

Déficits neuropsicológicos y enfermedad de Parkinson

A. VÁZQUEZ *

E. VILA **

T. ORTIZ ***

SUMMARY

The knowledge of the controversy whether Parkinson's disease (PD) causes dementia moved the authors to investigate neuropsychologically a collective of their own.

They analyzed the results of a sample consisted of 13 patients and 12 control subjects of similar characteristics. They were tested by the following bathery: WAIS, Weschler's clinical Memory Tests, Trail Making, Seashore's Rithme test and Hasleatd Category Test.

* *Servicio de Neurología. Unidad de Patología extrapiramidal. Hospital clínico de San Carlos. Madrid.*

** *Unidad de Neuropsicología. Hospital clínico de San Carlos. Profesor de Psicometría de la Universidad Nacional de Educación a Distancia. Madrid.*

*** *Unidad de Neuropsicología. Hospital clínico de San Carlos. Profesor titular de Psicobiología de la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid.*

The results have allowed them to take out the following conclusions:

1. There is a general lowering in the global performances, but not reaching the constituting of a true dementia (DMS-III).
2. Specific deficits in spatial-cognitive visual-motor and motor planning areas.
3. Memory and learning impairments only on the visual area.
4. The degree of the impairments only correlates with age and not with the disease duration.
5. It correlates also positively with bradikinesia and mainly with losing motor automatisms but negatively with rigidity and tremor.

Finally they consider essential that PD does not causes dementia, but specific neuropsychological troubles; and that PD and dementia association implies the presence of other disease connected with/or different from primary PD.

Key words: Neuropsychology and PD. Cognitive procesing and PD. Visual perception and visual motor deficits in PD.

RESUMEN

Movidos por la controversia de si la enfermedad de Parkinson (EP) está ligada o no con la demencia, los autores se han propuesto una investigación neuropsicológica de un colectivo propio.

En el presente trabajo analizan los resultados de una muestra previa de 13 sujetos y 12 controles similares. Para ello han empleado tests globales y específicos: WAIS, memoria de Weschler, Trail Making, Ritmo de Seashore y Category test de Haslted.

Los resultados les permiten sacar las siguientes conclusiones: 1) Menor rendimiento global de la muestra pero sin constituir verdadera demencia (DMS-III). 2) Marcados déficits específicos en áreas espacial-cognitiva, visuo-motora y de planificación motora. 3) Trastornos de memoria y aprendizaje limitados al área visual. 4) Correlación de la gravedad de los trastornos con la edad y no con la duración de la enfermedad. 5) Correlación negativa de los trastornos con temblor y rigidez: correlación positiva con bradicineria y, sobre todo, con la pérdida de automatismos motores.

Finalmente, consideran esencial que la EP no causa demencia, sino trastornos neuropsicológicos específicos; y que la asociación de EP y demencia significa la existencia de otra enfermedad asociada o diferente de la EP primaria.

Palabras clave: Neuropsicología y Parkinson. Procesos cognitivos y Parkinson. Déficit visoperceptivos y visomotores en Parkinson.

INTRODUCCIÓN

Ya desde Parkinson en 1817 (15), que expresamente afirmaba que los enfermos con parálisis agitante no estaban demenciados, existe una polémica aún no resuelta sobre la conexión existente entre Parkinson y demencia. Desde entonces numerosas han sido las investigaciones que han contribuido a correlacionar esta enfermedad con la demencia. Sin embargo, escasamente hace unos cuantos años diferentes trabajos de investigación, epidemiológicos, anatomofisiológicos, bioquímicos o neuropsicológicos parecen estar empezando a clarificar la cuestión.

Uno de los factores que, a nuestro juicio, ha causado la polémica, y que ha contribuido a que diversas investigaciones con frecuencia sean contradictorias, ha sido el propio concepto de demencia utilizado.

Los criterios de demencia según la DMS-III (1980) son: 1. Pérdida de inteligencia general que altere su funcionamiento social u ocupacional. 2. Pérdida de la memoria global. 3. Uno de los siguientes: a- trastorno de la exploración. b- trastorno del juicio. c- afasia. d- apraxia. e- agnosia. f- apraxia constructiva. e- cambios de personalidad. 4. Nivel de conciencia de alerta. 5. Disfunción perceptivo-motora.

De las lecturas de muchos de estos trabajos de investigación (11), se desprende que el término demencia no ha sido correctamente aplicado, dado que ha estado determinado más en función de déficits intelectivos presentes en los enfermos parkinsonianos que en los criterios de demencia global expuestos y definidos por la DMS-III.

Otra de las dificultades que han generado la polémica es la indeterminación en la clasificación correcta de los enfermos con Parkinson (9). Esta es una enfermedad con entidad clínica de etiología diversa: Enfermedad de Parkinson primaria, Síndrome de Parkinson secundario y Parkinsonismo asociado a otras degeneraciones del SNC. Casos particulares en este último grupo son la existencia de trastornos extrapiramidales en la Demencia de tipo Alzheimer (13) o el parkinsonismo en las degeneraciones multisistémicas, o la combinación Enf. Parkinson – demencia tipo Alzheimer (3).

Un intento de obviar esta controversia fue el de McHugh (1973, comunicación no publicada) creando el término de demencia subcortical con un cuadro clínico diferenciable de la demencia clásica; luego usado por otros autores (1), ha sido recientemente criticado y rebatido (12) al considerarlo como causa de confusión, más que de esclarecimiento de la cuestión, ya que no existen argumentos clínicos ni neuropatológicos que la diferencien. A la

vista de esta situación la tendencia actual de los investigadores es la de valorar los déficits neuropsicológicos específicos de dicha patología. En esta línea de investigación diferentes estudios demuestran la existencia de graves alteraciones de los enfermos parkinsonianos en la esfera perceptivo-motora, manipulativa y visoespacial, que a su vez inciden y afectan negativamente a los procesos cognitivos, que se traducen en alteraciones de rendimiento intelectual, aprendizaje, memoria, etc.

Las alteraciones de la esfera visomotora, perceptivas y espaciales unidas a ciertos deterioros cognitivos principalmente aprendizaje y memoria visual y a corto plazo han sido confirmadas en diferentes investigaciones, sin embargo la justificación de dichos deterioros o déficits neuropsicológicos dista mucho de ser unitaria: a) lentitud e incoordinación oculomotora (7). b) deterioro mental general (10). c) déficits visoperceptivos (20). d) dificultad en la rapidez y coordinación de movimientos (2). e) bradicinesia (21). f) trastorno de las relaciones existentes entre los lóbulos frontales y los ganglios basales (6). g) prioridad de los ganglios basales (6). g) prioridad de los ganglios basales, en la responsabilidad de coordinar los movimientos dentro de una organización secuencial (18).

En un intento de valorar y determinar los diferentes déficits neuropsicológicos de esta patología con pacientes españoles hemos aplicado una batería neuropsicológica que abarcase procesos visoespaciales, perceptivos, visumotores, cognitivos y memorísticos, que nos permita profundizar en las diferentes funciones neuropsicológicas así como en los posibles déficits, en estos pacientes.

METODOLOGÍA

1. Sujetos

La muestra de pacientes parkinsonianos está compuesta por trece sujetos de los cuales once son mujeres y dos son hombres. Se ha elegido un grupo correlativo de los enfermos que acuden al Servicio de Neurología del Hospital Clínico de San Carlos de Madrid y que en la actualidad se encuentran controlados bajo tratamiento médico. Todos los pacientes han sido diagnosticados de E. de Parkinson primaria, mediante exploración clínica neurológica acompañada de las técnicas propias de dicha exploración, habiéndose excluido cualquier otro tipo de enfermedad acompañada de Parkinsonismo (tabla 1). Los signos parkinsonianos se han evaluado con la escala de Webster (30

Tabla 1
Características de la muestra de Parkinson

	\bar{x}	σ_x
Edad	60.461	7.806
Comienzo de la enfermedad	53.769	9.806
Tiempo de la enfermedad	6.615	3.042
Tiempo de Ho con L. Dopa	5.538	4.789
Escala de Webster	17.846	3.362

puntos en total) y su grado evolutivo con la de Willians y Calne (1981) (seis grados evolutivos).

El grupo de normales (control) han sido elegidos de entre los familiares que acompañan a los enfermos, siendo el total de sujetos de doce. Para la selección se tuvo en cuenta que la edad, características sociales, culturales y económicas estudios y profesión fuesen similares a las de los pacientes estudiados.

2. Material

Para llevar a cabo la presente investigación hemos aplicado una batería neuropsicológica a cada uno de los pacientes que está compuesta por las siguientes pruebas: 1/ Escala de inteligencia de Weschler para adultos (TEA, 1975). 2/ Escala Clínica de Memoria de Weschler. 3/ Trail Making. 4/ Test de Ritmo de Seashore. 5/ Test de categorías de Haslthead.

3. Procedimiento

Las pruebas neuropsicológicas fueron aplicadas en dos sesiones separadas cada una por 24 horas, con el fin de evitar el cansancio, la aplicación se hizo individualmente en una de las habitaciones del Hospital destinadas al estudio neuropsicológico de los enfermos del Servicio de Neurología.

Tabla 2
Diferencia de medias entre Parkinson y grupo control

	Parkinson (n=13)		Control (n=12)		Signifi- cación
	\bar{x}	σ_x	\bar{x}	σ_x	
<i>WAIS</i>					
Información	9.000	1.633	13.000	2.730	0.0004
Comprensión	7.845	3.078	12.000	2.954	0.002
Aritmética	7.538	2.295	9.583	2.395	0.04
Semejanzas	9.307	1.887	10.666	1.073	0.03
Dígitos	7.846	3.411	9.583	1.880	0.12
Vocabulario	7.000	2.380	10.750	1.815	0.0002
Clave de números	3.923	2.596	8.750	2.261	0.0001
Figuras incompletas	6.769	2.454	9.250	1.288	0.004
Cubos	6.692	3.146	9.883	1.114	0.004
Historietas	5.384	2.959	9.500	3.089	0.002
Rompecabezas	6.692	2.926	9.166	2.037	0.02
C. I. V.	86.076	11.615	97.750	10.805	0.01
C. I. M.	77.270	14.318	100.833	9.542	0.0001
C. I. T.	80.384	13.282	100.250	10.437	0.0004
<i>Escala clínica de memoria de Weschler</i>					
Test 1	5.076	1.255	5.833	0.389	0.06
Test 2	4.538	0.518	4.916	0.288	0.03
Test 3	2.538	1.391	6.083	1.083	0.0001
Test 4	6.461	4.960	12.083	4.010	0.004
Test 6	3.465	2.846	8.916	2.574	0.0001
Test 7	8.153	3.804	14.250	2.832	0.0002
Cociente memoria	77.000	13.379	105.833	13.663	0.0001
<i>Trail making</i>					
Prueba A	130.076	87.944	37.333	18.777	0.002
Prueba B	521.845	319.529	118.500	77.521	0.0005
<i>Test de ritmo de Seashe</i>					
Test de ritmo de Seashe	8.846	2.444	7.333	2.605	0.14
<i>Test de categorías de Halstead</i>					
Test de categorías de Halstead	116.846	37.567	57.916	16.811	0.0001

Resultados

Los estudios globales (tabla 2) demuestran que existe un decrecimiento de las puntuaciones tanto de la escala clínica de Memoria de Weschler como en el WAIS, lo que nos indica que estos pacientes manifiestan cocientes intelectuales y mentales por debajo de los de su edad y grupo normativo. Sin embargo, a pesar de esto no se ha comprobado ni en el WAIS ni en la escala clínica de memoria de Weschler deterioros lo suficientemente altos que se encuentren fuera de la normalidad a esas edades, por lo que en nuestra investigación descartamos el deterioro mental como propio de la patología parkinsoniana.

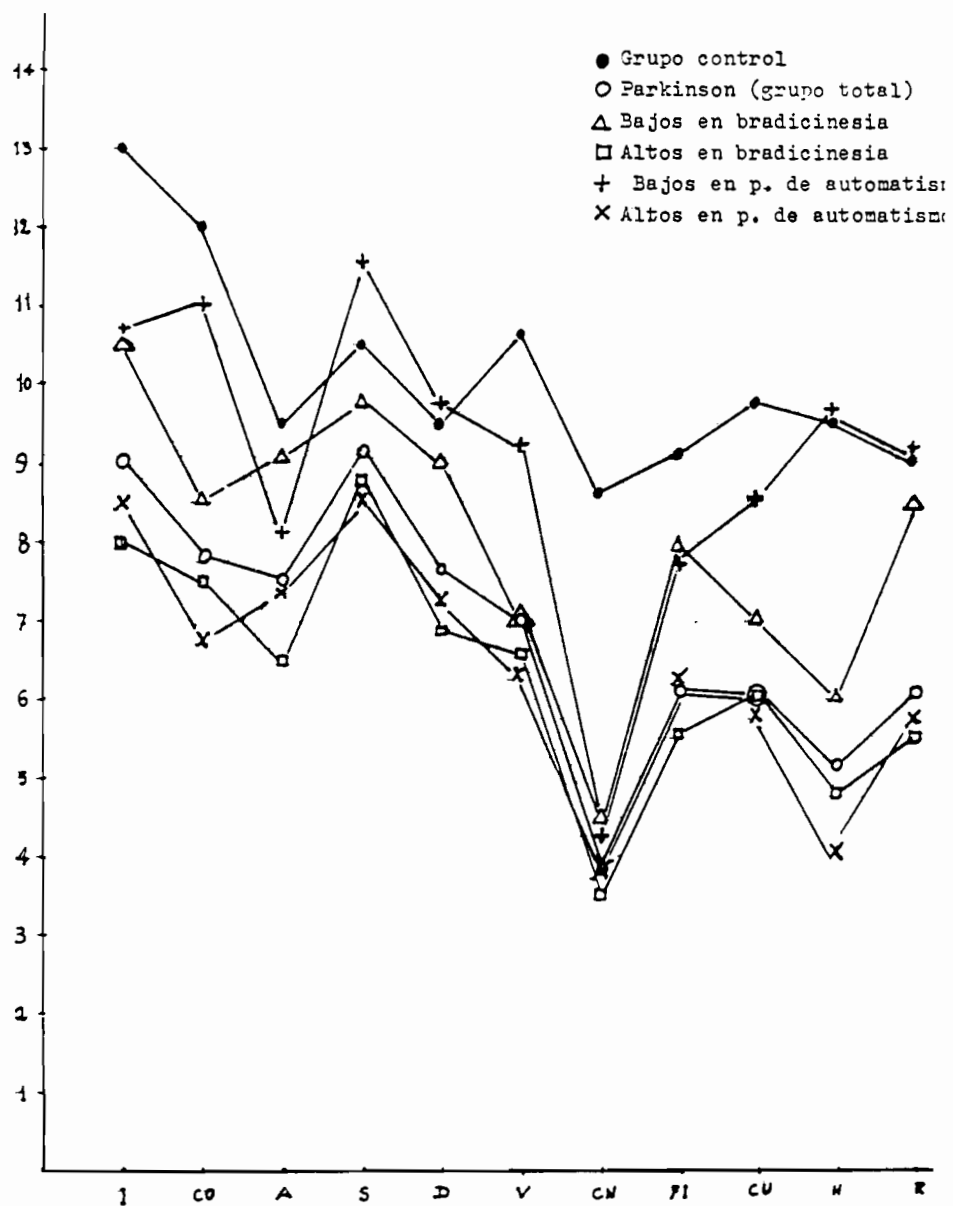
Un análisis de las diferentes subpruebas de estas dos escalas nos permite diferenciar al mismo tiempo que acentuar algunos de los déficits más importantes, entre los que podemos destacar, 1/ un gran déficit a nivel de la escala manipulativa y dentro de ésta graves dificultades de estos pacientes en tareas visoespaciales de coordinación y rapidez motoras y de capacidad perceptiva en la captación de secuencias. 2/ por otro lado se aprecia un gran déficit de la memoria visual y de la memoria a corto plazo así como de la capacidad de control mental. Las bajas puntuaciones en las pruebas A y sobre todo B de Trail Making demuestran la gran dificultad de éstos enfermos para la exploración, elaboración y coordinación de situaciones perceptivo-motoras así como para el seguimiento de secuencias rítmicas como podemos ver en el Test de Seashore. Por último, el gran fracaso que manifiestan en el Test de Categorías de Hasstead demuestra la gran dificultad de estos pacientes a nivel de la elaboración y conocimientos cognitivos en base a estimulaciones de tipo visoespacial.

Resumiendo, si bien no existe un claro deterioro mental, los déficits en las funciones visu-motoras perceptivas y espaciales repercuten definitivamente en los procesos cognitivos, principalmente a nivel de la memoria a corto plazo y visual, que lógicamente da lugar a niveles intelectuales inferiores a los de su edad y grupo normativo.

La comparación con el grupo de control refuerza claramente los resultados apuntados anteriormente al comprobar que existen diferencias significativas entre ambos grupos principalmente y con mayor diferencia en las áreas relacionadas con la esfera perceptivo-motora, espacial y manipulativa del WAIS, así como en los aspectos cognitivos y memorísticos.

Los pacientes parkinsonianos con un alto nivel de bradicinesia, (tabla 3) obtienen puntuaciones más bajas en la mayoría de las pruebas, aunque sola-

Gráfica 1
 Perfil de subpruebas del WAIS



Gráfica 2
Cocientes intelectuales y de memoria

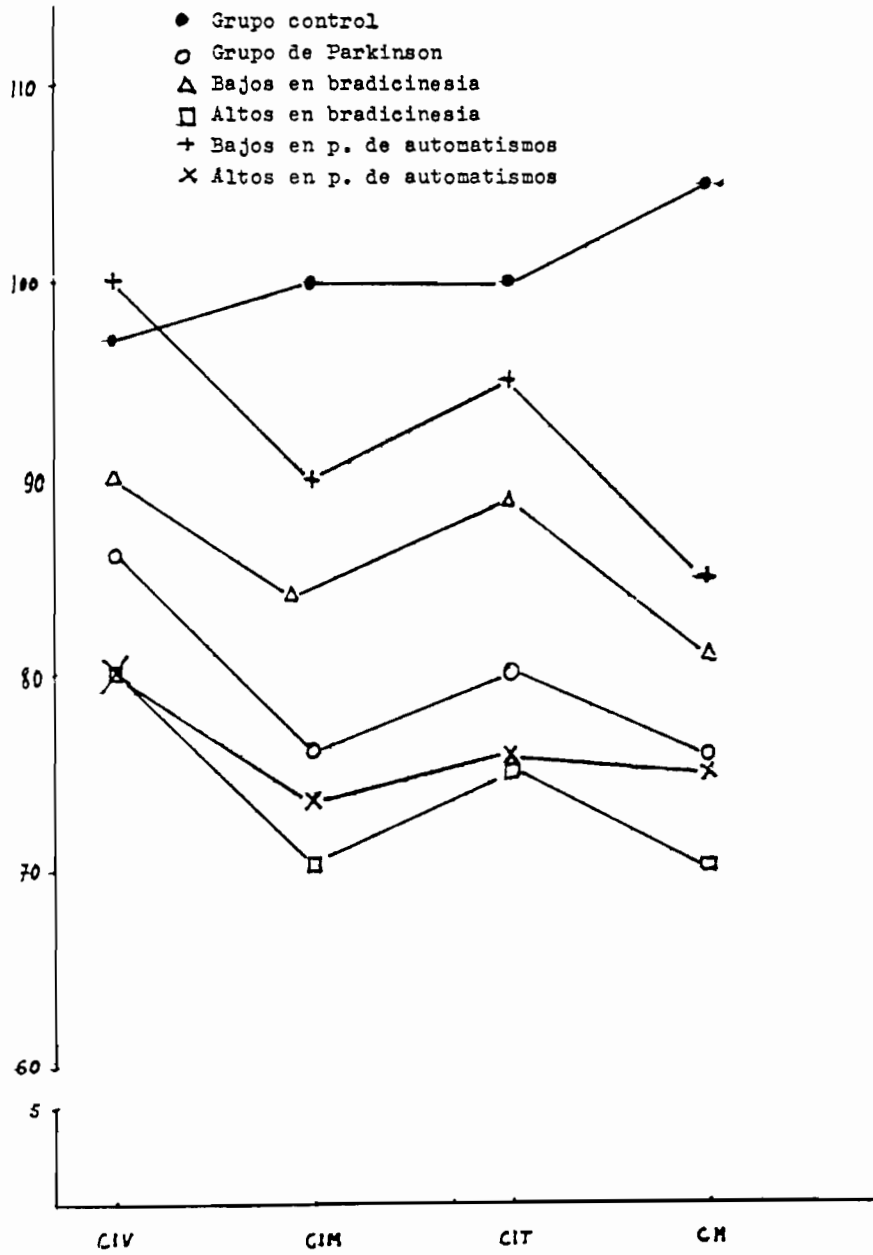


Tabla 3
Diferencia de medias según el grado de Bradicinesia

	Bajos (n=5)		Altos (n=8)		Signifi- cación
	\bar{x}	σ_x	\bar{x}	σ_x	
<i>WAIS</i>					
Información	10.567	1.124	8.375	1.598	0.05
Comprensión	8.400	2.073	7.500	3.664	0.58
Aritmética	9.200	1.303	6.500	2.203	0.01
Semejanzas	10.000	1.870	8.875	1.885	0.32
Dígitos	9.600	2.302	6.750	3.654	0.11
Vocabulario	7.600	1.673	6.625	2.774	0.44
Clave de números	4.600	3.361	3.500	2.138	0.53
Figuras incompletas	8.589	2.190	5.750	2.121	0.05
Cubos	7.200	4.147	5.375	2.615	0.70
Historietas	6.200	3.834	4.875	2.416	0.51
Rompecabezas	8.400	2.701	5.625	2.669	0.10
C. I. V.	92.800	9.257	81.875	11.394	0.08
C. I. M.	84.000	15.748	73.000	12.512	0.22
C. I. T.	88.000	11.597	75.625	12.580	0.10
<i>Escala clínica de memoria de Weschler</i>					
Test 1	5.600	0.547	4.750	1.488	0.17
Test 2	4.600	0.547	4.500	0.534	0.75
Test 3	3.400	1.341	2.000	1.195	0.09
Test 4	10.000	5.916	4.250	2.764	0.09
Test 6	5.000	3.605	2.500	1.927	0.20
Test 7	9.800	3.271	7.125	3.943	0.21
Cociente memoria	82.800	7.529	73.375	15.343	0.16
<i>Trail making</i>					
Prueba A	127.200	119.476	131.875	71.359	0.93
Prueba B	390.999	331.914	603.624	303.648	0.27
<i>Test de ritmo de Seash</i>					
Test de categorías de Halstead	111.200	47.446	120.375	33.105	0.71

Tabla 4
Diferencia de medias según el nivel de pérdida de automatismos

	<i>Bajos (n=3)</i>		<i>Altos (n=10)</i>		<i>Signifi- cación</i>
	\bar{x}	σ_x	\bar{x}	σ_x	
<i>WAIS</i>					
Información	10.666	0.577	8.500	1.509	0.004
Comprensión	11.000	0.577	6.900	2.846	0.003
Aritmética	8.333	2.886	7.300	2.213	0.61
Semejanzas	11.666	1.154	8.600	1.429	0.01
Dígitos	9.666	5.773	7.300	2.584	0.55
Vocabulario	9.333	1.527	6.300	2.162	0.04
Clave de números	4.333	1.154	3.800	2.936	0.65
Figuras incompletas	8.000	1.000	6.400	2.675	0.15
Cubos	8.666	0.577	6.100	3.381	0.04
Historietas	9.666	2.645	4.300	2.110	0.05
Rompecabezas	9.333	1.527	5.900	2.806	0.03
C. I. V.	100.333	6.506	81.800	9.077	0.01
C. I. M.	91.000	5.291	73.601	13.601	0.007
C. I. T.	95.666	6.027	75.800	11.223	0.005
<i>Escala clínica de memoria de Weschler</i>					
Test 1	5.666	0.577	4.900	1.307	0.19
Test 2	5.000	0.000	4.400	0.516	0.005
Test 3	3.333	1.154	2.300	1.418	0.26
Test 4	5.333	2.081	6.800	5.593	0.50
Test 6	6.666	3.055	2.500	2.068	0.12
Test 7	11.000	1.000	7.300	3.945	0.02
Cociente memoria	85.666	3.511	74.400	14.261	0.04
<i>Trail making</i>					
Prueba A	85.666	31.722	143.400	96.093	0.13
Prueba B	391.966	371.965	560.899	313.117	0.52
<i>Test de ritmo de Seash</i>					
Test de categorías de Halstead	8.666	2.309	8.900	0.822	0.88
	94.666	25.501	123.500	39.039	0.19

mente hemos podido observar diferencias significativas en los subtest, de Información, Aritmética y Figuras Incompletas del WAIS.

Comparando, los pacientes con escaso déficit de automatismos motores con los que muestran gran pérdida de los mismos (tabla 4), se encuentra que tanto a nivel de la escala verbal como de la manipulativa del WAIS así como a nivel de la Escala Clínica de Memoria de Weschler existen diferencias significativas entre estos dos grupos. Hemos apreciado diferencias en los subtests de Información, Comprensión, Semejanzas, Vocabulario, Cubos, Historietas, Rompecabezas y en los diferentes cocientes intelectuales (C.I.V., C.I.M., C.I.T.) y de memoria (C.M.).

Por último, se han apreciado (tabla 5) correlaciones significativas teniendo en cuenta la edad y el comienzo de aparición de la enfermedad por un lado y por otro la relación inversa de las pruebas visomotoras y espaciales con la escala manipulativa del WAIS principalmente, y con algunas de las subpruebas de la Escala Clínica de Memoria de Weschler.

Tanto la edad como el comienzo de aparición de la enfermedad correlacionan negativamente con la escala manipulativa del WAIS, inteligencia general y con la memoria visual principalmente.

Tabla 5
Correlaciones entre la edad y comienzo de la enfermedad y tests neuropsicológicos

WAIS	Edad	Comienzo enfermedad
Semejanzas	-0.5929*	-0.5202*
Cubos	-0.5570*	-0.5707*
Historietas	-0.7260**	-0.6753*
C.I.V.	-0.5519*	-0.5546*
C.I.M.	-0.6184*	-0.5924*
C.I.T.	-0.6054*	-0.5951*

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

DISCUSIÓN

Nuestros resultados en primer lugar, nos permiten afirmar, en contra de

algunos autores, que no se da un deterioro o demencia global asociada al Parkinson, como se puede apreciar en diferentes y recientes estudios de investigación neuropsicológica (11, 16, 17, 18, 4, 8). Ellos apuntan más hacia deterioros específicos, que, qué duda cabe, van a incidir y determinar déficits intelectuales globales en relación con su edad y grupo normativo, pero que en ningún caso se puede decir que llegan a demencias tal como vienen definidas por el DMS-III. Por otro lado, los deterioros hallados mediante el WAIS y la Escala Clínica de Memoria de Weschler son normales y en ningún caso llegan a superar la cifra valorada según la edad de los pacientes. Todo esto nos reafirma en nuestra idea de que la demencia no se encuentra asociada a la enfermedad de Parkinson.

En segundo lugar, nuestros datos apuntan hacia déficits importantes en la esfera espacial y visomotora, definidos como «disfunción perceptivo-motora» (17, 18) en el sentido de que existe una gran dificultad de coordinación de actividades motoras y perceptivas necesarias para llevar a cabo cualquier proceso de tipo complejo o una determinada tarea. En esta línea es de destacar la gran dificultad que tienen estos pacientes a la hora de elaborar estímulos espaciales por lo que la disfunción de esta patología la podemos ampliar al área espacial cognitiva y no solamente a la esfera perceptivo-motora. De acuerdo con este concepto los resultados pobres obtenidos en la esfera cognitiva e intelectual vendrían determinados por incapacidad de elaborar procesos secuenciales, de planificación y predictivos en base a este tipo de estimulación.

En tercer lugar nuestros datos apuntan hacia déficits específicos a nivel de la capacidad de memoria y principalmente a nivel de la memoria visual sin embargo permaneciendo una cierta capacidad de memoria auditiva, aunque disminuida como hemos podido apreciar en la subprueba 7 de la escala clínica de memoria de Weschler. Aplicando tests específicos (8) que eliminan toda posible elaboración superior y manipulación se demuestra que no existen dichos trastornos de memoria.

En cuarto lugar, hemos comprobado que tanto la edad como el comienzo de la enfermedad son susceptibles y determinan las puntuaciones en las pruebas. Los resultados apuntan a que cuanto más edad y cuanto más tarde comienza la enfermedad tanto más deterioro existe en las pruebas neuropsicológicas principalmente en aquellas que existen una mayor capacidad de elaboración y así como en todos los cocientes intelectuales del WAIS. En cambio no hemos encontrado correlaciones positivas en relación con el tiempo de enfermedad.

Por último, el estudio de variables clínicas (temblor, rigidez, bradicinesia, pérdida de automatismos) y su relación con las pruebas neuropsicológicas nos ha permitido comprobar que la bradicinesia y la pérdida de automatismos son las que más relación tienen con el resultado de dichas pruebas, el temblor y la rigidez no parecen estar correlacionados con trastornos intelectivos (14). Los resultados apuntan a que a medida que aumentan los signos de bradicinesia y la pérdida de automatismos existe un mayor deterioro y déficits específicos neuropsicológicos. Es de destacar en nuestros resultados las múltiples diferencias existentes entre los sujetos con un índice alto de pérdida de automatismos y los que tienen un bajo nivel, lo que nos lleva a pensar que esta variable clínica puede ser una de las más importantes en la determinación de dicha patología neuropsicológica.

No se conoce por qué mecanismo anatómo-fisiológico se realizan estas funciones, y por tanto cómo están alteradas en el Parkinson. Como se mencionó al principio las hipótesis que relacionan estos trastornos con las alteraciones motoras de cualquier orden están desechadas. Hoy se piensa en un papel directo de los ganglios basales en la ejecución automática de planes motores aprendidos, en la coordinación motor-perceptiva y una consecuencia suya, la representación espacial (18), todo ello en relación con la corteza cerebral, fundamentalmente la frontal (5, 16). Nosotros suponemos que el circuito córtico (toda la corteza) estriopálido-tálamo-cortical (corteza frontal) es crucial para el desarrollo de dichas funciones, y por tanto, que está alterado en esta enfermedad (19). El papel que pueda jugar la vía dopaminérgica meso-cortical no parece importante en este sentido y está demostrado que no hay paralelismo entre la mejoría conseguida de los síntomas motores y de los intelectivos con la dopaterapia (4).

En conclusión, de acuerdo con las investigaciones actuales y nuestros propios resultados, creemos que la enfermedad de Parkinson primaria no se acompaña de demencia, sino tan solo de ciertos déficits específicos relacionados con funciones corticales del lóbulo frontal preferentemente y parietal. Que la demencia que se desarrolla en los pacientes muy mayores o en los de larga evolución está más relacionada con la edad que con la intensidad de los síntomas parkinsonianos. Que cuando existe demencia se debe pensar en otra enfermedad diferente que asocie ambos cuadros clínicos (p. ej. demencia de Alzheimer, demencia multiinfarto, etc.). Esto tiene implicaciones a nuestro juicio importantes, tanto de tipo diagnóstico como terapéutico, permitiendo por una parte una mejor clasificación de los cuadros parkinsonianos y por otra el poder establecer estrategias terapéuticas más adecuadas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 ALBERT, M. L.: Subcortical Dementia in Alzheimer's Disease: Senile Dementia and Related Disorders. KATZMAN, R.; TERRY, R. D. and BICK, K. L. Edit. Press, New York; 1978, pp. 173-9 and 194-6.
- 2 BIAGINI, S.; FREDERICI, F. e PICCIRILLI, M.: Analisi del Ruolo di Fattori Visuo-Perceptivi e Attentivi Sulla Bradicinesia Parkinsoniana Universidad di Perugia; 530-535, 1980.
- 3 BOLLER, F.; MIZUTANI, T.; ROESSMANN, U.; GAIMBETTI, P.: Parkinson's Disease, Dementia and Alzheimer's Disease: Clinicopathological Correlations. *Ann. Neurology* 7: 329-335, 1980.
- 4 BROWN, R. G.; MARSDEN, C. D.; QUINN, N. and WYKE, M. A.: Alterations in Cognitive Performance and Affect - Arousal State during Fluctuations in Motor Function in Parkinson's Disease *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 47, 454-65, 1984.
- 5 COOLS, A. R.; VAN DER BERCKEN, J. H. .; HORSTINK, M. W. I.; VAN SPAEN-DONCK, K. P. M., and BERGER, H. J. C.: Cognitive and Motor Shifting Aptitude Disorder in Parkinson's Disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 47, 443-53, 1984.
- 6 DAMASIO, A. R. and CHANG CHURI: Neglect Following Damage to Frontal Lobe or Basal Ganglia *Neuropsychologia*, 18, 123-132, 1980.
- 7 FLOWERS, K. A.: Lack of Prediction of Motor Behavior of Parkinsonism. *Brain*, 101, 35-42, 1978.
- 8 FLOWERS, K. A.; PEARCE, I. and PEARCE, J. M. S.: Recognition Memory in Parkinson's Disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 47, 1,174-81, 1984.
- 9 JAKOVIC, J.: Parkinsonian Disorders in Current Neurology Vol. 5 Appel SH edit. Chapt 1. John Wiley and Sons. New York, 1984, pp. 1-49.
- 10 MATHEWS, C. G. and HAALAND: The Effect of Symptom Duration on Cognitive and Motor Performance in Parkinsonism. *Neurology*, 29, 951-956, 1979.
- 11 MAYEUX, R.: Depression and Dementia in Parkinson's Disease in Movement Disorders. Marsden CD and Fahn S. Edits. ch 6. Butterworths Scient. London, 1982, pp. 75-95.
- 12 MAYEUX, R.; STERN, Y.; ROSEN, J.; and Benson DF. Is «Subcortical Dementia» a Recognizable Clinical Entity? *Ann Neurol*, 14, 278-83, 1983.
- 13 MOLSA, P. K.; MARTTILA, R. J. and RINNUE, U. K.: Extrapyrmidal Signs in Alzheimer's Disease. *Neurology* *clev*, 34, 1,114-6, 1984.
- 14 MORTIMER, J. A.; PIROZZOLLO, F. J.; Hansah EC, and Webster DD. Relation ship of Motor Symptoms to Intellectual Deficits. in Parkinson's Disease. *Neurology* (NY), 32, 133-7, 1982.
- 15 PARKINSON, J.: An ESSAY on the Shaking Palsy. Sherwood, Nelly and Jones, London, 1817, p. 1.
- 16 STERN, Y. and LARGSTON, J. W.: Intellectual Changes in Patients with MPTP induced Parkinsonism, *Ann Neurol* 16, 130, 1984.
- 17 STERN, Y.; MAYEUX, R. and ROSEN, J.: Contribution of Perceptual Motor

Dysfunction to Construction and Tracing Disturbances in Parkinson's Disease. *J. Neurol Neurosurg. Psychiat.*, 47, 983-9, 1984.

18 STERN, Y.; MAYEUX, R.; ROSEN, J. and ILSON, J.: Perceptual Motor Dysfunction in Parkinson's Disease: A Deficit in Sequential and Predictive Voluntary Movement. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 46, 145-51, 1983.

19 TATTON, W. G.; EASTMAN, M. J.; BEDINGHAM, W.; VERRIER, M. C. and BRAUCE, I. C.: Defective Utilization of Sensory Input as the Basis for Bradykinesia, Rigidity and Decreased Movement Repertoire in Parkinson's Disease *Can. J. Neurol. Scien.*, 11 (Suppl) 136-43, 1984.

20 VILLARDITA, C.; SMIRNI, P.; LE PIRA, F.; ZAPPALA, G. and NICOLETTI, F.: Mental Deterioration, Visuoperceptive Disabilities and Constructional Apraxia in Parkinson's Disease. *Acta Neurol. Scandinav.*, 66, 112-120, 1982.

21 WILSON, R. S.; KASZNIAK, A. W.; Klawans HL and Garron D. E. High Speed Memory Scanning in Parkinsonism, *Cortex.*, 16, 73-82, 1980.