects on limbic blood flow correlate with emotional self-rating: a PET study with O-15 labeled water. *Psychiatry Res* 1995; 61:265-283.
- Schneider FR, Liebowitz MR, Abi-Dargham A, et al. Low dopamine D₂ receptor binding potential in social phobia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:457-459.
- Schneider F, Habel U, Volkman J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus enhances emotional processing in Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:296-302.
- Shohamy D, Myers CE, Grossman S, et al. Cortico-striatal contributions to feedback-based learning: converging data from neuroimaging and neuropsychology. *Brain* 2004; 127:851-859.

- Shohamy D, Myers CE, Gekhman KD, et al. Dopaminergic modulation of learning and generalization in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2005 (In press).
- Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN. On-off response: clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology* 1975; 25:1144-1148.
- Shrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000; 123:2297-2305.
- Shrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease -an update (Review). *J Neurol* 2004; 251:795-804.
- Schroeder U, Kuehler A, Haslinger B, et al. Subthalamic nucleus stimulation affects striato-anterior cingulate cortex circuit in a response conflict task: a PET study. *Brain* 2002; 125:1995-2004.
- Schroeder U, Kuehler A, Lange KW, et al. Subthalamic nucleus stimulation affects a fronto-temporal network: a PET study. *Ann Neurol* 2003; 54:445-450.
- Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8:193-197.
- Schultz W, Romo R, Ljungberg T, et al. Reward-related signals carried by dopamine neurons. In: Houk JC, Davis JL, Beiser DG, eds. *Models of Information Processing in the Basal Ganglia*. MIT Press, Cambridge, 1995:233-248.
- Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997; 275:1593-1599.
- Schultz W. Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7:191-197.
- Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002; 36:241-263.
- Schuurman AG, van der Akker M, Ensink KTJL, et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression. A retrospective cohort study. *Neurology* 2002; 58:1501-1504.
- Schwarz J, Storch A, Koch W et al. Loss of dopamine transporter binding in Parkinson's disease follows a single exponential rather than linear decline. *J Nucl Med* 2004; 45:1694-1697.
- Scott R, Gregory R, Hines N, et al. Neuropsychological, neurological and functional outcome following pallidotomy for Parkinson's disease. A consecutive series of eight simultaneous bilateral and twelve unilateral procedures. *Brain* 1998; 121:659-675.
- Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, et al. Decreased single-photon emission computed tomographic [¹²³I]β-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38:589-598.
- Seiler S, Perleth D, Gasser T, et al. Partnership and depression in Parkinson's disease. *Behav Neurol* 1992; 5:75-78.
- Serra-Mestres J, Ring HA. Vulnerability to emotionally negative stimuli in Parkinson's disease: an investigation using the emotional Stroop task. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1999; 12:52-57.
- Serra-Mestres J, Ring HA. Evidence supporting a cognitive model of depression in Parkinson's disease. *J Nerv Mental Dis* 2002; 190:407-410.
- Sesack SR, Pickel VM. Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J Comp Neurol* 1992; 320:145-160..
- Shulman LM, Taback RL, Bean J, et al. Co-morbidity of the non-motor symptoms

- of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16:507-510.
- Siemers ER, Shekhar A, Quaid K, Dickson H. Anxiety and motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993; 8:501-506.
- Simon HA. The functional equivalence of problem solving skills. *Cognit Psychol* 1975; 7:268-288.
- Siuciak JA, Fujiwara RA. The activity of pramipexole in the mouse forced swim test is mediated by D2 rather than D3 receptors. *Psychopharmacology* 2004; 175:163-169.
- Skeel RL, Crosson B, Nadeau SE, et al. Basal ganglia dysfunction, working memory, and sentence comprehension in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2001; 39:962-971.
- Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, et al. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13:187-196.
- Slovin H, Abeles M, Vaadia E, et al. Frontal cognitive impairments and saccadic deficits in low-dose MPTP-treated monkeys. *J Neurophysiol* 1999; 81:858-874.
- Smiley JF, Levey AI, Ciliax BJ, Goldman-Rakic PS. D1 dopamine receptor immunoreactivity in human and monkey cerebral cortex: predominant localization in dendritic spines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:5720-5724.
- Smith FW, Besson JA, Gemmell HG, Sharp PF. The use of technetium-HM-PAO in the assessment of patients with dementia and other neuropsychiatric conditions. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988a; 8:S116-122.
- Smith FW, Gemmell HG, Sharp PF, Besson JA. Technetium-99m HMPAO imaging in patients with basal ganglia disease. *Br J Radiol* 1988b; 61:914-920.
- Snoptaw S, Watoson DW, Relber C, et al. Randomized controlled pilot trial of cabergoline, hydergine and levodopa/carbidopa: Los Angeles Cocaine Rapid Efficacy Screening Trial (CREST). *Addiction* 2005; 100(Suppl1):78-90.
- Soukup VM, Ingram F, Schiess MC, et al. Cognitive sequelae of unilateral posteroventral pallidotomy. *Arch Neurol* 1997; 54:947-950.
- Soyka M, Huppert D. L-Dopa abuse in a patient with former alcoholism. *Br J Addict* 1992; 87:117-118.
- Spampinato U, Habert MO, Mas JL, et al. 99mTc-HM-PAO SPECT and cognitive impairment in Parkinson's disease: a comparison with dementia of the Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:787-792.
- Spencer SE, Wooten GF. Altered pharmacokinetics of L-dopa metabolism in rat striatum deprived of dopaminergic innervation. *Neurology* 1984;34:1105-1108.
- Spielberg CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *STAI Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto (CA): Consulting Psychologist Press, 1970.
- Spigst OL, von Scheel C. Levodopa dependence and abuse in Parkinson's disease. *Pharmacotherapy* 1997; 17:1027-1030.
- Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388:839-840.
- Sprengelmeyer R, Canavan AG, Lange HW, Hömberg V. Associative learning in degenerative neostriatal disorders: contrasts in explicit and implicit remembering between Parkinson's and Huntington's diseases. *Mov Disord* 1995; 10:51-65.
- Stacy M, Bowron A, Guttman M, et al. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease:

- Comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord* 2005; 20:726-733.
- Stam CJ, Visser SL, Op de Coul AA, et al. Disturbed frontal regulation of attention in Parkinson's disease. *Brain* 1993; 116:1139-1158.
- Starkstein SE, Robinson RG, Price TR. Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of poststroke mood disorders. *Brain* 1987; 110: 1045-1059.
- Starkstein SE, Preziosi TJ, Berthier ML, et al. Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 1989a; 112:1141-1153.
- Starkstein SE, Preziosi TJ, Bolduc PL, Robinson RG. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 1990a; 178:27-31.
- Starkstein SE, Esteguy M, Berthier ML, et al. Evoked potentials, reaction time and cognitive performance in *on* and *off* phases of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989b; 52:338-340.
- Starkstein SE, Bolduc PL, Mayberg HS, et al. Cognitive impairment and depression in Parkinson's disease: a follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990b; 53:597-602.
- Starkstein SE, Mayberg SE, Preziosi TJ, et al. Reliability, validity and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992a; 4:134-139.
- Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, et al. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992b; 55:377-382.
- Starkstein SE, Robinson RG, Leiguarda R. Et al. Anxiety and depression in Parkinson's disease. *Behavioural Neurology* 1993; 6:151-154.
- Stebbins G, Gareli J, Shannon K, et al. Impaired frontostriatal cognitive function following posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *Brain Cogn* 2000; 42:348-363.
- Stefurak T, Mikulis D, Mayberg H, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease dissociates mood and motor circuits: a functional MRI case study. *Mov Disord* 2003; 18:1508-1516.
- Stein M, Henser IJ, Juncos JL, et al. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147:217-220.
- Steinling M, Leys D, Amegassi F, et al. Assessment of dementia with HMPAO-Tc: which is the best reference for the quantification? In: Schmidt HAE, Chambron J, eds. *Nuclear Medicine. Quantitative Analysis In Imaging And Functions*. Strasbourg, France: Schattauteur; 1989:349-351.
- Stern Y, Mayeux R, Rosen J, Ilson J. Perceptual motor dysfunction in Parkinson's disease: a deficit in sequential and predictive voluntary movement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46:145-151.
- Stern Y, Mayeux R, Cote L. Reaction time and vigilance in Parkinson's disease. Possible role of altered norepinephrine metabolism. *Arch Neurol* 1984; 41:1086-1089.
- Stern Y, Langston JW. Intellectual changes in patients with MPTP-induced parkinsonism. *Neurology* 1985; 35:1506-1509.
- Stern Y, Tetrud JW, Martin WR, et al. Cognitive change following MPTP exposure. *Neurology* 1990; 40:261-264.
- Stern Y, Marder K, Tang MX, Mayeux R. Antecedent clinical features associated with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1993a; 43:1690-1692.
- Stern Y, Richards M, Sano M, Mayeux R. Comparison of cognitive changes in

- patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Ann Neurol* 1993b; 50:1040-1045.
- Sternberg S. High-speed scanning in human memory. *Science* 1966; 153:652-654.
- Stocchi F, Brusa L. Cognition and emotion in different stages and subtypes of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247(Suppl 2):II 114-121.
- Stoessl AJ, De la Fuente Fernández. Dopamine receptors in Parkinson's disease: imaging studies. In: Gordin A, Kaakkola S, Teräväinen H, eds. *Parkinson's Disease: Advances In Neurology* Vol 91, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003:65-71.
- Strang J, Edwards G. Cocaine and crack: the drug and the hype are both dangerous. *BMJ* 1989; 299:337-338.
- Strick PL, Dum PD, Picard N. Macro-organization of the circuits connecting the basal ganglia with the cortical motor areas. In: Houk JC, Davis JL, Beiser DG, eds. *Models of Information Processing in the Basal Ganglia*. MIT Press, Cambridge, 1995:117-130.
- Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18:643-662.
- Stuss DT, Benson DF. *The frontal lobes*. Raven Press, New York, 1986.
- Stuss DT, Levine B, Alexander MP, et al. Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia* 2000; 38:388-401.
- Sugiyama H, Hainfellner JA, Yoshimura M, Budka H. Neocortical changes in Parkinson's disease, revisited. *Clin Neuropathol* 1994; 13:55-59.
- Sullivan GM, Coplan JD, Kent JM, Gorman JM. The noradrenergic system in pathological anxiety: a focus on panic with relevance to generalized anxiety and phobias. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1205-1218.
- Swagushi T. The role of D1-dopamine related receptors in working memory-guided movements mediated by frontal cortical areas. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 7:9-19.
- Swainson R, Rogers RD, Sahakian BJ, et al. Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia* 2000; 42:596-612.
- Takahashi H, Yahata N, Koeda M, et al. Effects of dopaminergic and serotonergic manipulation on emotional processing: A pharmacological fMRI study. *Neuroimage* 2005 (in press).
- Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol* 1996; 53:175-179.
- Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain* 1986; 109:845-883.
- Taylor JR, Elsworth JD, Roth RH, et al. Cognitive and motor deficits in the acquisition of an object retrieval/detour task in MPTP-treated monkeys. *Brain* 1990; 113:617-637.
- Taylor SF, Kornblum S, Lauber EJ, et al. Isolation of specific interference processing in the Stroop task: PET activation studies. *Neuroimage* 1997; 6:81-92.
- Tessitore A, Hariri AR, Fera F, et al. Dopamine modulates the response of the human amygdala: a study in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2002;22: 9099-9103.

- Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N, Lo TCN. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 2003; 79:561-565.
- The Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease. Results from an international survey. *Mov Disord* 2002; 17:60-67.
- Thiel A, Hilker R, Kessler J, et al. Activation of basal ganglia loops in idiopathic Parkinson's disease: a PET study. *J Neural Transm* 2003; 110:1289-1301.
- Thierry AM, Godbout R, Mantz J, Glowinski J. Influence of the ascending monoaminergic systems on the activity of the rat prefrontal cortex. *Prog Brain Res* 1990; 85:357-365.
- Tien AY, Schlaepfer TE, Orr W, Pearlson GD. SPECT brain blood flow change with continuous ligand infusion during previously learned WCST performance. *Psychiatry Res* 1998; 82:47-52.
- Tiihonen J, Kuikka J, Bergstrom K, et al. Dopamine reuptake site densities in patients with social phobia. *Am J Psychiatry* 1997; 154:239-242.
- Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, et al. Cholinergic dysfunctions in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54:407-411.
- Tison F, Dartigues JF, Auriocombe S, et al. Dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45:705-708.
- Toone BK, Okocha CI, Sivakumar K, Syed GM. Change in regional cerebral blood flow due to cognitive activation among patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177:222-228.
- Torack RM, Morris JC. The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. *Arch Neurol* 1988; 45:497-450.
- Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, et al. STN deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Cog* 2000; 42:324-347.
- Trillet M, Vighetto A, Croisile B, et al. [Hemiballismus with logorrhea and thymo-affective disinhibition caused by hematoma of the left subthalamic nucleus]. *Rev Neurol (Paris)* 1995; 151:416-419.
- Tröster AI, Paolo AM, Lyons KE, et al. The influence of depression on cognition in Parkinson's disease: a pattern of impairment distinguishable from Alzheimer's disease. *Neurology* 1995a; 45:672-676.
- Tröster AI, Stalp LD, Paolo AM, et al. Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression. *Arch Neurol* 1995b; 52:1164-1169.
- Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G, et al. Clustering and switching on verbal fluency tests in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4:137-143.
- Tsuchiya H, Yamaguchi S, Kobayashi S. Impaired novelty detection and frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2000; 38:645-654.
- Turjansky N, Lees AJ, Brooks DJ. In vivo studies on striatal dopamine D1 and D2 site binding in L-dopa-treated Parkinson's disease patients with and without dyskinesias. *Neurology* 1997; 49:717-723.
- Uekermann J, Daum I, Peters S, et al. Depressed mood and executive dysfunction in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2003; 107:341-348.
- Uhl GR, Hedreen JC, Price DL. Parkinson's disease: loss of neurons from the ventral tegmental area contralateral to therapeutic surgical lesions. *Neurology* 1985; 35:215-218.
- Uitti RJ, Wharen RE, Turk MF, et al. Unilateral pallidotomy for Parkinson's disease: comparison of outcome in

- younger versus elderly patients. *Neurology* 1997; 49:1072-1077.
- Ungless MA. Dopamine: the salient issue. *Trends Neurosci* 2004; 27:702-706.
- UPDRS Taskforce. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord* 2003; 18:738-750.
- Vakil E, Herishanu-Naaman S. Declarative and procedural learning in Parkinson's disease patients having tremor or bradykinesia as the predominant symptom. *Cortex* 1998; 34:611-620.
- Van Horne C, Hoffer BJ, Strömberg I, Gerhardt GA. Clearance and diffusion of locally applied dopamine in normal and 6-hydroxydopamine-lesioned rat striatum. *J Pharmacol Exper Ther* 1992; 263:1285-1292.
- Van Praag HM, De Haan S. Central serotonergic metabolism and frequency of depression. *Psychiatr Res* 1979; 1:219-224.
- Van Praag HM. Serotonin and affective psychopathology in Parkinson's disease. A psychobiological hypothesis with therapeutic consequences. In: Wolters Ech, Scheltens Ph, eds. *Mental Dysfunction In Parkinson's Disease*. ICG publications, Dordrecht 1994; 335-348.
- Vázquez A, Jiménez-Jiménez FJ, García-Ruiz P. 'Panic attacks' in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1993; 87:14-18.
- Vendrell P, Junqué C, Pujol J, et al. The role of prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia* 1995; 33:341-352.
- Verity MA, Roitberg B, Kepes JJ. Mesocorticolimbic dementia: clinicopathological studies of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:492-495.
- Verma A, Moghaddam B. NMDA receptor antagonists impair prefrontal cortex function as assessed by spatial delayed alternation performance in rats: modulation by dopamine. *J Neurosci* 1996; 16: 373-379.
- Verma A, Moghaddam B. Regulation of striatal dopamine release by metabotropic glutamate receptors. *Synapse* 1998; 28:220-226.
- Vermersch P, Delacourte A, Javoy-Agid F, et al. Dementia in Parkinson's disease: biochemical evidence for cortical involvement using the immunodetection of abnormal Tau proteins. *Ann Neurol* 1993; 33:445-450.
- Villardita C, Smirni P, le Pira F, et al. Mental deterioration, visuoperceptive disabilities and constructional apraxia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1982; 66:112-120.
- Vingerhoets FJG, Villemure JG, Temperli P, et al. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease. Two-year follow-up. *Neurology* 2002; 58:396-401.
- Vingerhoets G, Verleden S, Santens P, et al. Predictors of cognitive impairment in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:793-796.
- Vokaer M, Abou Azar N, Zegers de Beyl D. Effects of levodopa on upper limb mobility and gait in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:1304-1307.
- Volz HP, Gaser C, Hager F, et al. Brain activation during cognitive stimulation with the Wisconsin Card Sorting Test. A functional MRI study on healthy volunteers and schizophrenics. *Psychiatry Res* 1997; 75:145-157.
- Vriezen ER, Moskovich M. Memory for temporal order and conditional associative-learning in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1990; 28:1283-1293.
- Wagner J, Vitali P, Palfreyman MG, et al. Simultaneous determination of 3,4-dihydroxyphenylamine, 5-hydroxy-trypto-

- phan, dopamine, 4-hydroxy-3-methoxyphenylalanine, norepinephrine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, homovanilic acid, serotonin, and 5-hydroxyindoleacetic acid in rat cerebrospinal fluid and brain by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Neurochem* 1982; 38:1241-1254.
- Warburton JW. Memory disturbance and the Parkinson syndrome. *Br J Med Psychol* 1967; 40:169-171.
- Währens J, Gerlach J. Bromocriptine and imipramine in endogenous depression: a double-blind controlled trial in outpatients. *J Affect Disord* 1981; 3:193-202.
- Walsh K, Bennett G. Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad Med J* 2001; 77:89-93.
- Weintraub D, Moberg PJ, Culbertson W, et al. Dimensions of executive function in Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20:140-144.
- Welsh M, McDermott MP, Holloway RG, et al. Development and testing of the Parkinson's disease quality of life scale. *Mov Disord* 2003; 18:637-645.
- Wertman E, Speedie L, Shemesh Z, et al. Cognitive disturbances in parkinsonian patients with depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1993; 6:31-37.
- Westin JE, Anderson M, Lundblad M, Cenci MA. Persistent changes in striatal gene expression induced by long-term L-Dopa treatment in a rat model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2001; 14:1171-1176.
- Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL III, Price DL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1983; 13:243-248.
- Whitehouse PJ. The concept of subcortical and cortical dementia: another look. *Ann Neurol* 1986; 19:1-6.
- Whittington CJ, Podd J, Kan MM. Recognition memory impairment in Parkinson's disease: power and meta-analyses. *Neuropsychology* 2000; 14:233-246.
- Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54:93-101.
- Widnell K. Pathophysiology of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; (Suppl 11):S17-S22.
- Williams GV, Goldman-Rakic PS. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in pre-frontal cortex. *Nature* 1995; 376:572-575.
- Williams JB. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251(Suppl 2):116-12.
- Willner P. Sensitization of dopamine D₂- or D₃-type receptors as a final common pathway in antidepressant drug action. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18:S49-S56.
- Willner P. The mesolimbic dopamine system as a substrate for (rapid?) antidepressant action. *Int Clin Psychopharmacol* 1997a; 12(Suppl 3): S7-S14.
- Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic miLD-Stress (CMS) model of depression: a ten-year review and evaluation. *Psychopharmacology* 1997b; 134:319-329.
- Willner P. Dopamine and depression In: G. Di Chiara, eds. *Handbook of Experimental Pharmacology: Dopamine In The CNS*, Springer, Berlin 2002:387-416.
- Wilson RS, Kaszniak AW, Klawans HL, Garron DC. High speed memory scanning in parkinsonism. *Cortex* 1980; 16:67-72.
- Wilson JM, Levey AI, Rajput A, et al. Differential changes in neurochemical markers of striatal dopamine nerve

- terminals in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47:718-726.
- Wise SP, Murray EA, Gerfen CR. The frontal cortex-basal ganglia system in primates. *Crit Rev Neurobiol* 1996; 10:317-356.
- Wise RA. Neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol* 1996; 6:243-251.
- Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5:483-494.
- Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59:408-413.
- Wolfsohn R, Angrsit B. A pilot trial of levodopa/carbidopa in early cocaine abstinence. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:440-442.
- Wolters EC, Francot CMJE. Mental dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disord* 1998; 4:107-112.
- Woods SP, Tröster AI. Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9:17-24.
- Woodward TS, Bub DN, Hunter MA. Task switching deficits associated with Parkinson's disease reflect depleted attentional resources. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1948-1955.
- Wu RM, Chiu HC, Wang M, Chen RC. Risk factors on the occurrence of response fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993; 5:127-133.
- Wu G, Baraldo M, Furlanut M. Inter-patient and intra-patient variations in the baseline tapping test in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg* 1999; 99:182-184.
- Wu JC, Iacono R, Ayman M, et al. Correlation of intellectual impairment in Parkinson's disease with FDG PET scan. *Neuroreport* 2000; 11:2139-2144.
- Yamamoto M. [Depression in Parkinson's disease] (Review). *Nippon Rinsho* 2004; 62:1661-1666.
- Yang YK, Chen CC, Lee IH, et al. Association between regional cerebral blood flow and eye-tracking performance and the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenics. A single photon emission computed tomography study. *Psychiatry Res* 2003; 123:37-48.
- Yeh KC, August TF, Bush DF, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: A summary of human studies. *Neurology* 1989; 39(Suppl 2):25-38.
- Yokohama T, Imamura Y, Sugiyama K, et al. Impaired frontostriatal cognitive functioning following posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1999; 90:1005-1010.
- Yoshii F, Barker WW, Chang JY, et al. Sensitivity of cerebral glucose metabolism to age, gender, brain volume, brain atrophy and cerebro-vascular risk factor. *J Cerebr Flo Metab* 1988; 8:654-661.
- Yücel M, Pantelis C, Stuart G, et al. Anterior cingulate activation during Stroop task performance: a PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002, 159:251-254.
- Zahm DS, Brog JS. On the significance of subterritories in the 'accumbens' part of the rat ventral striatum. *Neuroscience* 1992; 50:751-767.
- Zahrt J, Taylor JR, Mathew RG, Arnsten AFT. Supranormal stimulation of dopamine D1 receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance. *J Neurosci* 1997; 17:8528-8535.

Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E. On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998; 11:111-119.

Zald DH, Boileau I, El-Dearedy W, et al. Dopamine transmission in the human striatum during monetary reward tasks. *J Neurosci* 2004; 24:4105-4112.

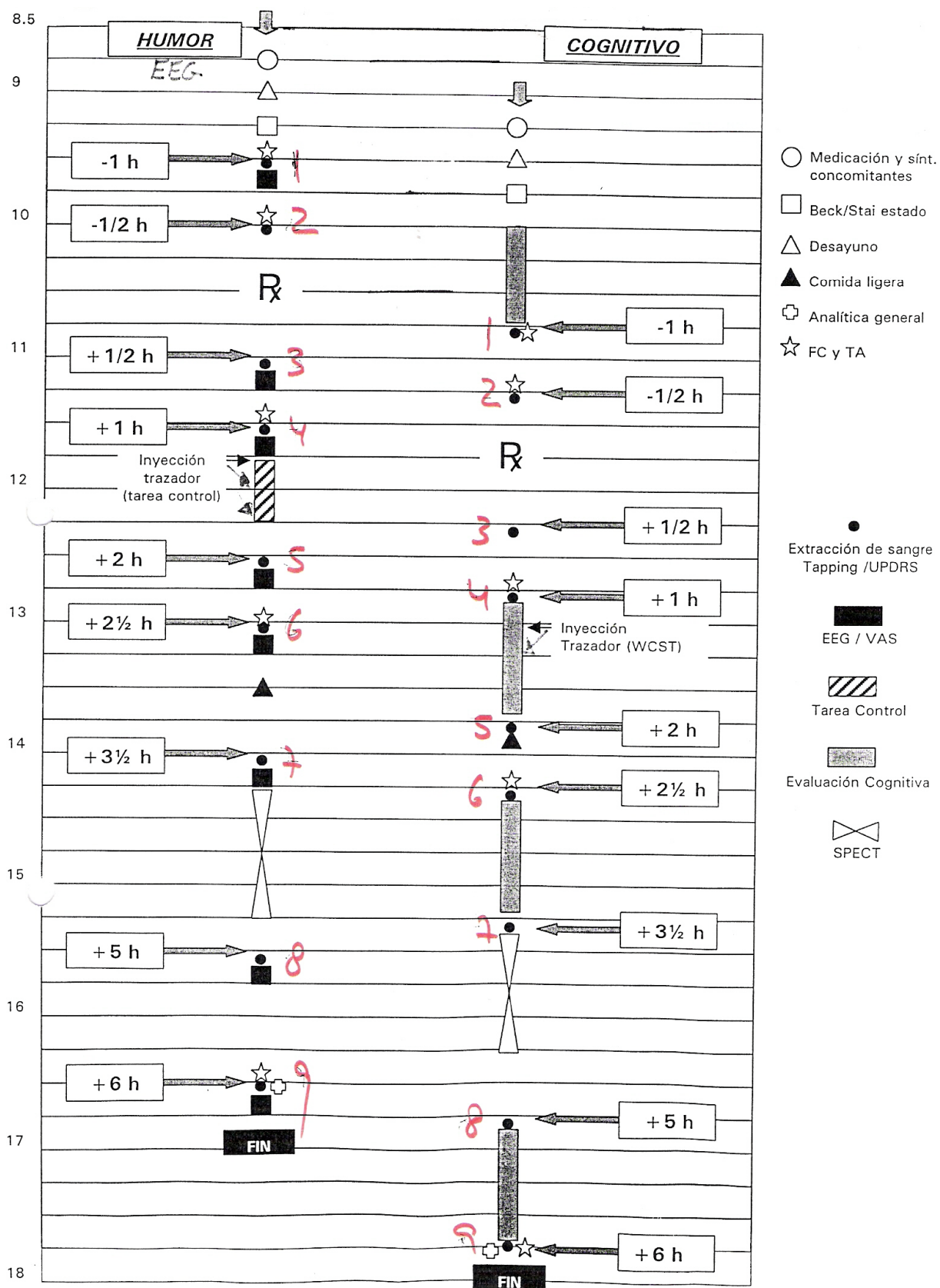
Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis P. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease. Relationship to frontostriatal circuitry (Review). *Cogn Behav Neurol* 2003; 16:193-210.

Zimmermann P, SprengelBmeyer R, Fimm B, Wallesch CW. Cognitive slowing in decision tasks in early and advanced Parkinson's disease. *Brain Cogn* 1992; 18:60-69.

Zimmerman M, Chelminski I. Generalized anxiety disorder in patients with major depression: is DSM-IV's hierarchy correct? *Am J Psychiatry* 2003;160:504-512.

Zweig RM, Cardilio JE, Cohen M, et al. The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43:986-991.

APÉNDICE I ESQUEMA DEL ESTUDIO



APÉNDICE II ESCALAS DEL ESTUDIO

Subescala III de la UPDRS. Examen Motor

Lenguaje

0-normal

1-leve pérdida de expresión, dicción y/o volumen

2-monótono, mal articulado pero comprensible

3-marcada dificultad, difícil de entender

4-ininteligible

Expresión Facial

0-normal

1-leve hipomimia, podría ser normal ('cara de póker')

2-leve pero definida disminución anormal de la expresión

3-moderada hipomimia, labios separados parte del tiempo

4-cara fija, labios separados 1/2 cm o más con pérdida completa de expresión

Temblor de reposo (boca, extremidad superior derecha, extremidad superior izquierda, extremidad inferior derecha y extremidad inferior izquierda)

0-ausente

1-leve e infrecuente

2-leve en amplitud y persistente, o moderado en amplitud pero solo presente intermitentemente

3-moderado en amplitud y presente la mayor parte del tiempo

4-marcado en amplitud y presente la mayor parte del tiempo

Temblor postural o de acción (extremidad superior derecha y extremidad superior izquierda)

0-ausente

1-leve, presente con acción

2-moderado, presente con acción

3-moderado, presente con acción y manteniendo la postura

4-marcado, interfiere con la alimentación

Rigidez (cuello, extremidad superior derecha, extremidad superior izquierda, extremidad inferior derecha y extremidad inferior izquierda)

0-ausente

1-leve o sólo detectable con movimientos en espejo

2-leve a moderada

3-marcada, el rango de movimiento se alcanza con facilidad

4-severa; el rango de movimiento se alcanza con dificultad

Movimientos de pinza (mano derecha y mano izquierda)

0-normal

1-leve lentitud, y/o reducción en amplitud

2-moderada dificultad.

3-severa dificultad.

4-puede apenas realizarlos

Movimientos de la mano (abrir y cerrar las manos en rápida sucesión) (mano derecha y mano izquierda)

0-normal

1-leve lentitud, y/o reducción en amplitud

2-moderada dificultad.

3-severa dificultad.

4- apenas puede realizarlos

Movimientos alternantes rápidos (pronación y supinación de las manos) (mano derecha y mano izquierda)

0-normal

1-leve lentitud, y/o reducción en amplitud

2-moderada dificultad.

3-severa dificultad.

4- apenas puede realizarlos

Agilidad en las extremidades inferiores (derecha e izquierda)

0-normal

1-leve lentitud, y/o reducción en amplitud

2-moderada dificultad.

3-severa dificultad.

4- apenas puede realizarlos

Levantarse de una silla (con brazos cruzados)

0-normal

1-lento, puede necesitar más de un intento

2-se empuja hacia arriba con los brazos o la silla

3-tiende a caer hacia atrás, puede necesitar muchos intentos pero puede levantarse sin ayuda

4-incapaz de levantarse sin ayuda

Postura

0-normal erecta

1-levemente inclinada, podría ser normal para una persona mayor

2-moderada alteración de la postura; puede existir inclinación hacia un lado

3-severa inclinación con cifosis; puede haber moderada inclinación hacia un lado

4-marcada flexión con postura muy anormal

Marcha

0-normal

1-anda lentamente, puede arrastrar los pies con pasos cortos, pero no hay festinación o retropulsión

2-anda con dificultad, con poca o sin ayuda; puede existir festinación, pasos cortos o propulsión

3-afectación severa, necesita ayuda frecuente

4-no puede andar ni con asistencia

Estabilidad postural (test de retropulsión)

0-normal

1-retropulsión, pero se recupera sin ayuda

2-ausencia de respuesta postural; caería si no se coge por el examinador

3-muy inestable, tiende a perder el equilibrio de modo espontaneo

4-incapaz de mantenerse de pie sin ayuda

Bradicinesia/ Hipocinesia

0-ninguna

1-minima lentitud, podría ser normal

2-leve lentitud y escasez de movimientos, definitivamente anormales, o reducción de la amplitud de los movimientos

3-moderada lentitud, escasez de movimientos, o reducción de la amplitud de los movimientos

4-marcada lentitud, escasez de movimientos, o reducción de la amplitud de los movimientos

Cuestionario de Depresión de Beck

1.
 - A. No me siento triste.
 - B. Me siento triste.
 - C. Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo.
 - D. Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo.

2.
 - A. No me siento especialmente desanimado de cara al futuro.
 - B. Me siento desanimado de cara al futuro.
 - C. Siento que no hay nada por lo que luchar.
 - D. El futuro es desesperanzador y las cosas no mejorarán.

3.
 - A. No me siento como un fracasado.
 - B. He fracasado más que la mayoría de las personas.
 - C. Cuando miro hacia atrás, lo único que veo es un fracaso tras otro.
 - D. Soy un fracaso total como persona.

4.
 - A. Las cosas me satisfacen igual que antes.
 - B. No disfruto de las cosas igual que antes.
 - C. Ya no tengo ninguna satisfacción de las cosas.
 - D. Estoy insatisfecho o aburrido con respecto a todo.

5.
 - A. No me siento especialmente culpable.
 - B. Me siento culpable en bastantes ocasiones.
 - C. Me siento culpable en la mayoría de las ocasiones.
 - D. Me siento culpable constantemente.

6.
 - A. No creo que este siendo castigado.
 - B. Siento que quizá este siendo castigado.
 - C. Espero ser castigado.
 - D. Siento que estoy siendo castigado.

7.
 - A. No estoy descontento de mí mismo.
 - B. Estoy descontento de mí mismo.
 - C. Continuamente me culpo por mis faltas.
 - D. Me culpo por todo lo malo que sucede.

8.
 - A. No me considero peor que cualquier otro.
 - B. Soy crítico conmigo mismo por mis debilidades o errores.
 - C. Continuamente me culpo por mis faltas.
 - D. Me culpo por todo lo malo que sucede.

-
9.
 - A. No tengo ningún pensamiento de suicidio.
 - B. A veces pienso en suicidarme, pero no lo haré.
 - C. Desearía poner fin a mi vida.
 - D. Me suicidaría si tuviese oportunidad.
 10.
 - A. No lloro más de lo normal.
 - B. Ahora lloro más que antes.
 - C. Lloro continuamente.
 - D. No puedo dejar de llorar aunque me lo proponga.
 11.
 - A. No estoy especialmente irritado.
 - B. Me molesto o irrito mas fácilmente que antes.
 - C. Me siento irritado continuamente.
 - D. Ahora me irritan cosas que antes no me molestaban en absoluto.
 12.
 - A. No he perdido el interés por los demás.
 - B. Estoy menos interesado en los demás que antes.
 - C. He perdido gran parte del interés por los demás.
 - D. He perdido todo interés por los demás.
 13.
 - A. Tomo mis propias decisiones igual que antes.
 - B. Evito tomar decisiones más que antes.
 - C. Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes.
 - D. Me es imposible tomar decisiones.
 14.
 - A. No creo tener peor aspecto que antes.
 - B. Estoy preocupado porque parezco envejecido y poco atractivo.
 - C. Noto cambios constantes en mi aspecto físico que me hacen parecer poco atractivo.
 - D. Creo que tengo un aspecto horrible.
 15.
 - A. Trabajo igual que antes.
 - B. Me cuesta más esfuerzo de lo habitual comenzar a hacer algo.
 - C. Tengo que obligarme a mí mismo para hacer algo.
 - D. Soy incapaz de llevar a cabo ninguna tarea.
 16.
 - A. Duermo igual que antes.
 - B. No duermo igual que antes.
 - C. Me despierto 1-2 horas antes de lo habitual y me cuesta volver a dormir.
 - D. Me despierto 1-2 horas antes de lo habitual y ya no puedo volver a dormir.
 17.
 - A. No me siento más cansado que antes.
 - B. Me canso más que antes.
 - C. Me canso en cuanto hago cualquier cosa.
 - D. Estoy demasiado cansado para hacer nada.

18. A. Mi apetito no ha disminuido.
B. No tengo tanto apetito como antes.
C. Ahora tengo mucho menos apetito.
D. He perdido completamente el apetito.
19. A. No he perdido peso últimamente.
B. He perdido más de 2 Kg.
C. He perdido más de 4 Kg.
D. He perdido más de 7 Kg.
20. A. No estoy preocupado por mi salud.
B. Me preocupan los problemas físicos como dolores.
C. Me preocupan las enfermedades y me resulta difícil pensar en otras cosas.
D. Estoy tan preocupado por las enfermedades que soy incapaz de pensar en otras cosas.
21. A. No he observado ningún cambio en mi interés por el sexo.
B. La relación sexual me atrae menos que antes.
C. Estoy mucho menos interesado por el sexo que antes.
D. He perdido totalmente el interés sexual.

Stai-estado (STAI-E)

A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación de 0 a 3 que indique mejor COMO SE SIENTE USTED AHORA MISMO, en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

	Nada	Algo	Bastante	Mucho
1. Me siento calmado	0	1	2	3
2. Me siento seguro	0	1	2	3
3. Estoy tenso	0	1	2	3
4. Estoy contrariado	0	1	2	3
5. Me siento cómodo (estoy a gusto)	0	1	2	3
6. Me siento alterado	0	1	2	3
7. Estoy preocupado por posibles desgracias futuras	0	1	2	3
8. Me siento descansado	0	1	2	3
9. Me siento angustiado	0	1	2	3
10. Me siento confortable	0	1	2	3
11. Tengo confianza en mi mismo	0	1	2	3
12. Me siento nervioso	0	1	2	3
13. Estoy desasosegado, intranquilo	0	1	2	3
14. Me siento muy 'atado' (como oprimido)	0	1	2	3
15. Estoy relajado	0	1	2	3
16. Me siento satisfecho	0	1	2	3
17. Estoy preocupado	0	1	2	3
18. Me siento aturdido y sobreexcitado	0	1	2	3
19. Me siento alegre	0	1	2	3
20. En este momento me siento bien	0	1	2	3

COMPRUEBE SI HA CONTESTADO A TODAS LAS FRASES CON UNA SOLA RESPUESTA

Stai-Rasgo (STAI-R)

A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación de 0 a 3 que indique mejor COMO SE SIENTE USTED EN GENERAL, en la mayoría de las ocasiones. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa cómo se siente usted generalmente.

	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Me siento bien	0	1	2	3
2. Me canso rápidamente	0	1	2	3
3. Siento ganas de llorar	0	1	2	3
4. Me gustaría ser tan feliz como otros	0	1	2	3
5. Pierdo oportunidades por no decidirme pronto	0	1	2	3
6. Me siento descansado	0	1	2	3
7. Soy una persona tranquila, serena y sosegada	0	1	2	3
8. Veo que las dificultades se amontonan y no puedo con ellas	0	1	2	3
9. Me preocupo demasiado por cosas sin importancia	0	1	2	3
10. Soy feliz	0	1	2	3
11. Suelo tomarme las cosas demasiado en serio	0	1	2	3
12. Me falta confianza en mí mismo	0	1	2	3
13. Me siento seguro	0	1	2	3
14. Evito enfrentarme a las crisis o dificultades	0	1	2	3
15. Me siento triste (melancólico)	0	1	2	3
16. Estoy satisfecho	0	1	2	3
17. Me rondan y molestan pensamientos sin importancia	0	1	2	3
18. Me afectan tanto los desengaños, que no puedo olvidarlos	0	1	2	3
19. Soy una persona estable	0	1	2	3
20. Cuando pienso sobre asuntos y preocupaciones actuales, me pongo tenso y agitado	0	1	2	3

COMPRUEBE SI HA CONTESTADO A TODAS LAS FRASES CON UNA SOLA RESPUESTA