

Universidad de Oviedo



Departamento de Psicología
Programa de Doctorado en Psicología

Tesis Doctoral

Alteraciones Cognitivas y Lingüísticas en la Enfermedad de Parkinson

Elena Herrera Gómez

Universidad de Oviedo



Departamento de Psicología
Programa de Doctorado en Psicología

Tesis Doctoral

Alteraciones Cognitivas y Lingüísticas en la Enfermedad de Parkinson

Doctorado Internacional

Elena Herrera Gómez

Director: Fernando Cuetos Vega

Esta Tesis Doctoral has sido realizada durante el período de disfrute de la beca Predoctoral “Severo Ochoa” concedida por FICYT (Fundación para el fomento en Asturias de la Investigación Científica Aplicada y la Tecnología) a Elena Herrera Gómez (BP09-005) y al proyecto MICINN-09-PSI2009-09299.



AGRADECIMIENTOS

Esta Tesis nunca hubiese sido posible sin la ayuda y supervisión de mi director el Dr. Fernando Cuetos. Quiero agradecerle su esfuerzo, las horas invertidas en guiarme y enseñarme, su apoyo y su confianza en todos estos años. Gracias por haber hecho posible este trabajo y por las oportunidades que me has ofrecido.

Gracias a mis padres por su comprensión y esfuerzo durante mis estudios, sus inteligentes conversaciones, su calidad humana y por la educación y los valores que me han dado. Tengo mucho que aprender de vosotros.

Gracias a Patri por escucharme y animarme cuando más lo he necesitado y a la Dra. Rrezarta Avdyli por su comprensión y apoyo en los momentos bajos. A mis compañeras la Dra. María González-Nosti, la Dra. Paz Suárez-Coalla y Noemí Arce por esos ratos de cafés. Agradecer también al Dr. Javier Rodríguez-Ferreiro su disposición y ayuda. Sin olvidarme de las visitas (Ale y Fernanda) y los estudiantes (Raúl, Bea, Aníbal).

Debo agradecer la ayuda prestada por la Unidad de Trastornos del Movimiento del HUCA y en especial dar gracias a la Dra. Renée Ribacoba por descubrirme la Enfermedad de Parkinson y por su confianza en la Neuropsicología.

Gracias también a las personas que me han hecho sentir como en casa cuando he estado en el extranjero (Dra. Ellen Poliakoff y Dr. Ignacio Fernández Mata). Y a todos los que sin saberlo me han dado fuerza para seguir adelante (Rosa, Crispa, Crispu, Lara, Paula, Julia, Pablo...).

El agradecimiento más especial es para todos los pacientes, que a pesar de las dificultades, siempre me han prestado su tiempo y su sonrisa y me han ayudado a ver el lado más humano de la investigación. Mi inestimable gratitud a la Asociación de Parkinson Asturias por su disposición incondicional y el cariño con el que siempre me han recibido.

El viaje no termina jamás. Solo los viajeros terminan.
Y también ellos pueden subsistir en memoria, en recuerdo, en narración...
El objetivo de un viaje es solo el inicio de otro viaje.

José Saramago

Índice de contenidos

Introducción	15
Síntomas No motores:	22
Alteraciones Psicológicas	24
Modelo clásico:	29
Modelo de Braak:.....	31
Alteraciones Cognitivas en la Enfermedad de Parkinson	36
Deterioro Cognitivo Leve en la Enfermedad de Parkinson	40
Demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson	47
Relación entre el deterioro cognitivo y el circuito fronto-estriado	51
Alteraciones del lenguaje.....	52
Lenguaje y funciones ejecutivas	56
Lenguaje y sistema motor.....	59
Lenguaje y efecto de la dopamina	62
Método.....	67
Objetivos e hipótesis generales	69
Objetivos, hipótesis y resultados específicos	71
Objetivo 1.....	71
PAPER I	73
Objetivo 2	81
PAPER II	83
Objetivo 3	89
PAPER III	91
Objetivo 4	99
PAPER IV	101
PAPER V.....	107
Discusión	115

Conclusiones	123
---------------------------	------------

Referencias.....	129
-------------------------	------------

Esta Tesis presentada para obtener el grado de Doctor de la Universidad de Oviedo, es el resultado de cinco estudios llevados a cabo durante un período de 4 años en el Departamento de Psicología de la Universidad de Oviedo, en el área de Psicología Básica. Durante este período obtuve el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) en el programa de Doctorado en Psicología de la Universidad de Oviedo. Los artículos que se presentan en esta Tesis han sido publicados en revistas internacionales con un **factor de impacto global de 18.66** (de acuerdo a ISI Journal Citation Reports, 2011).

Artículo I:

Rodríguez-Ferreiro, J., Cuetos, F., Herrera, E., Menéndez, M., & Ribacoba, R. (2010). Cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia. *Movement Disorders*, 25(13), 2136-2141. doi: 10.1002/mds.23239. IF = 4.50

Artículo II:

Herrera, E., Cuetos, F., & Rodríguez-Ferreiro, J. (2011). Emotion recognition impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 310(1-2), 237-240. doi: 10.1016/j.jns.2011.06.034. IF = 2.35

Artículo III:

Herrera, E., Rodríguez-Ferreiro, J., & Cuetos, F. (2012). The effect of motion content in action naming by Parkinson's disease patients. *Cortex*, 48(7), 900-904. doi: 10.1016/j.cortex.2010.12.007. IF = 6.08

Artículo IV:

Herrera, E., & Cuetos, F. (2012). Action naming in Parkinson's disease patients on/off dopamine. *Neuroscience Letters*, 513(2), 219-222. doi: 10.1016/j.neulet.2012.02.045. IF= 2.10

Artículo V:

Herrera, E., Cuetos, F., & Ribacoba, R. (2012). Verbal fluency in Parkinson's disease patients on/off dopamine medication. *Neuropsychologia*, 50(14), 3636-3640. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.016>. IF = 3.63

Introducción

Introducción a la Enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa que fue descrita por primera vez en 1817 por el médico británico James Parkinson, que la llamó “Parálisis agitante”. Para Parkinson se trataba de una enfermedad caracterizada por:

"Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace; the senses and intellect being uninjured".

(“Movimientos involuntarios de carácter tembloroso, con disminución de la fuerza muscular que afectan a partes que están en reposo e incluso cuando están apoyadas, con una tendencia a la inclinación del cuerpo hacia delante y a una forma de caminar a pasos cortos y rápidos. Los sentidos y el intelecto permanecen inalterados” (Parkinson, 1817).

La descripción que hace de la EP aunque es amplia, está incompleta. No nombra dos características fundamentales que son la rigidez y los trastornos cognitivos. No es hasta 1861, cuando Charcot y Vulpain hacen referencia a los déficits cognitivos subyacentes a la enfermedad, en su obra “de la parálisis agitante”. Más adelante, Charcot y Bourneville, en su obra « Leçons sur les maladies du système nerveux » (1873), se refieren a los trastornos superiores de la enfermedad y especifican algunos conceptos relacionados con las capacidades mnésicas afirmando que “en un momento dado la mente se nubla y la memoria se pierde”.

En 1912, Friedrich Henry Lewy describió por primera vez la aparición de cuerpos de Lewy en el transcurso de la EP (Lewy & Lewandowsky, 1912). Los cuerpos de Lewy son actualmente los marcadores patológicos de la EP idiopática junto con la pérdida

progresiva de dopamina descubierta por Carlsson en 1959. Carlsson encontró que el 80% de la dopamina se localizaba en los ganglios basales y enlazó este dato con la aparición de la EP. Además, la falta de dopamina que presentan los EP ha sido confirmada mediante estudios post-mortem que han encontrado niveles bajos de este neurotransmisor en el núcleo caudado, el putamen, la sustancia negra, núcleo accumbens y globo pálido (Madras et al., 1998).

En 1992, las tres características cardinales utilizadas para diagnosticar la EP (temblor, rigidez y bradiquinesia) fueron redefinidas por Hughes et al., quienes determinaron que además, era necesario añadir el temblor en reposo, la asimetría y la buena respuesta a la levodopa (Hughes, Ben-Shlomo, Daniel, & Lees, 1992).

Actualmente, la EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, por detrás de la Enfermedad de Alzheimer (EA) y afecta alrededor del 1.5% de la población mayor de 65 años en Europa (de Rijk & Manubens-Bertran, 1997). En España, Benito-León et al., (2003) estudiaron una muestra de 5278 personas mayores de 65 años y encontraron 81 casos de EP que suponen una tasa de prevalencia del 1.5% que además aumenta con la edad (Benito-León et al., 2003).

En la mayoría de los casos, el origen de la enfermedad es desconocido y se llama Parkinson idiopático, sin embargo en los familiares directos de los pacientes, el riesgo de desarrollar la enfermedad es dos veces mayor que en el resto de la población. Las mutaciones en el gen LRRK2 han demostrado causar una EP autosómica dominante. En España, se ha descrito una mutación dentro de este gen en el aminoácido R1441G que fue inicialmente relacionado con el inicio tardío del parkinsonismo en la región del País

vasco, con un porcentaje del 8% de las personas con EP (Paisán-Ruiz et al., 2004). En el caso de Asturias, este porcentaje disminuye al 2,7% (Mata et al., 2005).

Es importante subrayar que las descripciones tradicionales de la EP estaban centradas en la aparición de los síntomas motores, y ahora es bien sabido que hacían referencia a los estadios ya tardíos de la enfermedad. Incluso la actual definición de EP temprana, ya se refiere a una EP relativamente avanzada. Cuando la sustancia negra pars compacta (SNc), la principal estructura cerebral encargada de regular los niveles de dopamina, se encuentra alterada la enfermedad ya lleva bastante tiempo desarrollándose. Numerosas zonas profundas ya han comenzado a degenerarse dando lugar a los síntomas no motores (SNM) previos a la aparición de los trastornos del movimiento. Esta evidencia es apoyada por los nuevos avances en el conocimiento de la patología relacionada con la enfermedad y sus manifestaciones extra-cerebrales.

Por lo tanto, en una revisión de 2012, se propone cambiar sustantivamente la definición clásica de EP (Stern, Lang, & Poewe, 2012). Una manera de conceptualizar la evolución de la enfermedad es teniendo en cuenta la fase preclínica, a la que denominan “estadio de riesgo para la EP” y lo dividen en 4 fases:

- Fase fisiológica: pacientes con riesgo genético
- Fase preclínica: anomalías en pruebas de neuroimagen o bioquímicas, pero el paciente no tiene síntomas.
- Fase premotora: aparición de síntomas no motores
- Fase prediagnóstica: ya hay algún síntoma motor.

El período de latencia desde que comienza la enfermedad hasta que es detectada aún es desconocido. Algunos estudios apuntan a que los procesos patológicos

en la SNc comienzan entre 4 y 7 años antes de la aparición de los síntomas motores típicos (Hawkes, 2008) e incluso más (Hawkes, Del Tredici, & Braak, 2010).

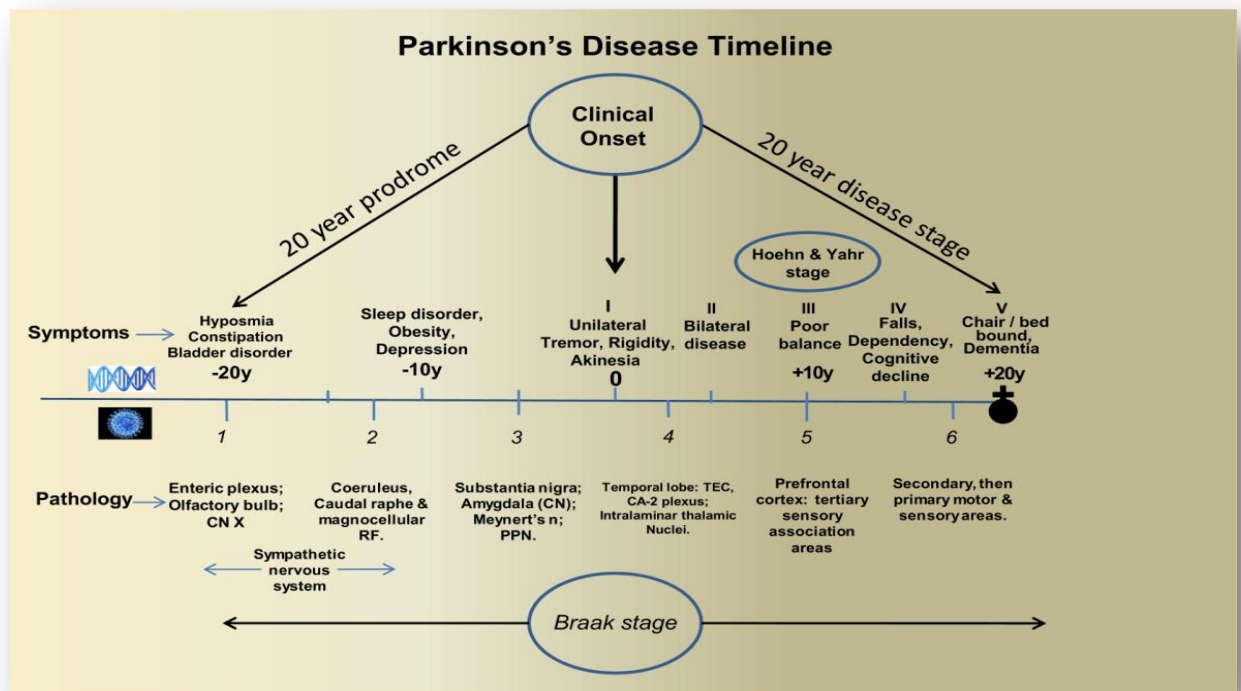


Figura 1. Propuesta temporal de la EP clásica desde el inicio de la enfermedad hasta la muerte de los pacientes. Los pasos se representan de manera lineal, aunque en las últimas fases, la enfermedad avanza más rápidamente. Los estadios de Braak están representados con números arábigos por debajo de la línea horizontal. Por encima están expuestos los síntomas prodrómicos y a la derecha las principales características de acuerdo con los estadios Hohen & Yard (en números romanos). En el extremo izquierdo, los dos símbolos representan las dos posibles agentes causales: mutaciones genéticas e infecciones virales. CA2= sección segunda del cuerno de Amón; CN X= componente motor del nervio craneal X; RF= formación reticulada; CN: subnúcleo central de la amígdala; Meynert's n= núcleo basal de Meynert; PPN: núcleo pedunculopontino tegmental; TEC= corteza transentorrinal. Figura tomada de Hawkes et al., (2010)

Síntomas clínicos en la Enfermedad de Parkinson

Síntomas motores:

Cuando aparecen los síntomas motores característicos de la EP, la captación de dopamina en el estriado ha disminuido al menos en un 35% (Leenders et al., 1986). Los tres signos cardinales de la EP son: bradiquinesia, temblor y rigidez, que suelen aparecer de manera unilateral. Para el diagnóstico de la enfermedad, los pacientes tienen que presentar dos de estos tres síntomas, además de una buena respuesta a la medicación dopaminérgica. El inicio de los síntomas motores correlaciona con la pérdida de dopamina en el putamen posterior correspondiente con la región motora del estriado. Los síntomas motores son los siguientes:

Aquinesia: este término hace referencia a una reducción general en la velocidad de los movimientos (SAK, 1925). Hay dos tipos de aquinesia:

- *Hipoquinesia*: se refiere a la reducción en la frecuencia y amplitud de los movimientos espontáneos, sobre todo los automáticos. Se manifiesta con reducción del parpadeo, de las expresiones faciales y ausencia o reducción del braceo al caminar. También incluye la tendencia de los pacientes a permanecer quietos y a reducir sus gestos espontáneos.
- *Bradiquinesia*: se caracteriza por una reducción de la velocidad cuando se inicia y ejecuta un único movimiento. También conlleva una reducción progresiva de la amplitud al realizar movimientos repetitivos. Afecta a la vida diaria de los pacientes, puesto que les dificulta llevar a cabo movimientos simultáneos o secuenciales.

Rigidez: se caracteriza por el incremento del tono muscular en reposo, reducción de la distensión en movimientos pasivos y aumento de la resistencia al extender los músculos (SAK, 1925).

Temblor: el temblor es una actividad involuntaria en reposo entre 4-6Hz. Afecta principalmente a los dedos, aunque suele extenderse a los brazos enteros y a las piernas. Los músculos de la mandíbula y la lengua también pueden estar afectados pero es raro que se refleje en los músculos axiales (abdomen, cadera) y del cuello (Rodriguez-Oroz et al., 2009).

Síntomas No motores:

Aunque la EP siempre ha ocupado un lugar dentro de las enfermedades motoras, es conocida su relación con otros SNM que afectan alrededor del 90% de los pacientes (Barone et al., 2009). Estos SNM impactan en la calidad de vida de los pacientes tanto como los motores e incluyen un amplio rango de síntomas. Algunos como los problemas de olfato, el trastorno de sueño REM y el excesivo sueño durante el día, el estreñimiento y la depresión pueden estar presentes incluso varios años antes de la aparición de la sintomatología motora (Chaudhuri, Healy, & Schapira, 2006; Ross et al., 2007; Stacy et al., 2005). Puesto que resultaba difícil identificar los SNM tanto por parte de los propios pacientes como de sus familiares e incluso por parte de los clínicos, en el año 2006 se diseñó una escala estandarizada para evaluar los SNM más importantes de la EP. El cuestionario está compuesto por 30 ítems y fue cubierto por un total de 123 pacientes y 96 controles. Los resultados muestran que los SNM ocurren durante todos los estadios de la enfermedad y aumentan a medida que la enfermedad avanza en el tiempo y en

severidad (Chaudhuri, Martinez-Martin, et al., 2006). Entre los SNM más importantes destacan (ver Tabla 1):

Trastornos del sueño:

Se cree que los problemas de sueño ocurren en casi todos los pacientes con EP y su gravedad se relacionan con la severidad de la enfermedad, la dosis de levodopa, EP de tipo rígido y bradicinesia, así como con la presencia de otros trastornos psiquiátricos (Matthew, DeFronzo, Humberto, & Karina, 2010). Además es un síntoma que aparece en los estadios tempranos de la enfermedad e incluso en estadios presintomáticos (Chaudhuri, Healy, et al., 2006). Los trastornos del sueño pueden ser desde excesiva somnolencia diurna, problemas conductuales durante la fase REM, síndrome de piernas inquietas, pesadillas excesivamente vívidas...

El trastorno del sueño REM representa una parasomnia caracterizada por la pérdida del tono muscular normal, provocando sueños excesivamente vívidos o desagradables, vocalizaciones, gritos, movimientos anormales e incluso comportamientos agresivos durante esta etapa del sueño (Gagnon et al., 2002). Aparece en un tercio de los pacientes con EP y algunos estudios apuntan que es un factor de riesgo para presentar deterioro cognitivo (Britton & Chaudhuri, 2009; Sinforiani, 2008).

Otro problema bastante frecuente es la excesiva somnolencia diurna, aparece en torno al 50% de los pacientes y también se considera un marcador preclínico (Abbott et al., 2005).

Dificultades olfativas (hiposmia)

La pérdida o disminución del olfato en la EP se documentó por primera vez en el año 1975 (Ansari et al., 1975) y los estudios señalan que lo presentan entre el 70-90% de los pacientes (Doty, 2007; Müller, Müngersdorf, Reichmann, Strehle, & Hummel, 2002). La pérdida de olfato se produce por una degeneración del bulbo olfatorio y puede preceder incluso en años a la aparición de los síntomas motores (Braak et al., 2003). El grado de pérdida de olfato no se relaciona con la severidad de los síntomas motores o cognitivos, está más presente en los hombres y suele afectar de manera bilateral a las dos cavidades nasales. (Meshulam, Moberg, Mahr, & Doty, 1998). También se han encontrado alteraciones olfativas en parientes asintomáticos de primer grado de los pacientes con EP y que posteriormente han desarrollado la enfermedad (Siderowf et al., 2007).

Estreñimiento:

Los síntomas gastrointestinales son frecuentes en el transcurso de la EP. Mientras que algunos como la disfagia o el babeo pueden ocurrir en los estadios avanzados, el estreñimiento es otro de los síntomas que pueden aparecer antes del diagnóstico (Abbott et al., 2001) y afecta alrededor del 70% de los pacientes (Martignoni, Pacchetti, Godi, Micieli, & Nappi, 1995).

Alteraciones Psicológicas

En pacientes con un diagnóstico reciente de EP, los trastornos neuropsiquiátricos más frecuentes son la depresión, la apatía y la ansiedad (Aarsland et al., 2009). La personalidad típica de los pacientes con EP se caracteriza principalmente por

inflexibilidad emocional y actitudinal, introversión y tendencia a la depresión. Estos rasgos también pueden preceder a la aparición de las anomalías motoras. Aparte de estos trastornos, pueden aparecer otros a medida que avanza la enfermedad y están asociados con complicaciones derivadas del tratamiento dopaminérgico como las alucinaciones, la psicosis y el trastorno por control de impulsos (TCI) (Voon et al., 2009).

Los estudios longitudinales acerca de las manifestaciones psiquiátricas que se producen durante la enfermedad no son muy abundantes. Los que se han realizado, encuentran que la depresión afecta a una media entre el 40-50% de los pacientes en algún momento desde el inicio de la enfermedad (Aarsland et al., 2009). En un estudio reciente con 1351 pacientes con EP sin demencia, el 78% mostraba al menos un síntoma psiquiátrico (Kulisevsky, Pagonabarraga, Pascual-Sedano, García-Sánchez, & Gironell, 2008). De ellos, el 50% de los pacientes sufrían depresión, una cifra similar a la encontrada en estudios anteriores (Aarsland et al., 2009). El rango de pacientes que sufren depresión se sitúa entre el 4% al 70%, aunque la mayoría de ellos cumplen criterios de depresión menor, sólo entre el 4-6% de los pacientes presentan criterios de depresión mayor que suele ocurrir en pacientes que ya han desarrollado demencia (Tandberg, Larsen, Aarsland, & Cummings, 1996). Al igual que los trastornos del sueño REM y la hiposmia, la depresión es un síntoma que puede aparecer antes de la manifestación de los problemas motores (Fukunishi, Hosokawa, & Ozaki, 1991; Schuurman et al., 2002).

Respecto a la ansiedad, los estudios la estiman en aproximadamente un 40% y suele coexistir con la depresión. Dentro del espectro de los trastornos de ansiedad, los más comunes son el trastorno de pánico, la ansiedad generalizada y la fobia social (Schneider, Althaus, Backes, & Dodel, 2008). La ansiedad, al igual que la depresión,

puede aparecer antes de que se manifiesten los síntomas motores, por lo que no se considera el resultado de las dificultades psicológicas y sociales derivadas de la enfermedad.

La apatía también es un trastorno psicológico frecuente en la EP. Aunque lo más frecuente es encontrarla solapada con otros síntomas como la depresión, la ansiedad, el deterioro cognitivo o la demencia. La prevalencia encontrada se sitúa en un rango que va desde el 17% hasta el 70% (Schneider et al., 2008).

Entre las alteraciones psicológicas, también se encuentra el trastorno de control de impulsos (TCI). El TCI se caracteriza por una falta de preocupación sobre las consecuencias de la propia conducta e incluye el “punding” (realización de conductas repetitivas y estereotipadas como la manipulación o catalogación de objetos de uso cotidiano sin ningún fin concreto), el juego patológico, la hipersexualidad o la compra e ingesta compulsiva de comida (Truong, Bhidayasiri, & Wolters, 2008). Algunos de estos trastornos se relacionan con el rendimiento en tareas cognitivas. Por ejemplo, se ha encontrado que existe correlación entre puntuaciones altas de interferencia en el test Stroop en pacientes que presentan adicción al juego (Ribacoba, Herrera, González, Suárez & Menéndez, 2011). En algunos pacientes, estas conductas son el resultado de un uso abusivo de la terapia sustitutiva de dopamina y presentan el llamado síndrome de desregulación dopaminérgico (SDD). El SDD se debe al aumento en algunos pacientes de la tolerancia a los efectos beneficiosos de la dopamina sobre los movimientos que les lleva a solicitar dosis cada vez más altas de medicación (Pezzella et al., 2005).

Síntomas No Motores en la Enfermedad de Parkinson

Síntomas Neuropsiquiátricos

Depresión

Apatía
Ansiedad
Déficit de atención
Alucinaciones
Demencia
Conductas obsesivas

Trastornos del sueño

Piernas inquietas
Movimientos de las extremidades

Trastorno de sueño REM

Exceso de sueño diurno
Sueños vívidos
Insomnio

Síntomas del Sistema Nervioso Autónomo

Urgencia miccional
Exceso de micción nocturna
Alta frecuencia miccional

Disfunción sexual

Hipersexualidad
Impotencia eréctil
Hipertestosterona

Síntomas gastrointestinales

Babeo
Disfagia
Vómitos
Náuseas
Estreñimiento
Incontinencia fecal
Sensación de no-vaciado
Ageusia

Síntomas sensoriales

Dolor
Parestesias
Problemas olfativos

Otros síntomas

Fatiga
Diplopia
Visión doble
Visión borrosa
Seborrea

Pérdida de peso

Tabla 1 tomada de Chaudhuri et al., (2005): The non motor symptom complex of Parkinson's disease: time for a comprehensive assessment. *En cursiva y negrita los marcadores preclínicos.*

Neuropatología de la Enfermedad de Parkinson

En la actualidad, la EP se considera una enfermedad que afecta no sólo al sistema nigroestriatal dopaminérgico, sino que es entendida como una patología en la que hay implicados numerosos sistemas neuronales extra-nigrales. En el transcurso de la enfermedad, además de la progresiva pérdida de dopamina, también aparecen cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy, debido a los depósitos de alfa-sinucleínas en la SNC. Las alfa-sinucleínas son actualmente los marcadores biológicos más importantes en la EP y el diagnóstico de EP se basa fundamentalmente en factores moleculares y genéticos.

En 1959 se describe por primera vez la vía dopaminérgica estriatal y se establece que la pérdida de dopamina en ésta vía es lo que mejor correlaciona con las manifestaciones motoras clínicas de la EP (Carlsson, 1959).

Los síntomas motores comienzan con una pérdida de la densidad de la dopamina en torno al 60-70% en el putamen posterior, correspondiente a la región motora del estriado (Figura 2). La pérdida de éste neurotransmisor hace que el tratamiento de elección esté basado en la administración de L-dopa, una sustancia que se empezó a utilizar en los años 60 y que se convierte en dopamina cuando llega al cerebro. La L-dopa mejora los síntomas motores cardinales puesto que suple la falta de dopamina en el cerebro, sin embargo a largo plazo pueden aparecer complicaciones motoras derivadas del tratamiento como fenómenos on/off (aparición y desaparición brusca de los síntomas del parkinson) discinesias (movimientos involuntarios anormales) o distonías fin de dosis (contracciones involuntarias y sostenidas de grupos musculares) (Nutt, 1990). También es frecuente la terapia con agonistas dopaminérgicos, estos

fármacos estimulan a los receptores de dopamina y suelen ser el tratamiento de elección en el inicio de la enfermedad y en pacientes jóvenes, aunque finalmente se suele hacer necesario combinarlos con L-Dopa para controlar los síntomas motores.

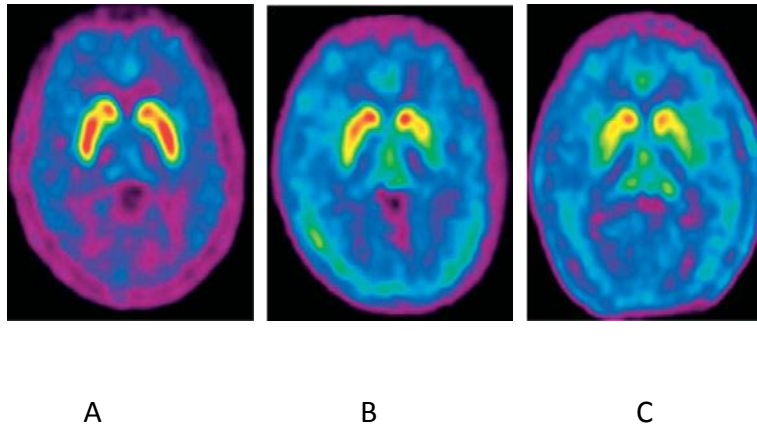
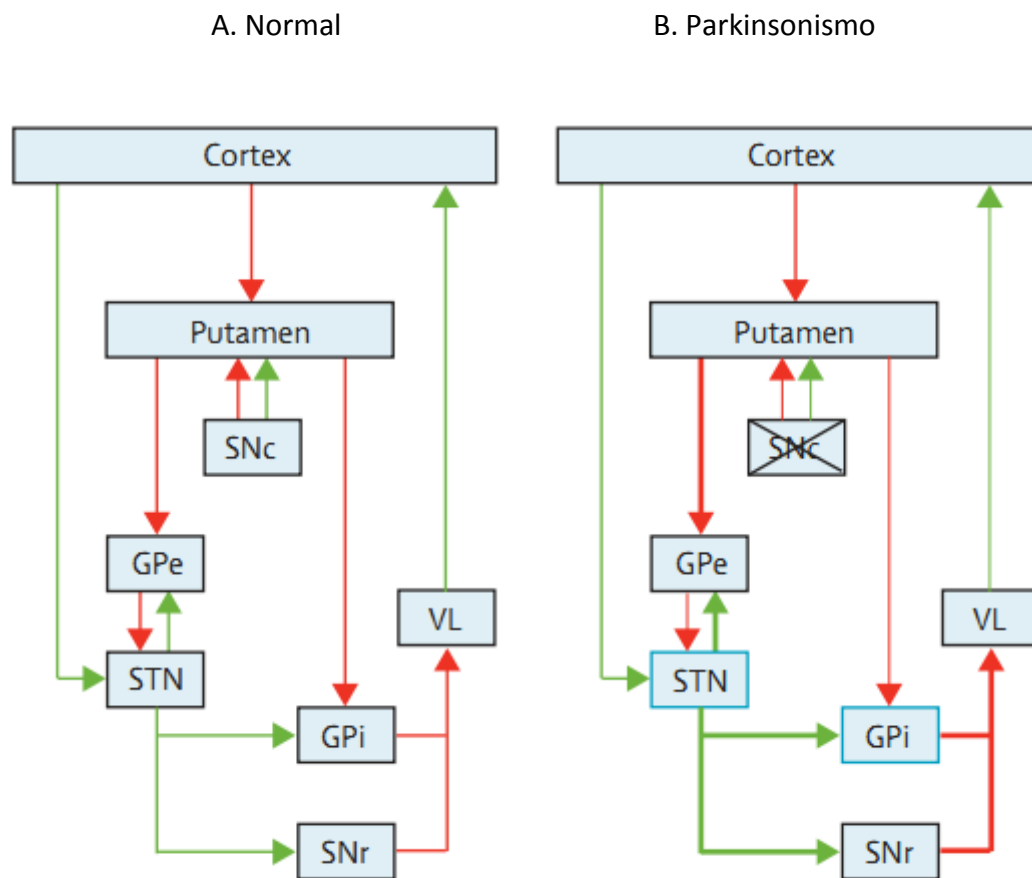


Figura 2. A: TEP de una persona sana; B: TEP de un paciente con EP en el momento del diagnóstico; C: TEP del mismo paciente a los 12 años de seguimiento. En la imagen B se puede observar una disminución asimétrica en la densidad de dopamina en el putamen izquierdo. A medida que avanza la enfermedad (imagen C), ya están afectados el putamen y el caudado de forma simétrica. Imágenes tomadas de Carlos Juri y Javier Arbizu (Departamento de Neurología, Neurociencias y Medicina Nuclear de la Universidad de Navarra). TEP=Tomografía por emisión de positrones

Modelo clásico:

El modelo fisiológico clásico de funcionamiento de los ganglios basales elaborado en los años 80 (Figura 3), es el que tradicionalmente ha sido usado para explicar los trastornos derivados de la EP y otros trastornos del movimiento. El modelo inicial, basado en las vías que conectan los ganglios basales con la corteza motora y los cambios en la densidad neuronal en el globo pálido y la sustancia negra muestran limitaciones y por sí solos no pueden explicar la diversidad de manifestaciones clínicas derivadas de su mal funcionamiento.



Actividad excitatoria. Actividad inhibitoria

Figura 3. Modelo clásico de funcionamiento de los ganglios basales (Tomada de Obeso et al., (2000). GPe=Globo Pálido Externo; GPI=Globo Pálido Interno; SNc= Sustancia Negra pars compacta; SNr= Sustancia Negra pars reticulada; STN= Núcleo Subtalámico; VL= Núcleo Ventrolateral

En un cerebro sano (A), las áreas motoras de la corteza, proyectan axones glutamatérgicos hacia el putamen. El putamen envía proyecciones GABAérgicas al GPI y a la SNr por dos vías:

- un circuito directo que conecta el globo pálido interno con el putamen mediante proyecciones de GABA
- un circuito indirecto en el que están implicados el putamen, el globo pálido externo, el núcleo subtalámico, el globo pálido interno y la sustancia negra.

La dopamina de la SNc facilita la activación del putamen en la vía directa, mientras que lo inhibe en la vía indirecta. La activación de la vía directa reduce el funcionamiento del GPi y la SNr y facilita el movimiento, mientras que la activación de la vía indirecta inhibe la activación de la corteza motora, por lo que los movimientos se suprimen.

En la EP (B) hay una hiperactividad del NST y del GPi. El déficit dopaminérgico incrementa la actividad del sistema indirecto en el que hay una hiperactivación del NST y una hipoactividad del circuito directo. El resultado de estos dos factores juntos es un incremento del output inhibitorio desde el GPi y la SNr hacia el NVL por lo que hay una reducción de la activación de las áreas motoras corticales dando lugar a un enlentecimiento general y torpeza en los movimientos (Albin, Young, & Penney, 1989; Wichmann & DeLong, 1996).

Modelo de Braak:

Según este modelo (Figura 4), las lesiones intraneuronales se producen a través de una serie de pasos que van afectando a diferentes estructuras de manera progresiva. Dentro del sistema nervioso central, las primeras zonas afectadas se corresponden con el núcleo motor dorsal, el nervio vago, zonas adyacentes de la formación reticular y el bulbo olfatorio. Luego la patología va avanzando por diferentes estructuras hasta alcanzar la corteza cerebral. Los estadios por los que según Braak et al., (2003) avanza la enfermedad son los siguientes:

Estadio 1: la patología comienza por el núcleo motor dorsal y el nervio vago en los que aún hay un número escaso de neuritas de Lewy.

Estadio 2: la patología en el núcleo motor dorsal empeora y se extiende al núcleo de rafe y la formación reticular, en concreto, el núcleo gigantocellular. Además comienzan a aparecer neuritas de Lewy en el núcleo coeruleus-subcoeruleus.

Hay que tener en cuenta que en éstos dos primeros estadios, la patología no-olfatoria se limita a la médula oblongata, por lo que el proceso que finalmente hace aparecer la clínica característica de la enfermedad no tiene a la sustancia negra como punto de partida.

Estadio 3: en este estadio ya aparecen neuritas de Lewy en la pars compacta de la sustancia negra y aparecen ya agregados de cuerpos de Lewy en las proyecciones neuronales, aún así, macroscópicamente, la sustancia negra permanece intacta y microscópicamente tampoco se aprecia pérdida neuronal en ésta zona. Al mismo tiempo, la enfermedad progresa afectando al subnúcleo central de la amígdala, así como al pedúnculo pontino tegmental colinérgico, el núcleo oral de rafe y al núcleo tuberomamilar del hipotálamo. Así, excepto la sustancia negra y el núcleo pedúnculo pontino tegmental, todos los centros del estriado resisten a los cambios neuropatológicos.

Estadio 4: durante este estadio ya se empieza a ver afectada la corteza cerebral, concretamente una porción de la zona de transición entre el córtex y la neocorteza. También aparecen neuritas de Lewy en el segundo sector del cuerno de Amón.

Durante la transición entre el estadio 3 y el 4, la patología preclínica empieza a avanzar hacia la manifestación clínica de la enfermedad.

Estadios 5 y 6: el proceso neurodegenerativo ya se extiende desde la zona temporal del mesocortex hacia diversas zonas del neocortex. La aparición de cuerpos de

Lewy surge en primer lugar por las zonas prefrontales y áreas de asociación sensoriales de alto nivel y después se extiende a zonas premotoras y áreas sensoriales primarias.

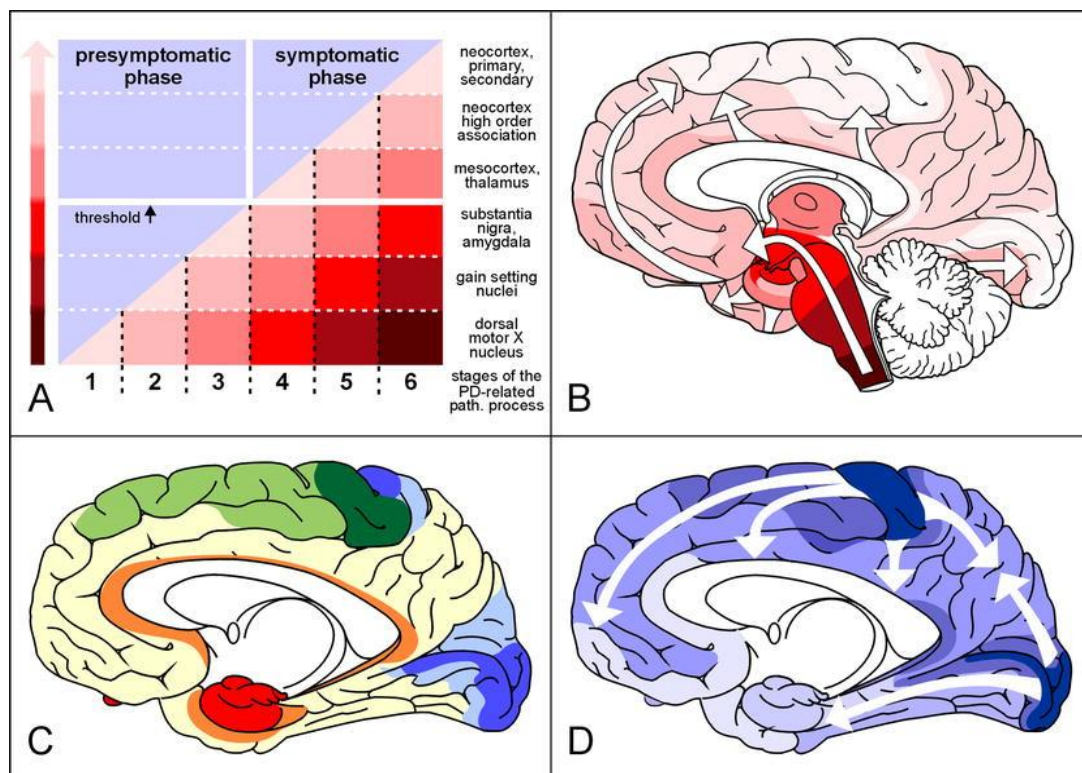


Figura 4. Estadios fisiopatológicos por los que pasa la Enfermedad de Parkinson según el modelo de Braak et al., (2003)

Aunque el modelo de Braak et al., (2003) resulta atractivo para entender la evolución de la EP, hay algunas inconsistencias importantes. Una de ellas es la falta de asimetría neuropatológica y la ausencia de deterioro en el núcleo dorsal de algunos pacientes. Además, también hay casos en los que se han encontrado una enorme densidad de neuritas de Lewy que nunca desarrollaron síntomas de EP (Dickson et al., 2008).

Recientemente, ha ido ganando importancia el estudio sobre las bases genéticas desde que se descubriera el primer gen asociado a la EP (SNCA, PARK1) en una familia

italiana. Desde ese momento, un total de 18 localizaciones genéticas son candidatas para explicar la aparición de EP. De ellas, 6 mutaciones son las que han demostrado causar un parkinsonismo familiar. Además, 3 variaciones genéticas (LRKK2, MAPT y SNCA) y la baja funcionalidad en GBA, suponen un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad (Bekris, Mata, & Zabetian, 2010).

Actualmente, el creciente interés por los SNM de la enfermedad, donde encajamos el deterioro cognitivo, hace que debamos entender la enfermedad desde un punto de vista multisistémico que va más allá de la pérdida de dopamina en la sustancia negra de los ganglios basales o la presencia de cuerpos de Lewy. Numerosos estudios también apuntan a una pérdida de neurotransmisores colinérgicos en el núcleo basal de Meynert, incluso en ausencia de demencia en los cerebros de EP (Bohnen & Albin, 2010). Mediante técnicas de imagen como TEP, se pueden estudiar los procesos neuroquímicos *in vivo*. El déficit colinérgico es un marcador ampliamente aceptado en la EA presente en los estadios avanzados de la enfermedad. La pérdida de éste neurotransmisor se produce sobretudo en los lóbulos temporales, incluyendo la corteza entorrinal, donde el 80% de los axones se pierden (Geula & Mesulam, 1996). En la EP, también se ha encontrado pérdida colinérgica principalmente en la corteza parietal y occipital incluso en pacientes sin demencia. Mientras que los pacientes con demencia asociada a la EP, tienen mayor disminución de esta sustancia. Además, encontraron que el déficit de acetilcolinesterasa era mayor y más extenso en pacientes con EP con demencia que en pacientes con EA que tenían aproximadamente el mismo grado de severidad de demencia (Bohnen et al., 2003).

Con todas estas nuevas evidencias sobre los mecanismos patológicos subyacentes a la EP, es necesario redefinir la enfermedad con el objetivo de detectarla

en las fases más tempranas y desarrollar tratamientos más efectivos que enlentezcan el desarrollo de la enfermedad. Así, en 2012 Stern et al., propusieron 3 fases para explicar el desarrollo de la EP:

- Fase 1 → EP preclínica: presencia de patología específica de EP apoyada por pruebas de neuroimagen o biomarcadores, no hay síntomas clínicos.
- Fase 2 → EP premotora: presencia de signos y síntomas motores tempranos debido a la patología extra-nigral
- Fase 3 → EP motora: la patología ya alcanza la SN por el déficit de dopamina nigro-estriatal y es suficiente para que se manifiesten los síntomas motores clásicos seguidos de los síntomas no motores más tardíos.

Alteraciones Cognitivas en la Enfermedad de Parkinson

A continuación se exponen las características básicas de los dominios afectados durante el transcurso de la EP:

Funciones ejecutivas: Las funciones ejecutivas son consideradas responsables de los procesos cognitivos de más alto nivel, hacen referencia a la capacidad de planificar, organizar y regular las conductas dirigidas a una meta así como procesos atencionales o de memoria de trabajo. Los déficits relacionados con estas funciones pueden objetivarse mediante tareas de planificación de estrategias, regulación conductual, atención y memoria operativa. Numerosas investigaciones encuentran que las funciones ejecutivas son de las primeras en alterarse y las que más se deterioran a medida que la enfermedad avanza (Muslimovic, Post, Speelman, & Schmand, 2005). Las investigaciones llevadas a cabo en las que se utilizan tests que exploran las funciones ejecutivas obtienen que los pacientes con EP puntúan peor que los controles sanos en tareas como el Stroop (Calderon et al., 2001), además éstos pacientes son más susceptibles a las distracciones por lo que tienen más dificultades para mantener la atención necesaria para engancharse a la tarea. En un estudio de Lima et al., (2008) con 50 pacientes con EP en el que les pasaban un test de función frontal (FAB) compuesto por 6 subtareas (comprensión de semejanzas, fluidez verbal, secuencias motoras de Luria, interferencia, go-no-go y autonomía conductual) encuentran que los pacientes puntúan significativamente peor que los controles, además sus puntuaciones se correlacionan con otros tests de funciones ejecutivas como el Trail Making Test (TMT), la fluidez verbal tanto semántica como fonológica y el test de Cartas de Wisconsin (Lima, Meireles, Fonseca, Castro, & Garrett, 2008).

La memoria de trabajo fue definida por Baddeley como un “sistema cerebral que sirve de almacén temporal y permite manipular la información necesaria para llevar a cabo tareas complejas” (Baddeley & Hitch, 1974). Según el modelo cognitivo de Baddeley y Hitch (1974), la memoria de trabajo a su vez se subdivide en tres sistemas: el lazo articulatorio, la agenda visuoespacial y el ejecutivo central. El lazo articulatorio es el encargado de almacenar la información acústica-verbal. Una manera de evaluarlo consiste en el almacenamiento de secuencias de dígitos. La agenda visuoespacial es un sistema paralelo a éste encargado de almacenar información visual y el ejecutivo central sería el encargado de coordinar todos los procesos. Uno de los aspectos en los que los pacientes con EP muestran más dificultades es en la memoria de trabajo visual. En un trabajo clásico realizado por Bradley el at., (Bradley VA, 1989) en la que comparaban pacientes con EP y controles en una tarea de memoria de trabajo verbal y otra de memoria de trabajo espacial, encontraron que el grupo de EP tenía tiempos de reacción más altos en la tarea espacial respecto a la verbal, mientras que los controles obtuvieron un rendimiento similar en ambas tareas.

Habilidades visuoespaciales: Suele hablarse de la disfunción de las habilidades visuoespaciales como una alteración que aparece de manera temprana en el desarrollo de la EP. En un estudio reciente de (Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2007) encontraron que los pacientes que no son capaces de copiar el pentágono del MMSE, tienen más posibilidades de desarrollar demencia. Usando ésta misma tarea del MMSE, una investigación encaminada a establecer el rendimiento obtenido por un grupo de pacientes con EP, otro con demencia por cuerpos de Lewy y un tercero de personas con EA, encuentran que los dos primeros grupos obtienen un rendimiento peor en relación con los EA en la copia del pentágono (Cormack, Aarsland, Ballard, &

Tovée, 2004). Explican éste resultado no como un reflejo de las demandas motoras de la tarea, sino como un fallo perceptivo y práxico, puesto que en otros tests que también exploran habilidades visuoespaciales en los que no es necesario el control motor, también encuentran que los pacientes con EP y DCL tienen más dificultades, como en el estudio de Noe et al., (2004) con el Test de Retención Visual de Benton (Noe et al., 2004) o con la Batería de Percepción Espacial y Objetos (Calderon et al., 2001).

Memoria: Los déficits de memoria que caracterizan a éstos pacientes son sobretodo de alteración del recuerdo diferido. Sin embargo, suelen mantener preservada tanto la codificación de la información como el reconocimiento. Además se benefician de claves externas a la hora de recuperar información, a diferencia de los EA, que muestran un mayor porcentaje de información olvidada (debido a un deterioro en la fase de codificación), pobre reconocimiento e incapacidad para beneficiarse de claves externas. El bajo rendimiento en las pruebas de memoria en los EP, suele atribuirse a la disfunción frontal. El déficit en el recuerdo diferido refleja una dificultad en la recuperación activa de la información y no a un problema de codificación como ocurre en la EA (Zakzanis & Freedman, 1999). Taylor et al., (1995) proponen la idea de que el sistema encargado de activar las respuestas adecuadas y desechar las inadecuadas es el dopaminérgico que al encontrarse alterado en la EP, podría provocar que la persona no fuese capaz de monitorizar, integrar y recuperar la información adecuada con la eficiencia y rapidez necesarias. Éste planteamiento apoya la idea del deterioro de memoria como secundario al déficit ejecutivo indicativo del mal funcionamiento del circuito frontostriatal.

Reconocimiento de expresiones faciales: Según el modelo de Braak (2003), la EP afecta, entre otras, a zonas del sistema nigroestriatal, la amígdala y la corteza insular en

las fases tempranas de la enfermedad (Braak et al., 2003). Para reconocer expresiones faciales es necesaria la implicación de diferentes estructuras entre las que se encuentra la corteza occipito-temporal, la amígdala, la corteza orbitofrontal, los ganglios basales y la corteza parietal (Adolphs, 2002). En un estudio de Ariatti, Benuzzi, & Nichelli (2008) con 27 pacientes con EP sin demencia, encontraron que mostraban dificultades a la hora de reconocer expresiones faciales. Todos fueron evaluados con un test de discriminación de caras para comprobar que no tenían un déficit en la percepción de las características individuales de los rostros, además de descartar con el Inventario de Depresión de Beck la hipótesis de que las dificultades a la hora de reconocer emociones en los EP se debía a la presencia de depresión. Además encontraron que la puntuación UPDRS (Fahn, 1987) de los pacientes no se relacionaba con su habilidad para reconocer emociones, sin embargo, parece que hay un efecto de lateralidad de la sintomatología. Los pacientes con afectación predominante del lado derecho, tienen más dificultades a la hora de reconocer caras que están expresando miedo, mientras que los que presentan mayor afectación del lado izquierdo tienen más dificultades con las caras tristes. Numerosos estudios de neuroimagen han encontrado ésta distinción en la activación de la amígdala en sujetos sanos (Morris et al., 1998).

Después de enumerar los principales dominios cognitivos en los que los pacientes con EP presentan dificultades, es importante señalar que tener algún déficit no supone presentar deterioro cognitivo leve o demencia. El deterioro cognitivo leve (DCL) es una situación intermedia entre la normalidad, los déficits cognitivos aislados y la demencia que no tiene porqué seguir siempre la misma progresión.

Deterioro Cognitivo Leve en la Enfermedad de Parkinson

Dado que la EP es una enfermedad heterogénea, el estudio del deterioro cognitivo (DC) subyacente a la enfermedad es complicado. El DCL es un término introducido por Petersen para definir las fases iniciales de la EA (Petersen, 2004; Petersen & Ivnik, 1999). Aunque originariamente focalizó el término haciendo referencia a los déficits mnésticos como factores de riesgo para el desarrollo de EA, actualmente se ha expandido el término para abarcar otros dominios cognitivos como el lenguaje, las funciones ejecutivas y las habilidades visuoespaciales, por lo que actualmente se hipotetiza que diferentes tipos de DCL representan la fase preclínica de diferentes enfermedades, no solo de la EA, sino también de la EP. El DCL en la EP hasta 2012 era comúnmente subdividido en tres grandes grupos:

- DCL mnéstico
- DCL de dominio múltiple
- DCL de dominio único no mnéstico

En las últimas décadas, algunos investigadores han tratado de clasificar los diferentes subtipos de EP en relación con el trastorno motor y la aparición de síntomas cognitivos. Se ha encontrado que los diferentes perfiles motores parecen estar determinados por una fisiopatología distinta. Por ejemplo, el perfil acinético-rígido de la enfermedad se asocia con una pérdida de dopamina en el estriado (Morris, 1995), un fallo en la activación de las áreas motoras corticales (Playford et al., 1992). Sin embargo, el perfil tremórico podría reflejar anormalidades en las vías corticocerebelosas (Parker, Tzourio, Blond, Petit, & Mazoyer, 1992) y en el sistema serotoninérgico (Doder, Rabiner, Turjanski, Lees, & Brooks, 2003). Con este propósito, Foltynie et al., (2004) recopilaron

datos demográficos, clínicos, emocionales y cognitivos de 120 pacientes de Parkinson en los estadios tempranos de la enfermedad. Así, identificó 4 subgrupos: un grupo caracterizado por enfermos con un inicio precoz de la enfermedad y sin deterioro cognitivo; otro grupo con un parkinson de tipo tremórico que tampoco presentaban deterioro cognitivo; un tercer grupo de tipo rígido-acinético con depresión asociada y síndrome disejecutivo; y un cuarto subgrupo en el que la enfermedad progresa más rapidamente pero sin deterioro cognitivo (Foltynie et al., 2004).

Actualmente, el DC es considerado un síntoma clínico esencial en la EP que aparece incluso al comienzo de la enfermedad (Aarsland, Brønnick, & Fladby, 2011; Elgh et al., 2009; Kim & Cheon, 2009; Kulisevski & Pagonabarraga, 2009; Litvan et al., 2011; Litvan et al., 2012; Muslimovic et al., 2005). La disfunción cognitiva de estos enfermos abarca un amplio rango de déficits. Engloba desde los problemas de memoria, disfunción ejecutiva, problemas atencionales, déficits visuoespaciales y visuconstructivos y trastornos del lenguaje. Encontrar unos déficits u otros depende, en parte, de los instrumentos de evaluación, por lo que la diversidad de resultados de las investigaciones realizadas hasta 2012 sobre el tema era amplísima.

Numerosas investigaciones trataron de clasificar a los EP en función de los déficits cognitivos que presentaban. En un estudio de Sollinger, Goldstein, Lah, Levey, & Factor, (2010) con 72 pacientes con EP, encontraron que el 52,8% presentaban DCL, mientras que el 47,2% permanecían cognitivamente intactos. Entre los que presentaban DCL, el subtipo más común fue el no-mnésico de dominio único, principalmente disfunción ejecutiva o alteración de las habilidades visuoespaciales. Esta distinción también la encontraron (Janvin, Larsen, Aarsland, & Hugdahl, 2006).

Aunque en estos estudios se encontraron algunos déficits de memoria, hay controversia a la hora de considerar el problema de memoria como algo esencial, o secundario a la disfunción ejecutiva como ocurre también en el caso de los trastornos del lenguaje. Aún así, el déficit de memoria en la EP es muy variable. Mientras que en unos casos tiene un perfil subcortical, en otros hay un olvido rápido de la información y pobre memoria de reconocimiento, un patrón más típico de daño cortical característico de la EA. El DC cortical se relaciona con la disfunción del hipocampo. La atrofia del hipocampo es un biomarcador neuroradiológico típico de la EA. Pero éste daño también se ha encontrado en la EP y podría jugar un papel importante en el tipo de deterioro cognitivo que aparece a medida que avanza la enfermedad (Laakso, 1996; Ramírez-Ruiz et al., 2005). En un estudio de Aybek et al., (2009) con 70 pacientes con EP sin demencia a los que se les practicó estimulación subtalemática profunda, encontraron que los 14 que desarrollaron posteriormente demencia tras el seguimiento de tres años, tenían un volumen del hipocampo inferior que los EP sin demencia. Estos resultados y otros similares son los que reabren el debate sobre la fisiopatología subyacente a la demencia asociada a la EP. Mientras que unos autores apuntan a la presencia de cuerpos de Lewy, otros se refieren a la patología tipo Alzheimer subyacente a la demencia en la EP. La presencia del mismo predictor clínico de demencia, la reducción del volumen del hipocampo, está a favor de la hipótesis del papel del sistema límbico en ambas enfermedades.

En muchos casos, los déficits no son clínicamente aparentes puesto que no afectan a la funcionalidad diaria de la persona, pero pueden ser detectables con pruebas neuropsicológicas específicas. Estos déficits están relacionados principalmente con el circuito fronto-estriatal, por lo que éstos pacientes evidencian un síndrome disejecutivo.

Algunos estudios estiman que la disfunción ejecutiva está presente en aproximadamente el 30% de los EP sin demencia (Foltynie et al., 2004). Lo que crea más controversia es establecer qué partes de éste circuito son las que se encuentran alteradas dando lugar a los déficits cognitivos.

Respecto a los dominios cognitivos que se ven más afectados en la EP, los estudios hechos con pacientes recién diagnosticados a los que se les pasa una batería neuropsicológica extensa, encuentran que las tareas que tienen que ver con la memoria, la atención y las funciones ejecutivas son las que más se ven afectadas desde el inicio de la enfermedad (Muslimovic et al., 2005).

Esta heterogeneidad creó la necesidad de revisar los estudios realizados hasta 2010 con el objetivo de establecer unos criterios diagnósticos de DCL asociado a la EP y la metodología más apropiada para detectarlo que concluyeron en el año 2012 (Litvan et al., 2011; Litvan et al., 2012).

Primero, en el año 2010, Aarsland et al., recopilaron datos de 1346 pacientes con EP de 8 cohortes distintas a los que evaluaron las mismas funciones cognitivas y utilizaron los mismos criterios diagnósticos de DCL que había hasta el momento. Las tareas estaban centradas en evaluar atención, funciones ejecutivas, memoria y habilidades visuoespaciales. Encontraron que aproximadamente el 25% de los pacientes con EP sin demencia, presentaban deterioro cognitivo en al menos un dominio cognitivo. El subtipo de DCL más frecuente fue el no-mnésico de dominio único (11.3%) seguido por el mnésico de dominio único (8.9%), el mnésico de dominio múltiple (4.8%) y por último el no-mnésico de dominio múltiple (1.3%). Además, es importante señalar que a través de los diferentes tipos de DCL, el deterioro de la memoria fue el

dominio cognitivo más frecuente (13.3%). El aumento en la edad en la que fueron evaluados los pacientes, así como la edad más tardía de inicio de la enfermedad, la severidad de los síntomas motores, la presencia de depresión y el poco uso de agonistas dopaminérgicos estaba asociado con una mayor presencia de DCL (Aarsland et al., 2010). Sin embargo, una de las limitaciones de este estudio es que aún no estaban consensuados los criterios diagnósticos para definir el DCL asociado a la EP, ni las recomendaciones metodológicas para su evaluación.

En el año 2011, el “Task Force” de la *Movements Disorders Society* (MDS) se reunió con el objetivo de revisar la literatura publicada hasta la fecha y así determinar de manera más precisa la frecuencia y las características del DCL asociado a la EP. Un total de 8 estudios cumplieron todos los criterios de inclusión y exclusión agrupando un total de 776 pacientes con EP. Los resultados de esta revisión mostraron lo siguiente (Litvan et al., 2011):

- El 26.7% (rango 18.9 y 38.22%) de los pacientes con EP sin demencia, presentan DCL.
- En muchos de los casos, los déficits cognitivos pueden encontrarse incluso en el momento del diagnóstico.
- La frecuencia de DCL incrementa con la edad, la duración y severidad de la EP.
- Los déficits pueden ocurrir en un amplio rango de dominios cognitivos.
- El perfil no-mnésico de dominio único es más común que el mnésico de dominio único.
- El DCL en la EP parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de demencia.

Estos datos corroboran que aunque el deterioro cognitivo subyacente a la EP, fue considerado tradicionalmente como un déficit subcortical en el que predominaban los déficits ejecutivos en comparación con la memoria episódica o el lenguaje, ahora se ha demostrado que las alteraciones abarcan tanto funciones ejecutivas como visuoespaciales (Cronin-Golomb & Braun, 1997), atencionales (Dujardin, Degreef, Rogelet, Defebvre, & Destee, 1999), mnésticas (Weintraub, Moberg, Culbertson, Duda, & Stern, 2004) y lingüísticas (Rodríguez-Ferreiro, Menéndez, Ribacoba, & Cuetos, 2009) más relacionadas con el funcionamiento cortical.

Un año más tarde, en una nueva reunión del “Task Force” se establecieron los criterios diagnósticos y las pruebas más adecuadas para detectar el DCL asociado a la EP (ver Tabla 2). El criterio propuesto es similar al descrito por Petersen, pero focalizando en los dominios afectados como consecuencia de la EP (atención y memoria de trabajo, funciones ejecutivas, lenguaje, memoria y habilidades visuoespaciales). Además esta definición debe permitir la transición entre las capacidades cognitivas normales, el DCL y la demencia asociada a la EP. Establecen unos puntos de corte de entre 1 y 2 desviaciones típicas por debajo de la media de la población normal. En cuanto a la clasificación de DCL proponen el uso de DCL de dominio único o de dominio múltiple. Así, un paciente con EP será diagnosticado con DCL de dominio único cuando tenga puntuaciones anormales en dos tests que pertenezcan al mismo dominio cognitivo y el resto no presenten déficits. Por el contrario, si al menos un test en dos o más dominios cognitivos distintos presenta puntuaciones anormales, entonces el DCL será de dominio múltiple. Proponen utilizar al menos dos tests por cada uno de los cinco dominios cognitivos hasta que se tengan suficientes datos de las futuras investigaciones que permitan determinar con más precisión cuáles son las tareas más sensibles (Litvan et al.,

2012). Además, descartan totalmente el uso del MMSE como test de screening y proponen el MoCA (Ziad et al., 2005). Ya ha sido ampliamente demostrado que la validez del MMSE para detectar deterioro cognitivo en pacientes con EP es limitada (Hoops et al., 2009; Nazem et al., 2009; Zadikoff et al., 2008) por lo que su uso ya no es recomendable.

<u>Cognición Global</u> - MoCA (Montreal Cognitive Assessment) - PD-CRS (Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale) - SCOPA-COG (Scales for Outcome in Parkinsons Disease – Cognition) - MDRS (Mattis Dementia Rating Scale) <u>Dominios Cognitivos</u> <u>Atención y Memoria de trabajo</u> - Secuencia de Letras y Números del WAIS IV - Codificación del WAIS IV - TMT oral o escrito - Span de dígitos hacia atrás - Stroop <u>Funciones ejecutivas</u> - Test de cartas de Wisconsin (CST) - Torre de Londres - Fluidez verbal (fonológica, semántica, alternante) - Test de dibujo del reloj <u>Lenguaje</u> - Similitudes del WAIS IV - Denominación por confrontación visual <u>Memoria</u> - Test de aprendizaje auditorio verbal de Rey - Test de aprendizaje verbal California - Test de aprendizaje verbal Hopkins - Recuerdo de historias con recuerdo demorado (escala memoria Wechsler IV o Rivermead) - Test de memoria visuoespacial revisado (BVM-T-R) <u>Habilidades visuoespaciales</u> - Juicio de orientación de líneas de Benton (JOL) - Test de organización visual de Hooper - Copia del reloj

Tabla 2. Tests recomendados para evaluar el DCL en la EP (Litvan et al., 2012)

Demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson

La demencia en la EP tiene importantes consecuencias clínicas no sólo para el paciente sino también para los cuidadores, hace a la persona más dependiente, su calidad de vida se ve reducida y la mortalidad es más elevada (EP-ND) (Jellinger & Levy, 2003; Levy et al., 2002), por lo que se consideró necesario establecer un protocolo para detectarla lo antes posible y así adecuar el tratamiento. Hasta el año 2007, el diagnóstico de demencia en la EP se hacía utilizando los criterios del DSM IV. En ese año, el *"Task Force" de la Movements Disorders Society* se reunió para definir los criterios clínicos para la demencia asociada a la EP (EP-D). Los criterios establecidos pueden verse en las Tablas 3 y 4.

Numerosos estudios, estiman que la prevalencia EP-D se sitúa en torno al 25-30% de los pacientes (Aarsland et al., 2004; Aarsland, Zaccai, & Brayne, 2005), un porcentaje 6 veces mayor que en la población general (Butter et al, 2008). Investigaciones recientes establecen que la media desde el inicio de la enfermedad hasta que aparece la demencia son 10 años (Aarsland, Andersen, Larsen, & Lolk, 2003; Hughes, 2000) incluso algunos estudios encuentran que entre el 20-60% de los pacientes con EP, desarrollarán una demencia en un período de 2 a 5 años (Aarsland et al., 2001; Williams-Gray et al., 2009). Pero estos datos tienen muchas limitaciones. Mientras que hay pacientes con un diagnóstico temprano que ya presentan déficits cognitivos, otros tienen un tiempo de evolución de hasta 20 años sin desarrollar demencia (Aarsland, 2007). Además, pueden ser incluidos erróneamente pacientes con demencia por cuerpos de Lewy en los estudios sobre la EP-D.

En cuanto a los factores de riesgo, hay muchos estudios que tratan de establecer qué evolución tiene el DCL en la EP, pero los resultados son muy variables. Hay importantes factores metodológicos que pueden influir en estos resultados. Uno de los más importantes es la heterogeneidad en las características de los EP y la variedad en las pruebas de evaluación neuropsicológica. A pesar de las limitaciones metodológicas, en una revisión Aarsland & Kurz (2010) consideran que como principal factor de riesgo para la EP-D está la severidad del parkinsonismo, los síntomas rígidos, la inestabilidad postural y el trastorno de la marcha, independientemente de la edad del paciente. Aunque la edad también es un factor de riesgo importante. Algunas investigaciones encuentran que es propiamente la edad y no la edad de comienzo de la enfermedad o los años de duración el factor de riesgo más importante (Aarsland et al., 2007) unido al perfil motor del paciente. En efecto, Aarsland et al., (2007) destacan que en la mayoría de los casos de demencia, ésta iba precedida por un perfil de inestabilidad postural y de trastorno de la marcha o por el paso de un perfil motor tremórico al inestable. En un estudio longitudinal de Williams-Gray et al., (2007) con 239 pacientes con EP encontraron que aquellos de edad más avanzada, un perfil no tremórico y puntuaciones más altas en la escala UPDRS, tenían 4.1 más probabilidades de desarrollar demencia que los tremóricos dominantes. Además, los pacientes con un perfil cognitivo caracterizado por bajas puntuaciones en fluidez semántica, memoria de reconocimiento espacial, torre de Londres y dificultades en la copia de un pentágono tenían una evolución más rápida hacia la demencia. También en un estudio longitudinal de 4 años, Janvin et al., (2006) observaron que los pacientes con un DCL mnéstico de tipo único, presentaban mayor proporción de conversión a demencia frente a los pacientes con un perfil de DCL mnéstico de tipo único (Janvin et al., 2006).

I. Características clave

1. Diagnóstico de Enfermedad de Parkinson (de acuerdo al Queen Square Brain Bank)
2. Demencia de inicio insidioso y progresión lenta, desarrollada en el contexto de EP y diagnosticada a través de la historia clínica y el examen cognitivo, definido como:
 - Deterioro en más de un dominio cognitivo
 - Representa un declive respecto a la situación premórbida
 - Los déficits son suficientemente severos como para afectar a la vida diaria (social, ocupacional o cuidado personal) independiente de las dificultades motoras

II. Características clínicas asociadas

1. Dominios cognitivos

- **Atención**: deterioro en la atención espontánea y focalizada, bajo rendimiento en tareas de atención (puede fluctuar durante el día o de día a día).
- **Funciones ejecutivas**: deterioro en tareas que requieren iniciación, planificación formación de conceptos, cambio o mantenimiento de categoría, lentitud de procesamiento.
- **Habilidades visoespaciales**: deterioro en tareas de orientación visoespacial, percepción o construcción
- **Memoria**: deterioro en el recuerdo libre de echos recientes o en tareas que requieren nuevos aprendizajes. La memoria suele mejorar con claves y el reconocimiento suele ser mejor que la recuperación espontánea.
- **Lenguaje**: las funciones claves pueden estar preservadas. Presentan problemas en la búsqueda y recuperación de palabras y en la comprensión de oraciones complejas.

2. Características conductuales

- **Apatía**: Falta de motivación, interés...
- **Cambios de humor**: síntomas depresivos y de ansiedad
- **Alucinaciones**: principalmente visuales
- **Delusiones**: normalmente paranoides
- **Excesivo sueño diurno**

III. Características que no excluyen la demencia asociada a la EP, pero hace el diagnóstico confuso

- Co-existencia de otras alteraciones que por sí mismas pueden causar deterioro cognitivo, pero no es la causa de demencia (enfermedad vascular)
- El tiempo que transcurre desde la aparición de los síntomas motores y la demencia es desconocido

IV. Características que sugieren otras enfermedades como causa del deterioro cognitivo y que cuando están presentes hacen posible descartar la demencia asociada a la EP

- Síntomas cognitivos y conductuales que aparecen solos en el contexto de otras condiciones
 - Confusión grave debida a:
 - Enfermedades sistémicas o anormalidades
 - Intoxicación por drogas
 - Depresión mayor de acuerdo al DSM IV
- Características compatibles con "Probable demencia vascular": criterio de acuerdo a NINDS-AIREN (demencia en el contexto de una enfermedad cerebrovascular con signos neurológicos como hemiparesia, déficits sensoriales y pruebas d neuroimágen, y una relación entre estos y uno o más de los siguientes: aparición de la demencia después de tres meses del accidente, deterioro abrupto de las funciones cognitivas, fluctuante, progresión escalonada del deterioro cognitivo

Tabla 3: Características de la demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson. Tabla tomada de Emre et al., (2007)

Probable EP con demencia

- Características clave: ambas deben estar presentes
- Características clínicas asociadas:
 - Perfil típico de déficits cognitivos incluyendo al menos deterioro en dos de los 4 dominios cognitivos
 - Presencia de al menos 2 síntomas conductuales (aunque si no lo hay, tampoco se puede descartar la demencia)
- Ninguna característica del grupo III está presente
- Ninguna característica del grupo IV está presente

Posible EP con demencia

- Características clave: ambas deben estar presentes
- Características clínicas asociadas:
 - Perfil atípico de deterioro cognitivo en uno o más dominios cognitivos, como afasia fluente, problemas de memoria de perfil amnésico (la memoria no mejora con claves y bajo rendimiento en tareas de reconocimiento). La atención se encuentra preservada
 - Los síntomas conductuales pueden o no estar presentes
- Una o más características del grupo III están presentes
- Ninguna característica del grupo IV está presente

Probable EP con demencia

- Características clave: ambas deben estar presentes
- Características clínicas asociadas:
 - Perfil típico de déficits cognitivos incluyendo al menos deterioro en dos de los 4 dominios cognitivos
 - Presencia de al menos 2 síntomas conductuales (aunque si no lo hay, tampoco se puede descartar la demencia)
- Ninguna característica del grupo III está presente
- Ninguna característica del grupo IV está presente

Posible EP con demencia

- Características clave: ambas deben estar presentes
- Características clínicas asociadas:
 - Perfil atípico de deterioro cognitivo en uno o más dominios cognitivos, como afasia fluente, problemas de memoria de perfil amnésico (la memoria no mejora con claves y bajo rendimiento en tareas de reconocimiento). La atención se encuentra preservada
 - Los síntomas conductuales pueden o no estar presentes
- Una o más características del grupo III están presentes
- Ninguna característica del grupo IV está presente

Tabla 4. Criterios diagnósticos de probable y posible demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson

Relación entre el deterioro cognitivo y el circuito fronto-estriado

La pérdida de dopamina que aparece tras la degeneración nigroestriatal es el hallazgo central de la EP, por tanto es el primer candidato a explicar el deterioro cognitivo subyacente a la enfermedad (Emre, 2003). Las conexiones funcionales entre los ganglios basales y la corteza frontal, junto con el perfil disejecutivo que aparece incluso en los estadios tempranos sugieren que la disfunción dopaminérgica en el circuito estriatofrontal juega un papel crucial en el deterioro cognitivo asociado a la enfermedad.

Aunque no hay consenso sobre el papel concreto de la corteza prefrontal en los diferentes dominios cognitivos, la mayoría de las investigaciones apoyan la idea de que ésta zona tiene un papel crucial en la memoria de trabajo. La manipulación de la información y la aplicación de estrategias adecuadas a la resolución de problemas son funciones controladas por la corteza frontal dorsolateral, mientras que la codificación y recuperación de la memoria depende de zonas más ventrales (Owen, 2000). De acuerdo con esta diferenciación, hay un marco teórico que trata de explicar el papel de estas zonas en el procesamiento de las funciones ejecutivas. Así, habría dos sistemas diferentes dentro de la zona lateral de la corteza frontal que mediaría en los diferentes aspectos de las funciones ejecutivas a través de conexiones recíprocas con las áreas de asociación. La corteza ventrolateral (áreas 45 y 47) constituye el primer nivel de interacción entre regiones corticales posteriores y la corteza frontal lateral y se encarga de procesos de bajo nivel como comparaciones o juicios de ocurrencia, recuerdo de estímulos y recuperación intencional de información. Por el contrario, la zona dorsolateral (área 46 y área 9) está involucrada en el procesamiento de alto nivel y se requiere únicamente cuando la manipulación activa y la monitorización de la

información dentro de la memoria así lo precisa o cuando se necesitan estrategias organizacionales para facilitar el manejo de la información.

Alteraciones del lenguaje

Los trastornos del lenguaje presentes en la EP abarcan desde los niveles más altos de procesamiento como la pragmática o la comprensión de oraciones hasta el procesamiento léxico-semántico. Además, suelen aparecer déficits específicos en el procesamiento de los verbos. Sin embargo, existe gran controversia acerca del origen estas alteraciones que aparecen durante la evolución de la enfermedad. Es posible que algunos de los problemas lingüísticos que presentan los pacientes con EP sean consecuencia de las alteraciones en las funciones ejecutivas o secundarios a otros factores más relacionados con la propia evolución de la enfermedad, como la disfunción de las áreas motoras o la falta de dopamina. Brevemente se exponen los principales déficits que presentan.

Los pacientes con EP suelen mostrar dificultades en la comprensión y utilización de la **pragmática**, que son las capacidades encargadas de proveer a las personas de las herramientas necesarias para desenvolverse en situaciones sociales comunicativas. Numerosas investigaciones al respecto, sugieren que el procesamiento de la pragmática parece estar regulado por los lóbulos frontales de ambos hemisferios (Bottini et al., 1994). En las personas con EP es posible encontrar dificultades a la hora de desenvolverse correctamente en situaciones sociales. Pueden presentar dificultades para comprender el discurso de los demás (Hall, Ouyang, Lonquist, & Newcombe, 2011), para generar inferencias (Berg, Björnram, Hartelius, Laakso, & Johnels, 2003),

para usar correctamente los turnos de palabra, de la prosodia y en los propios gestos y expresiones faciales (McNamara & Durso, 2003).

También aparecen dificultades importantes en el **procesamiento de oraciones** complejas (Grossman, 1999; Grossman, Carvell, Stern, Gollomp, & Hurtig, 1992; Grossman et al., 2003; Grossman et al., 2001; Lieberman, Friedman, & Feldman, 1990; Lieberman et al., 1992; Natsopoulos, Katsarou, Bostantzopoulou, & Grouios, 1991). Para una comprensión adecuada de las oraciones, es necesario el buen funcionamiento tanto de la atención y la memoria como conocer las reglas gramaticales y comprender su significado. Por tanto, un déficit a la hora de procesar oraciones puede ser el resultado del fallo de algunos de estos mecanismos.

Uno de los primeros trabajos publicados acerca del procesamiento de oraciones en relación con la EP fue llevado a cabo por Lieberman et al., (1990) utilizando una tarea de emparejamiento oración-dibujo. Los resultados mostraron que alrededor de la mitad de los pacientes evaluados tenían una buena comprensión de las oraciones con una estructura sintáctica simple (con un único verbo), incluso en oraciones pasivas reversibles. Sin embargo, la comprensión de oraciones más complejas (con dos verbos), en las que la frase comenzaba con un adverbio o que tenían el relativo al final resultaban más difíciles de comprender. Lieberman et al., (1992) también encontraron que los pacientes con mayor severidad de la enfermedad son los que cometen mayor número de errores y tienen tiempos de reacción más largos en comparación con aquellos que se encuentran en estadios más leves.

Muchos de los estudios acerca del procesamiento de oraciones en la EP han sido llevados a cabo por Grossman et al., (Geyer & Grossman, 1994; Grossman, 1999;

Grossman et al., 1993; Grossman et al., 1992; Grossman et al., 2003; Grossman et al., 2001; Grossman, Zurif, et al., 2002). Utilizando diferentes metodologías, también han encontrado repetidamente dificultades en la comprensión de frases complejas en los pacientes con EP.

Otro componente lingüístico que también parece estar afectado en la EP es la **producción oral**. Las tareas que suelen utilizarse para estudiar este proceso son la fluidez verbal, la denominación de dibujos y la generación de palabras.

La tarea de **fluidez verbal** consiste en generar tantas palabras posibles bajo determinadas condiciones fonológicas o semánticas en un tiempo limitado, normalmente un minuto. Las tareas clásicas de fluidez verbal son la fluidez fonológica, que consiste en generar en un minuto palabras que empiecen por una determinada letra (normalmente F, A o S) y la fluidez semántica, que requiere la generación de ejemplares de una determinada categoría (ej. animales, frutas...). En los últimos años también se está empezando a utilizar la fluidez de acciones, en la que la palabra a generar son verbos (“cosas que se puede hacer”). Los EP sin demencia suelen presentar mayor deterioro en la fluidez fonológica en comparación con la semántica (Henry & Crawford, 2004). Sin embargo, algunas investigaciones han encontrado mayor déficit de la fluidez semántica en pacientes sin demencia (Muslimovic et al., 2005), mientras que otros no han encontrado diferencias entre EP y controles sanos en ninguna de las categorías con las que les evaluaron (fonológica, semántica y acciones) (Piatt, Fields, Paolo, Koller, & Tröster, 1999). En experimentos que han introducido la fluidez de acciones para evaluar el rendimiento de los pacientes con EP, han encontrado que es en la que tienen mayores dificultades los EP-D, en comparación con los EP-ND y los controles (Piatt et al., 1999). Aún así, es importante resaltar que la fluidez semántica es

la categoría que más se deteriora y se considera un factor de riesgo para EP-D (Henry & Crawford, 2004; Williams-Gray et al., 2007).

Otra manera de evaluar la producción oral es mediante tareas de denominación de dibujos. Se pueden utilizar dibujos de objetos (el participante tiene que decir el nombre del objeto que se presenta en el dibujo) o la denominación de acciones (que consiste en la generación de un verbo ante el dibujo de una acción). En los pacientes con EP se han encontrado alteraciones en la denominación de acciones en comparación con la denominación de objetos (Bertella et al., 2002; Cotelli et al., 2007; Rodríguez-Ferreiro et al., 2009). Además este déficit no es debido ni a la complejidad visual de los estímulos ni a la presencia de demencia en los participantes, puesto que en los estudios mencionados se controlaron estas variables.

En la generación de verbos se requiere la generación de un verbo ante la presencia de un dibujo. Por ejemplo, ante el dibujo de un lápiz, generar el verbo “escribir”. Péran et al., (2009) compararon el rendimiento de un grupo de pacientes con EP a los que les evaluaron con una tarea de denominación de objetos y otra de generación de verbos. Encontraron que los pacientes con EP tienen más errores cuando tienen que generar un verbo ante la presencia de objeto en comparación con la denominación de objetos. Además los datos de sus tiempos de reacción (TR), mostraron que los pacientes tardaban más tiempo en responder ante objetos manipulables que ante los no-manipulables sugiriendo una connotación semántica a la hora de realizar esta tarea.

En cuanto al sistema semántico, los experimentos realizados tanto en personas sanas a los que se les administra dopamina (Kischka et al., 1996; Roesch-Ely et al., 2006)

como con pacientes con EP, muestran que este neurotransmisor juega un papel importante en la activación y difusión de la información dentro del sistema semántico (Angwin, Chenery, Copland, Murdoch, & Silburn, 2003; Angwin, Chenery, Copland, Murdoch, & Silburn, 2007).

Aunque es evidente que los pacientes con EP tienen algunas dificultades en el procesamiento del lenguaje, muchos autores consideran que no se trata de trastornos puramente lingüísticos, sino que son consecuencia de otros tipos de alteraciones. Así algunos investigadores sostienen que son consecuencia de las alteraciones que estos pacientes tienen con las funciones ejecutivas. Otros piensan que son debidas a los trastornos motores, ya que algunas redes neuronales son compartidas por el procesamiento lingüístico y el procesamiento motor. Y algunos otros sugieren que podría ser el bajo nivel de dopamina que tienen estos pacientes en los circuitos frontales la causa de la baja ejecución de los pacientes con EP en las tareas lingüísticas. Analizamos a continuación estas tres perspectivas.

Lenguaje y funciones ejecutivas

Los estudios de neuroimagen han demostrado consistentemente que la base neuronal de las funciones ejecutivas se encuentra principalmente en las áreas frontales y prefrontales de la corteza cerebral (Collette, Hogge, Salmon, & Van der Linden, 2006). Así, puesto que estas zonas se encuentran alteradas debido al mal funcionamiento de las conexiones fronto-estriales por la pérdida de dopamina, las personas con EP pueden presentar déficits lingüísticos relacionados con el funcionamiento de estas regiones.

En los niveles altos de procesamiento lingüístico, los resultados han mostrado que los pacientes con EP presentan dificultades a la hora de entender la pragmática como consecuencia de la disfunción ejecutiva. De hecho, se han encontrado correlaciones entre memoria de trabajo y comprensión de metáforas (Monetta & Pell, 2007) y generación de inferencias (Monetta, Grindrod, & Pell, 2008). Estos resultados son apoyados por estudios realizados con RMf en personas sanas, en los que se vio actividad en zonas frontales (cercanas al área de Broca), temporales y parietales, mientras realizaban una tarea de comprensión de metáforas (Mashal, Faust, & Hendler, 2005). También hay estudios en los que encontraron dificultades en los EP en la comprensión del discurso de los demás aunque sin especificar ningún déficit cognitivo (Hall et al., 2011; Murray & Stout, 1999) o incluso cierto grado de deterioro en la habilidad para generar inferencias en pacientes con habilidades cognitivas normales (Berg et al., 2003). Sin embargo, en este estudio de Berg et al., (2003) midieron el DC de los pacientes con el Mini Mental (un test insensible en la detección de DC en la EP) y no controlaron otras variables cognitivas. Además encontraron que los pacientes sin deterioro cognitivo tenían dificultades a la hora de contar las palabras que formaban una frase, lo que podría estar revelando que realmente tienen problemas de memoria de trabajo.

En lo referente a los problemas para comprender oraciones complejas, algunos autores explican el déficit en términos de problemas para comprender las estructuras gramaticales sugiriendo, por tanto, que el problema es puramente lingüístico (Lieberman et al., 1990; Natsopoulos et al., 1991). Pero otros estudios apuntan a que la causa es un enlentecimiento general de los procesos cognitivos (Grossman, Zurif, et al., 2002) o que son los déficits ejecutivos los que explican las dificultades para comprender

oraciones complejas (Colman, Koerts, Stowe, Leenders, & Bastiaanse, 2011; Grossman, 1999; Grossman et al., 1992; Grossman, Lee, Morris, Stern, & Hurtig, 2002). Sin embargo, hay controversia sobre qué dominio dentro de las funciones ejecutivas es el que explica mejor los problemas para comprender las oraciones. Unos estudios han encontrado asociación entre un bajo rendimiento en atención sostenida y comprensión de oraciones (Colman et al., 2011; Grossman et al., 1992). Grossman et al., (1992) encontraron que a pesar de la gran variabilidad entre los pacientes, el 97% de su rendimiento en tareas de comprensión de oraciones estaba explicado por las dificultades en la comprensión de las estructuras gramaticales, variables semánticas y los requerimientos atencionales de la tarea, sin implicación de la memoria de trabajo.

Es evidente que para poder procesar y comprender correctamente una frase, sí que resulta necesario un buen funcionamiento de la memoria de trabajo para mantener la información, al menos hasta llegar al final de la frase y ser capaces de integrar la estructura gramatical con el significado de las palabras. De hecho, la memoria de trabajo verbal ha sido sugerida como el mecanismo subyacente para un buen rendimiento en tareas de procesamiento de oraciones (Caplan & Waters, 1999; Grossman, Lee, et al., 2002; Skeel et al., 2001). Estudios de neuroimagen recientes apoyan la idea del papel de la memoria de trabajo en la comprensión de oraciones. Así, Ye et al. (in press) han encontrado que los pacientes con EP presenta una reducción de la actividad en el núcleo caudado y en regiones frontales relacionadas con el procesamiento de oraciones que necesitan mayor implicación de la memoria de trabajo.

Otro déficit importante relacionado frecuentemente con las funciones ejecutivas es la recuperación léxica. Por ejemplo, los pacientes con EP suelen presentar problemas en tareas de fluidez fonológica, una tarea que requiere principalmente el

funcionamiento de las áreas frontales, como muestran tanto estudios con pacientes con lesión frontal (Baldo, Schwartz, Wilkins, & Dronkers, 2006; Baldo, Shimamura, Delis, Kramer, & Kaplan, 2001) como los estudios de neuroimagen (Pereira et al., 2009). En un estudio reciente de Pereira et al. (in press) mostraron que la estimulación de la corteza dorsal prefrontal izquierda mejora el rendimiento en la tarea de fluidez fonológica en comparación con la semántica en un grupo de EP-ND.

En el caso del procesamiento de los verbos, los experimentos realizados en pacientes con EP utilizando generación de verbos (Colman et al., 2009; Péran et al., 2009), denominación de acciones (Bertella et al., 2002; Cotelli et al., 2007; Rodríguez-Ferreiro et al., 2009), fluidez de acciones (Piatt et al., 1999) o decisión léxica (Boulenger et al., 2008) sugieren un claro déficit en el procesamiento de los verbos en los pacientes con EP sin demencia. Sin embargo, solo algunos autores lo atribuyen al funcionamiento de las funciones ejecutivas (Colman et al., 2009; Piatt et al., 1999)

Lenguaje y sistema motor

El déficit en el procesamiento de los verbos que suelen presentar las personas con EP, está haciendo que aumente el interés por la posible relación entre el significado de estas palabras y el trastorno motor que padecen los pacientes. El creciente interés surge también por las teorías que apoyan el “embodiment”. Esta propuesta teórica sugiere que la representación semántica de los conceptos relacionados con las acciones comparten las mismas redes neuronales que la ejecución de esa acción (Aziz-Zadeh & Damasio, 2008). Además, mientras que los verbos abstractos muestran unos patrones de activación cerebral en zonas frontales y temporales implicadas en la recuperación

semántica (Rodríguez-Ferreiro, Gennari, Davies & Cuetos, 2011) los verbos de acción activan zonas similares a aquellas encargadas de su planificación, observación y ejecución. Esta teoría ha sido corroborada mediante los resultados obtenidos en estudios conductuales (Buccino et al., 2005; De Vega & Urrutia, 2011; Tucker & Ellis, 2004) de neuroimagen (Hauk, Johnsrude, & Pulvermüller, 2004; Pulvermüllerr, Shtyrov, & Ilmoniemi, 2005; Urrutia, Gennari & De Vega, 2012) y de Estimulación Magnética Transcraneal (Oliveri et al., 2004). Mediante estudios de neuroimagen, se ha demostrado que las mismas áreas que se activan al realizar movimientos, son activadas al leer palabras relacionadas con esas acciones. En el caso de la EMT, al estimular las zonas motoras y premotoras, mejora el rendimiento en tareas de recuperación de verbos de acción en comparación con verbos que no implican movimiento.

Por lo tanto, el trastorno motor de los EP junto con su déficit en el procesamiento de los verbos, suponen una gran oportunidad para estudiar la relación entre el contenido semántico y las acciones motoras en aquellas estructuras neuronales relacionadas con la planificación y ejecución de los movimientos.

El déficit en el procesamiento de los verbos en la EP está siendo ampliamente documentado utilizando diversidad de tareas. Esta dificultad específica de procesamiento verbal se ha comparado con el déficit semántico que presentan los EA. Rodríguez-Ferreiro et al., (2009) compararon el rendimiento de un grupo de EP, un grupo de EA y un grupo control en una tarea de denominación de objetos y de acciones. Encontraron que el grupo de EP mostraba un deterioro significativo en la denominación de acciones comparada con los objetos por lo que podía descartarse el déficit como un síntoma de demencia, así como la mayor complejidad visual de los dibujos de acciones.

Un hallazgo importante es que algunas investigaciones han ido más allá y han encontrado diferencias entre verbos motores y abstractos en el rendimiento de los EP sin demencia. Así, Fernandino et al., (2012) encontraron que los pacientes con EP tenían más dificultades que los controles procesando verbos de acción que verbos abstractos en una tarea de decisión léxica y de juicios de similaridad semántica. La relación entre el trastorno motor y los déficits en el procesamiento de verbos de acción también ha sido estudiado por Ibáñez et al., (2012) mediante una tarea de compatibilidad oración-acción. En este experimento presentaban auditivamente a un grupo de EP sin demencia y un grupo control una serie de oraciones en las que tenían que presionar el botón derecho cuando habían comprendido la oración. Las oraciones describían acciones realizadas con las manos abiertas o cerradas. En las diferentes condiciones, los participantes debían presionar el botón con sus manos abiertas o cerradas. Los resultados que encontraron muestran que en el caso de los controles, los TR más largos se producían cuando la apertura de la mano era incompatible con la oración. En los pacientes con EP esto no ocurría y la incompatibilidad motora no producía diferencias en los TR.

Otra manera de estudiar la relación entre el procesamiento del lenguaje y el sistema motor es en pacientes con EP que han sido intervenidos con Estimulación Cerebral Profunda del núcleo subtalámico (ECP-NST). En estos pacientes, se les colocan unos electrodos en el núcleo subtalámico y mejoran sustancialmente el trastorno motor reduciendo así la dosis de medicación. Silveri et al., (2012) estudiaron los efectos de la ECP-NST en un grupo de EP mediante una tarea de denominación de objetos y acciones. Observaron que los pacientes mejoraban considerablemente en ambas tareas aunque la denominación de acciones fue la que más mejoró. Estos resultados sugieren que la ECP-

NST facilita la recuperación léxica a través de la restauración de las conexiones cortico-striatales y evidencia que estos circuitos se encargan en mayor medida del procesamiento de las palabras de acción.

Lenguaje y efecto de la dopamina

En el apartado anterior se han mencionado los estudios que ponen de relevancia la relación entre el trastorno motor y el procesamiento del lenguaje, sobre todo de los verbos. Ahora se presentan los estudios que asocian la pérdida de dopamina presente en los EP con las dificultades en algunos aspectos lingüísticos. Numerosas investigaciones han puesto de manifiesto que la dopamina no solo juega un papel importante en el funcionamiento motor de los pacientes con EP, sino que además modula el funcionamiento cognitivo y lingüístico. La dopamina mejora el rendimiento en tareas ejecutivas mejorando así el rendimiento en algunas tareas lingüísticas (Grossman et al., 2001). Por otro lado, también parece estar implicada en la activación automática del sistema léxico-semántico (Angwin et al., 2009; Angwin et al., 2007). Estudios con voluntarios a los que se les administró dopamina, han mostrado que cuando hay un exceso de este neurotransmisor, se produce una reducción en la difusión de la activación en el sistema semántico produciéndose una focalización en la activación de los conceptos (Kischka et al., 1996; Roesch-Ely et al., 2006) aunque otros estudios no han encontrado estos mismos resultados (Angwin et al., 2004). Puesto que la EP se caracteriza por una pérdida de dopamina, es de esperar el efecto contrario, es decir, una activación más lenta y difusa del sistema semántico.

Los experimentos realizados en EP han encontrado que el déficit de dopamina produce un enlentecimiento en la activación del sistema semántico. Es decir, mientras que en los controles, el efecto de prime emergía en SOAS más cortos, en los EP era

necesario un SOA más largo para encontrar los mismos efectos (Angwin et al., 2003; Angwin et al., 2007; Arnott, Chenery, Murdoch, & Silburn, 2001; Grossman, Zurif, et al., 2002). Estos resultados pueden interpretarse como un enlentecimiento en la activación del sistema semántico, o bien que los pacientes con EP tienen problemas para inhibir la información irrelevante de las palabras-prime.

A favor de la hipótesis de los problemas para inhibir información irrelevante, (Marí-Beffa, Hayes, Machado, & Hindle, 2005) utilizaron una tarea de prime semántico y de repetición en los que añadieron distractores sin prime idéntico. Encontraron que mientras que en los controles, los efectos de prime emergían cuando ambas palabras eran idénticas, en el caso de los EP, encontraron que esto ocurría en el caso de los distractores. Los autores atribuyen estos resultados a un déficit en los EP para inhibir conceptos irrelevantes.

Una manera de evaluar el papel de la dopamina en el procesamiento del lenguaje es con experimentos intra-sujetos, en los que los pacientes con EP realizan la tarea con ("on") y sin ("off") medicación dopaminérgica. Sin embargo, este tipo de estudios han encontrado resultados en algunos casos inconsistentes. Por ejemplo, algunas investigaciones no han encontrado déficits relacionados con la dopamina en una tarea de comprensión de oraciones (Skeel et al., 2001). Por el contrario, otros estudios sugieren que la dopamina dificulta la comprensión de oraciones por su efecto sobre las funciones ejecutivas (Grossman et al., 2001). De hecho, algunas investigaciones han demostrado que el rendimiento de los pacientes en tareas de memoria de trabajo y atención mejora con la administración del tratamiento con dopamina y hace que mejore su rendimiento en tareas de comprensión de oraciones (Cooper et al., 1992; Grossman et al., 2001).

También se han llevado a cabo numerosos estudios acerca del funcionamiento del sistema semántico en pacientes on/off. La mayoría de los trabajos de este tipo, encontraron que en los pacientes off medicación no se producían efectos de prime (Angwin et al., 2009; Angwin et al., 2007; Arnott et al., 2011) mientras que en los pacientes on, aparecían pero en SOAS más largos que en los controles (Angwin et al., 2007; Angwin et al., 2009). Además, resulta interesante el hecho de que en ambos experimentos, los TR de los pacientes con EP en estado off, eran más rápidos que los pacientes on. Esta observación podría estar demostrando que ante la falta de dopamina, las personas con EP no activan correctamente ninguna representación léxica o semántica que dificulte la velocidad de activación del sistema semántico.

Resultados similares fueron encontrados por Arnott et al., (2011). Estos autores investigaron el rol de la dopamina en la activación automática y controlada del sistema semántico. Encontraron que mientras que los EP on medicación tenían efectos de facilitación revelando una activación automática del sistema semántico, los EP off no mostraron este efecto. Los autores explican este hecho como el fallo que pueden tener los EP en la elaboración de estrategias internas, es decir, la pérdida de dopamina interrumpe la inhibición de palabras relacionadas y por esa razón la difusión de la activación en el sistema semántico es más lenta y no hay un efecto de prime automático.

El paradigma de priming también ha sido utilizado para estudiar las diferencias en el procesamiento de nombres y verbos en pacientes con EP on/off medicación. Boulenger et al., (2008) utilizaron una tarea de decisión léxica con un prime de repetición con nombres y verbos de acción. Encontraron efectos de prime en ambas categorías cuando los pacientes estaban on, sin embargo este efecto no se veía en los verbos cuando los pacientes estaban off. Los autores asumen que las regiones cerebrales

encargadas del control motor también están implicadas durante el acceso al léxico. Es decir, algunos aspectos relacionados con el significado de los verbos, están representados en las zonas motoras.

En definitiva, parece evidente que los pacientes con EP pueden presentar déficits cognitivos desde los inicios de la enfermedad, pues ésta aún se diagnostica cuando aparecen los síntomas clínicos motores característicos. Hasta llegar a los criterios diagnósticos de demencia en 2007 y DCL en 2012 en la EP fue necesario realizar estudios neuropsicológicos amplios a estos pacientes para añadir más datos acerca de su perfil cognitivo. Además, puesto que la enfermedad comienza años antes de la aparición de la sintomatología motora, incluir tareas relacionadas con estas estructuras subcorticales como el reconocimiento de expresiones faciales, pueden ayudar a detectar y clasificar los distintos pacientes.

Investigaciones previas han demostrado ampliamente que durante la EP pueden aparecer toda una serie de alteraciones lingüísticas que es necesario seguir estudiando. Existe aún controversia en la explicación acerca de la aparición de trastornos específicos como el caso del procesamiento de los verbos. Se ha demostrado que el déficit existe, pero sería conveniente clarificar si es secundario a una disfunción ejecutiva, al trastorno motor de los pacientes o si es consecuencia del déficit de dopamina.

El objetivo de esta Tesis ha sido conocer el deterioro cognitivo y lingüístico en pacientes con EP. En los últimos años, se ha avanzado mucho en el estudio del DCL y la demencia asociada a la enfermedad. Así, cuando comenzaron los trabajos para esta Tesis, aún no se habían establecido los criterios diagnósticos relativos al DCL en la EP. Un par de años después, ya se cuentan con criterios estándares y pruebas específicas para

evaluar los déficits que suelen presentar estos pacientes. Aún así, es necesario seguir profundizando en las dificultades que pueden presentar y observar la evolución de cada uno de los subtipos de DCL. En el caso del lenguaje, si bien es cierto que hay bastante investigación en todos los dominios lingüísticos, los nuevos hallazgos suponen un cambio radical en la comprensión de los déficits lingüísticos subyacentes a la enfermedad, por lo que en estos momentos quedan muchas incógnitas por resolver en este campo.

Método

Objetivos e hipótesis generales

El objetivo principal de esta tesis es conocer el perfil cognitivo de una muestra de pacientes con EP sin demencia así como precisar las dificultades lingüísticas que presentan.

La hipótesis de partida es que los pacientes con EP muestran déficits cognitivos en ausencia de demencia objetivados con pruebas neuropsicológicas. Además en pacientes en los que aún no existen déficits cognitivos es posible encontrar dificultades en tareas destinadas a evaluar funciones relacionadas con estructuras subcorticales que pueden estar deterioradas desde antes de la sintomatología motora, como el reconocimiento de expresiones faciales. En cuanto a los trastornos del lenguaje, la hipótesis principal de este trabajo es que los pacientes con EP sin demencia presentan déficits lingüísticos que aumentan con la retirada de la medicación dopaminérgica.

Objetivos, hipótesis y resultados específicos

Objetivo 1

Conocer el perfil cognitivo de una muestra de pacientes con EP sin demencia ni quejas subjetivas de deterioro cognitivo.

Los estudios actuales están comprobando que las pruebas de screening como el MiniMental Test (MMSE) (Folstein, 1975) son ineficaces a la hora de detectar los déficits cognitivos subyacentes a la enfermedad. Durante el desarrollo de la enfermedad se pueden ver afectas capacidades muy específicas relacionadas principalmente con las funciones ejecutivas que el MMSE no cubre. Además, puesto que no había una definición consensuada sobre lo que es exactamente el DCL asociado a la EP ni protocolos de evaluación estandarizados, es necesario evaluar estos pacientes con un amplio rango de pruebas neuropsicológicas que abarquen todas las funciones cognitivas con el objetivo último de establecer criterios unificados tanto de diagnóstico como de evaluación del DCL y la demencia en la EP.

La hipótesis de partida es que es posible detectar déficits cognitivos en pacientes con EP sin quejas subjetivas y que presentan puntuaciones normales en el test de screening MMSE.

PAPER I

Cognitive Impairment in Parkinson's Disease Without Dementia

Javier Rodríguez-Ferreiro, Psych, PhD^{1*}, Fernando Cuetos, Psych, PhD², Elena Herrera, Psych²,
Manuel Menéndez, MD, PhD³ and Renée Ribacoba, MD³

¹*Department of Basic Psychology, University of Barcelona, Barcelona, Barcelona, Spain*

²*Department of Psychology, University of Oviedo, Oviedo, Asturias, Spain*

³*Unit of Neurology, Alvarez-Buylla Hospital, Mieres, Asturias, Spain*

Abstract: Some degree of cognitive impairment appears frequently in Parkinson's disease (PD) patients, even at the onset of the disease. However, due to the heterogeneity of the patients and the lack of standardized assessment batteries, it remains unclear which capacities are primarily affected by this disease. Fifty PD patients were assessed with 15 tests including executive functions, attention, temporal and spatial orientation, memory, and language tasks. Their results were compared with those of 42 age- and education-matched healthy seniors. Semantic fluency, along with visual search appeared to be the most discriminant tasks, followed by tem-

poral orientation and face naming, as well as action naming and immediate recall. PD patients studied showed an impairment of frontal- to posterior-dependent capacities. Executive functions, attention, and recall tasks appeared to be significantly impaired in the patients. Nevertheless, significantly poor scores in tasks like action and face naming, as well as semantic fluency, also reveal a mainly semantic deficit. © 2010 Movement Disorder Society

Key words: Parkinson's disease; mild cognitive impairment; executive function; semantic memory

Though there is some heterogeneity in previous data, it is agreed that some degree of cognitive impairment is present in a considerable number of patients suffering from Parkinson's disease (PD).^{1–6} Thus, whereas early studies based on DSM-III criteria had found that 14% of PD patients present dementia,¹ more recent work estimates prevalence rates around 30%.^{2–6} Furthermore, when fine-grained neuropsychological and cognitive measures are used, a certain level of cognitive impairment can be identified even in some PD patients who cannot be diagnosed with dementia yet.^{2,6,7} The diagnostic label mild cognitive impairment (MCI),⁸ borrowed from the domain of Alzheimer's disease (AD), has been applied to these patients with the intention of describing an intermediate state between

preserved cognitive capacity and fully established dementia in PD.^{2,6} Given that MCI is considered to be a precursor of dementia⁶ and one of the best predictors of its appearance,^{9,10} it is imperative to conduct a formal neuropsychological examination of PD patients, to ascertain their degree and pattern of cognitive preservation over the course of the disease. However, given that normative data for extensively used scales, like minimental state evaluation (MMSE) or the Mattis Dementia Rating Scale, is incomplete in PD populations, along with the fact that the cognitive profile in PD with dementia differs significantly from that in AD,¹¹ specific tools must be designed to assess the cognitive decline in PD. Several specific tests have reported their usefulness in PD, but the lack of concordance¹² and the absence of studies comparing the performance of PD without dementia patients with controls, lead to question their validity.

The most common deficits described are related to executive functions,^{3,4,6,13–15} although visuospatial,^{14,16,17} attentional,^{14,18} memory,^{3,4,6,19,20} and language^{15,21} impairments have also been observed in this kind of patients. Some of these disorders have been detected even in the early stages of the disease,^{22,23} while others

*Correspondence to: Javier Rodríguez-Ferreiro, Department of Psicología Bàsica, Universitat de Barcelona, Mundet, Ponent, Desp. 3509, Pg. Vall D'Hebron, 171, 08035 Barcelona, Spain.
E-mail: rodriguezferreiro@ub.edu

Potential conflict of interest: Nothing to report.

Received 26 January 2010; Revised 6 April 2010; Accepted 14 April 2010

Published online 19 August 2010 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.23239

TABLE 1. *Summary of participants' characteristics*

	n	No. females	Age Mean (SD)	Years of education Mean (SD)	Years of disease evolution Mean (SD)	MMSE (max. 30) Mean (SD)	Hoehn and Yahr stage Mean (SD)
Parkinson	50	24	72.92 (8.57)	7.04 (3.27)	9.5 (4.41)	26.94 (2.49)*	1.96 (0.68)
Control	42	36	74.08 (6.91)	5.98 (3.16)	—	28.09 (2.06)	—

* $P < 0.05$ in the comparison between the two groups.

appear in later stages. In an attempt to put order to the cognitive heterogeneity present in PD patients, signs of cognitive impairment have been proposed to cluster into two main groups.²⁴ Thus, whereas some of the PD patients present reduced attention and executive capacities, others show a pattern of impairment that is primarily characterized by memory loss. These two cognitive impairment profiles would be the result of frontal lobe- and temporal lobe-dependent pathology, respectively.²⁴ However, it has also been suggested that the executive deficit is the primary cause of the other symptoms including the language and memory impairments.^{17,19}

The identification of preclinical dementia in PD patients provides an opportunity to understand cognitive decline in PD and is, thus, crucial for accurate management and prompt treatment. Selecting the cognitive functions to be included in an assessment battery is the first step to build a rational screening test. Obviously, this selection should include the ones that have been affected since the beginning of the disease. Moreover, it is important to assess a variety of cognitive abilities that cover a full range of anterior- to posterior-dependent capacities, to disentangle the contribution of executive function to the expressed deficits.

In this study, we conducted a systematic evaluation of a range of cognitive abilities including orientation, attention, executive function, memory, and language. In some cases, several tasks were designed for each capacity, in order to be able to establish fine-grained conclusions regarding the exact origin of the deficit. PD patients without dementia were compared with controls of similar demographic characteristics with the aim of detecting cognitive deficits before the dementia stage.

PATIENTS AND METHODS

Participants

A group of 50 PD patients and a group of 42 healthy seniors took part in the experiment. The two groups of participants were matched on age and years of education, but PD patients presented significantly lower [$t(80.54) = -2.76$; $P = 0.007$] average MMSE scores. Informed consent was obtained from all the participants or their rela-

tives. PD patients had been diagnosed according to the UK Parkinson's Disease Brain Bank criteria²⁵ prior to their participation in the experiment. Only native Spanish speakers with no history of alcohol abuse or neurological or psychiatric disorders other than PD were included in the study. The criteria by the Movement Disorder Society^{13,26} were used to discard dementia. A summary of participant's characteristics is provided in Table 1.

Stimuli and Procedure

Participants were tested with a battery consisting of 15 tasks. The tests were aimed to study those cognitive abilities that are known to be impaired in PD patients, like executive function and attention, but also other capacities like temporal and spatial orientation; semantic and episodic memory; and language production and comprehension. The tasks were:

- Visual search: The participant must mark the number "3" every time it appears on a 12×20 grid of the numbers 1 through 9.
- Odd-one-out: Groups of four photographs are presented to the participant who is asked to indicate which of them is different from the others. Three different criteria are used: category (e.g., three apples and a pear), color (e.g., three yellow flowers and one red flower), and number (e.g., three single gloves and a pair of gloves).
- Temporal orientation: The participant is presented with five questions regarding placement in time (e.g., What day of the week is it? What year is it?).
- Spatial orientation: The participant is asked to answer five questions about spatial location (e.g., What city are we in? What street do you live on?).
- Immediate recall: The participant is asked five questions about an imaginary friend (e.g., What is my friend's name? How old is he?) that is previously described to him (My friend's name is Arthur, he is 46 years old, ...).
- Delayed recall: The participant is asked the same questions about the imaginary friend several minutes after the immediate recall test.
- Semantic fluency: For 60 seconds, the participant is asked to name as many fruits as he or she can without repeating any.

TABLE 2. Summary of scores of the two groups in the experimental tasks and results of the different analyses

Task	Maximum score	Parkinson Mean (desv.)	Control Mean (desv.)	MANCOVA <i>F</i> test	Discriminant analysis	Area under the ROC curve
Visual search	20	11 (2.68)	13.07 (2.65)	17.154*	$r = 0.55$	0.711
Odd-one-out	20	14.68 (4.44)	16.57 (2.23)	7.156†	$r = 0.372$	0.603
Temporal orientation	5	4.22 (1.13)	4.79 (0.41)	9.485‡	$r = 0.457$	0.634
Spatial orientation	5	4.94 (0.24)	4.98 (0.15)	0.815	$r = 0.125$	0.518
Immediate recall	5	3.76 (1.12)	4.21 (0.81)	7.455†	$r = 0.326$	0.610
Delayed recall	5	3.54 (1.33)	3.95 (0.85)	3.703§	$r = 0.258$	0.573
Semantic fluency		17.86 (5.69)	21.02 (3.36)	9.059†	$r = 0.47$	0.710
Semantic association	10	9.8 (0.53)	9.86 (0.52)	0.45	$r = 0.077$	0.531
Object naming	12	9.1 (2.04)	9.57 (1.7)	1.88	$r = 0.159$	0.537
Action naming	12	9.84 (1.68)	10.45 (1.53)	4.663‡	$r = 0.269$	0.610
Face naming	10	5.82 (2.48)	6.89 (1.99)	6.426‡	$r = 0.332$	0.625
Definition–word pairing	10	6.88 (2.17)	7.24 (1.4)	2.018	$r = 0.136$	0.530
Synonymy	10	7.24 (2.02)	7.31 (1.79)	0.002	$r = 0.026$	0.500
Phonological fluency		11.12 (6.41)	10.55 (5.36)	0.113	$r = -0.068$	0.481
Pseudoword repetition	10	8.34 (2.1)	8.64 (1.48)	0.827	$r = 0.117$	0.505

* $P < 0.001$,† $P < 0.01$,‡ $P < 0.05$,§ $P < 0.1$.

- Semantic association: The participant is asked to choose which of two drawings presented at the bottom of a page (e.g., a hammer and a padlock) is related to the one presented at the top (e.g., a key).
- Object naming: 10 color drawings of objects are presented, half of them are living things and half inanimate objects, for the participant to name.
- Action naming: 10 color drawings of actions are presented for the participant to name.
- Famous faces naming: The participant has to name 10 photographs of famous people presented one by one.
- Definition–word pairing: The participant must show which of the four presented words (e.g., vice, insult, swindle, and prayer) corresponds to a given definition (e.g., deception with intent to profit).
- Synonymy: A word (e.g., plea) is presented at the top and another three (e.g., prayer, request, and fervor) appear at the bottom of a sheet. The participant must indicate which of these three words is synonymous with the word at the top.
- Phonological fluency: For 60 seconds, the participant must name as many words as he or she can that begin with the letter “f” and are not proper nouns.
- Pseudoword repetition: The experimenter articulates 10 pseudowords, each with three or four syllables, one by one for the participant to repeat. One point is awarded for each “correctly pronounced” pseudoword.

Each participant was run through the experimental battery individually in two sessions scheduled 2 or 3 days apart.

RESULTS

Table 2 presents averages and range of the scores of the two groups in all the tasks and a summary of the results of the different analyses performed. The control group obtained higher scores than the PD groups on all of the tasks. A multiple analysis of covariance (MANCOVA) conducted with group as an independent variable, the scores on the 16 tasks as dependent variables, and age of the participants as a covariable, yielded significant results [Pillai’s trace: $V = 0.367$, $F(15,69) = 2.663$, $P = 0.003$].

The age of the seniors appeared to be significantly related to their results in all the tasks ($P_s < 0.05$) except for temporal orientation [$F(1,83) = 2.025$, $P = 0.158$]. Between-subjects tests showed significant group differences on seven of the tasks including temporal orientation, visual search, immediate recall, semantic fluency, face, and action naming, as well as odd-one-out. Differences between the scores of the Parkinson and control groups in the delayed recall task approached the significance threshold. To ascertain which of the tasks would continue discriminating between healthy seniors and PD patients when global cognitive function is controlled, a second analysis was conducted introducing MMSE scores as a covariable [Pillai’s trace: $V = 0.336$, $F(16,69) = 2.307$, $P = 0.008$]. General cognitive decline appeared to be significantly related to scores in all the tasks ($P_s < 0.05$) but visual search [$F(1,88) = 0.499$, $P = 0.482$] and semantic association [$F(1,88) = 1.067$, $P = 0.158$].

When this variable was controlled significant differences appeared only between the participants' scores in temporal orientation [$F(1,88) = 4.545, P = 0.036$], visual search [$F(1,88) = 11.099, P = 0.001$], and semantic fluency [$F(1,88) = 5.495, P = 0.021$].

MANCOVA analyses were followed up by a discriminant analysis (see Table 2) conducted with diagnosis as the dependent variable and the different tasks as independent variables. The test battery appeared to correctly distinguish 80.4% of the cases, with positive and negative predictive values of 76 and 86%, respectively. Receiver operating characteristic (ROC) curves were also computed for each of the comparisons, yielding the area under the curve values also reported in Table 2. Semantic fluency along with visual search appeared to be the most discriminant tasks, followed by temporal orientation, face naming, as well as action naming and immediate recall.

Furthermore, to provide a qualitative description of the impairment profiles of PD patients, a classification of their cognitive deficits was attempted. The patient sample was divided according to an established subclassification of MCI²⁷ on the basis of their scores in the different tests. Whereas 20% of the patients appeared to present normal cognitive abilities, 32% of them were classified as amnesic MCI. The remaining patients were considered either single nonmemory-domain MCI (8%) or multiple-domain MCI (40%).

DISCUSSION

To explore the profile of cognitive impairment in PD, a group of 50 nondemented PD patients was assessed with a neuropsychological battery including memory, language, attention, orientation, and executive function tasks. In line with previous results in the literature^{3,4,6,13-15} the presence of an executive function deficit in PD patients was confirmed in the sample studied here, as significant differences appeared between the scores of the PD and control groups in the odd-one-out test. Yet again, according to previous studies,^{3,14,18} PD patients presented an attention deficit that became apparent in their poor scores in the visual search task. Temporal orientation also appeared to be impaired in the PD group, with patients scoring significantly lower than healthy controls. Spatial orientation, however, was preserved in PD patients who obtained scores similarly high to those of the control group. Visual search, odd-one-out, and temporal orientation turned out to be amongst the four most discriminant tasks in our study. Furthermore, differences between the groups' scores in temporal orientation and visual

search appeared to be significant even when global cognitive impairment was controlled entering MMSE scores as a covariable in the analysis. Generally, this pattern of results is congruent with the well-established idea^{17,19} that PD patients present a deficit in frontal lobe-dependent capacities.

Concerning language, oral production difficulties can be ruled out in the PD group, as no significant differences appeared between their scores and those of control participants either in the phonological fluency or in the pseudoword repetition tasks. Reading comprehension also appeared to be preserved in the patient group, with scores comparable to those of healthy seniors in both the synonymy and definition-word pairing tasks.

The episodic memory of PD patients has previously been compared with that of patients suffering from AD. Immediate recall abilities of PD patients have been shown to be similar to those of AD patients¹⁴ but better preserved in the case of delayed recall.^{28,29} Accordingly, PD patients in our study produced significantly less correct responses than healthy seniors in the immediate recall task, although differences disappeared in the delayed recall test. Due to an alleged preservation of recognition abilities of PD patients,^{30,31} their episodic memory impairments have been ascribed to retrieval deficits secondary to a general executive impairment.¹⁷ However, there is compelling evidence that PD patients do suffer from a recognition deficit,³² so coding difficulties cannot be ruled out as a possible cause of the episodic memory impairment of these patients.

With regards to semantic memory, significant differences appeared in the semantic fluency task, suggesting a relative impairment of this capacity that, nevertheless, was not apparent in the semantic association task. This was probably due to a ceiling effect as both groups obtained scores close to the maximum in the task. Semantic fluency is agreed to be one of the most sensitive task to detect cognitive impairment in PD patients.^{15,17,19} This is confirmed in our study in which semantic fluency together with the visual search task obtained the greatest area under the ROC curve values. Similarly to what happens in the case of recall tasks, even though semantic fluency deficits have repeatedly been reported in previous studies,^{15,19} it has been suggested that, rather than having a purely semantic origin, the poor scores obtained by PD samples in this task reveal a deficit of executive functions.^{14,19} This assumption usually relies in the presence of deficits in the phonological fluency task that is very similar to semantic fluency but with no semantic component.¹⁷

However, there is also evidence that PD patients are more impaired on tests of semantic than phonemic fluency.^{15,33} As no significant differences appeared between the scores of the PD and control groups in the phonological fluency task in our study, we are inclined to suggest that there is indeed a memory component in the semantic fluency deficit present in patients suffering from PD. Moreover, there is increasing evidence that the pattern of atrophy present in PD extends to medial temporal regions,^{34,35} what would explain the appearance of a memory-specific impairment.

Special attention should be paid to the three naming tasks that allow us to assess different aspects of the semantic memory of the patients. No significant differences appeared between the scores of the PD and control groups in the object naming task. Nevertheless, action and face knowledge turned out to be significantly impaired in PD patients, making face and action naming appear amongst the most discriminant tasks. Previous studies had noted the appearance of a relative impairment of action knowledge in PD participants.^{36,37} This action-verb deficit has been taken as evidence of the crucial role of movement-related neural structures in the representation of semantic knowledge about verbs. The results of our study replicate these findings adding to the hypothesis that frontal lobe deficiencies influence the semantic impairment present in PD patients. On the other hand, PD patients in our study also presented a face naming deficit. Face processing has consistently been associated to the fusiform area, in the ventral region of the temporal lobe,^{38–41} and has been suggested to be a useful predictor of dementia in prodromal and initial stages of Alzheimer's disease.⁴² The results of our study suggest that assessment of face processing should also be conducted in the PD population to fully understand their cognitive profile.

Together with the results of previous studies, the experiment presented here points out the existence of a cognitive deficit in PD patients that affects anterior- to posterior-dependent capacities. Although executive functions, attention, and recall tasks appear to be amongst the most sensitive tests to detect cognitive impairment in PD patients, also mainly semantic tasks, like action and face naming, as well as semantic fluency, seem to be good indicators of this condition. Since MCI is believed to be a precursor of dementia,⁶ and given that different profiles of impairment have been suggested to predict different varieties,⁴³ a wide range of tasks should be applied to these patients to fully understand their cognitive deficit.

Acknowledgments: We are grateful to the participants of our study for giving us their time.

Author Roles: J. Rodríguez-Ferreiro: project conception; statistical design and execution of analyses; manuscript writing, review and critique. F. Cueto: project conception and organization; statistical analysis review and critique; manuscript writing, review and critique. E. Herrera: project execution, manuscript review and critique. M. Menéndez: project conception and execution, manuscript review and critique. R. Ribacoba: project conception and execution, manuscript review and critique.

Financial Disclosures: F. Cueto and E. Herrera have been employed by the University of Oviedo; J. Rodríguez-Ferreiro has been employed by the Universities of Oviedo and Barcelona; M. Menéndez and R. Ribacoba have been employed by the Álvarez-Buylla Hospital. F. Cueto was funded by grant MCI-PSI2009-09299 from the Spanish Government. F. Cueto and J. Rodríguez-Ferreiro were funded by grant MEC-06-SEJ2006-06712 from the Spanish Government. F. Cueto, J. Rodríguez-Ferreiro, M. Menéndez, and R. Ribacoba were funded by grant PC07-008 from the government of the Principado de Asturias. The authors have nothing else to disclose concerning any source of financial support and funding for the preceding 12 months (including: stock ownership in medically related fields, consultancies, advisory boards, partnerships, honoraria, intellectual property rights, expert testimony, contracts, royalties, etc.) regardless of relationship to this manuscript.

REFERENCES

1. Girotti F, Soliveri P, Carella F, et al. Dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1498–1502.
2. Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, Group NPS. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 2009;72:1121–1126.
3. Elgh E, Domellöf M, Linder J, Edström M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *Eur J Neurol* 2009;16:1278–1284.
4. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *Neurology* 2005;65:1239–1245.
5. Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004;127:550–560.
6. Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1272–1277.
7. Mamikonyan E, Moberg P, Sideworf A, et al. Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal MMSE scores. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:226–231.
8. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303–308.
9. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 2006;21:1343–1349.
10. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain Cogn* 2007;130:1787–1798.
11. Brønnick K, Emre M, Lane R, Tekin S, Aarsland D. Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's

- disease compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1064–1068.
12. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Mov Disord* 2009;24:1103–1110.
 13. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1689–1707.
 14. Goetz CG, Emre M, Dubois B. Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol* 2008;64:581–592.
 15. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009;132:2958–2969.
 16. Levin BE, Llabre MM, Reisman S, et al. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 1991;41:365–369.
 17. Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis P. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn Behav Neurol* 2003;16:193–210.
 18. Rippon GA, Marder KS. Dementia in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2005;96:95–113.
 19. Almeida GM, Corrêa L, Helena G, Souza A, Bastos A. Dementia and mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:423–427.
 20. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:229–237.
 21. Gurd JM, Ward CD. Retrieval from semantic and letter-initial categories in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1989;27:743–746.
 22. 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.
 23. Mahieux F, Fenelon G, Flahault A, Manificier MJ, Michelet D. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:178–183.
 24. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2010;289:18–22.
 25. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745–752.
 26. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007;22:2314–2324.
 27. Petersen RC. Conceptual overview. In: Petersen RC, editor. *Mild Cognitive impairment: aging to Alzheimer's disease*. New York, NY: Oxford University Press; 2003. p1–14.
 28. Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2004;19:60–67.
 29. Starkstein SE, Sabe L, Petracca G, et al. Neuropsychological and psychiatric differences between Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:381–387.
 30. Levin BE, Torner R, Rey GJ. Cognitive impairments in Parkinson's disease. *Neurol Clin* 1992;10:471–485.
 31. Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit memory in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:374–379.
 32. Whittington CJ, Podd J, Kan MM. Recognition memory impairment in Parkinson's disease: power and meta-analyses. *Neuropsychology* 2000;2:231–246.
 33. Henry JD, Crawford JR. Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:608–622.
 34. Tam CWC, Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, O'Brien JT. A comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2005;64:861–865.
 35. Double KL, Halliday GM, McRitchie DA, Reid WGJ, Hely MA, Morris JGL. Regional brain atrophy in idiopathic Parkinson's disease and diffuse Lewy body disease. *Dementia* 1996;7:304–313.
 36. Cotelli M, Borroni B, Manenti R, et al. Action and object naming in Parkinson's disease without dementia. *Eur J Neurol* 2007;14:632–637.
 37. Rodríguez-Ferreiro J, Menéndez M, Ribacoba R, Cueto F. Action naming is impaired in Parkinson disease patients. *Neuropsychologia* 2009;47:3271–3274.
 38. Damasio H, Grabowski TJ, Hichwa RD, Damasio AR. A neural basis for lexical retrieval. *Nature* 1996;380:499–505.
 39. Galton CJ, Patterson K, Graham K, et al. Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neurology* 2001;57:216–225.
 40. Gorno-Tempini ML, Price CJ. Identification of famous faces and buildings: a functional neuroimaging study of semantically unique items. *Brain* 2001;124:2087–2097.
 41. Gorno-Tempini ML, Price CJ, Josephs O, et al. The neural systems sustaining face and proper-name processing. *Brain* 1998;121:2103–2118.
 42. Werheid K, Clare L. Are faces special in Alzheimer's disease? Cognitive conceptualisation, neural correlates, and diagnostic relevance of impaired memory for faces and names. *Cortex* 2007;43:898–906.
 43. Gauthier S. Pharmacotherapy of mild cognitive impairment. *Dialogues Clin Neurosci* 2004;6:391–395.

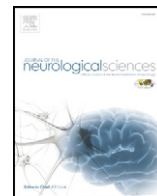
Objetivo 2

Una vez conocidas las dificultades cognitivas de los EP sin demencia, el segundo objetivo fue profundizar en los déficits específicos que presentan los EP con un diagnóstico reciente focalizando en el reconocimiento de expresiones faciales.

Antes de la aparición de los síntomas clínicos de la enfermedad, se ha demostrado que algunas estructuras subcorticales relacionadas con el procesamiento normal de las emociones se encuentran alteradas. Es por ello, que parece necesario evaluar pacientes con EP de pocos años de evolución con pruebas que impliquen el funcionamiento de estas estructuras y conocer si el supuesto déficit estructural, se manifiesta con pruebas objetivas.

La hipótesis es que es posible encontrar pacientes con funciones cognitivas intactas, pero que ya presentan un déficit en el reconocimiento de emociones por el deterioro de las estructuras subcorticales.

PAPER II



Emotion recognition impairment in Parkinson's disease patients without dementia

Elena Herrera ^{a,*}, Fernando Cuetos ^a, Javier Rodríguez-Ferreiro ^b

^a University of Oviedo, Spain

^b University of Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 February 2011

Received in revised form 25 May 2011

Accepted 19 June 2011

Available online 12 July 2011

Keywords:

Parkinson's disease

Emotion recognition

Neuropsychological assessment

ABSTRACT

Purpose: Previous research has shown dementia and mild cognitive impairment to be present in some Parkinson's disease (PD) patients. Nevertheless, it is still not clear whether PD patients are also impaired on facial emotion recognition, nor it is whether this possible deficit is independent other cognitive impairment. The aim of this study is to assess the presence of emotion recognition deficits in a sample of PD patients with normal cognitive abilities, evaluated with several cognitive tasks widely used to detect cognitive impairment in this patient group.

Method: 40 non-demented (MMSE scores > 25) PD patients and 19 healthy older adults matched on demographic characteristics took part in the study. All of them were evaluated with a neuropsychological battery including tests aimed to assess the cognitive domains mainly affected by PD, as well as a facial emotion recognition task. **Results:** *t*-test analysis showed significant differences between PD and control groups in 6 cognitive tasks which were introduced in a sequential logistic regression analysis. The results confirmed the existence of a facial emotion recognition deficit in PD patients after controlling for demographic and cognitive characteristics of the participants.

Conclusion: Although none of the PD patients fulfilled criteria for dementia, many of them appeared to present deficits on recognition of facial emotions. This task should therefore be incorporated into future research to study the full range of early cognitive dysfunctions and non-motor symptoms presents in PD patients, and inclusion of this task in assessment protocols should be considered.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder typically diagnosed on the basis of the presence of motor symptoms (bradykinesia, rigidity and resting tremor). Those symptoms are the main consequence of the degeneration of dopamine neurons in the substantia nigra [1]. However, other non-motor characteristics like hyposmia [2], sleep disorders, anxiety, depression, memory, language, executive function impairments and even dementia [3–5] are also present in many PD patients. Recent neuropathological findings indicate that PD related pathology may extend to other brain areas, including the dorsal motor nucleus of the vagus, the olfactory nuclei, the raphe nuclei, locus coeruleus, the reticular formation and some cortical regions [6] which could explain these non-motor symptoms. In addition, other symptoms like verbal and nonverbal communicative deficits remain partially unstudied, although they seem to be present in many PD patients. Thus, PD patients have been shown to present a reduced ability to produce spontaneous emotional expressions and co-speech gestures [7], as well as a specific impairment in recognizing facial emotions [8,9]. The results of these studies suggest that the original description of PD

should be updated into the concept of a multisystemic neurodegenerative disorder with multiple manifestations including non-motor symptoms such emotion recognition impairment [10].

The normal processing of facial emotions requires two different processes: perception and emotion recognition. Several brain areas situated in cortical and subcortical regions are related to the recognition of emotions from facial expressions, including the occipito-temporal cortex, the amygdala, the orbitofrontal cortex, the basal ganglia and the right parietal cortex [11]. Some of these areas, namely the nigrostriatal system, the amygdala and the insular cortex, have been demonstrated to be affected as a result of the PD-related pathology [6]. Recent neuroimaging studies have pointed out the relationship between gray matter loss in the orbitofrontal cortex and facial emotion recognition impairments in early PD patients [12]. Furthermore, a relationship between facial emotion categorization impairments and strategies of facial expression scanning has been found in PD patients [5]. In contrast, other studies have failed to demonstrate the existence of impairment in facial emotion recognition tasks in PD patients compared to healthy controls [11].

Previous research represents an important contribution to our knowledge about non-verbal deficits related to PD and has provided evidence for possible neuropathological substrates of these deficits. Thus, if only purely cognitive abilities are assessed, some information about non-motor symptoms related indirectly with cognitive process,

* Corresponding author at: Facultad de Psicología, University of Oviedo, Plaza Feijóo s/n 33003, Oviedo, Spain. Tel.: +34 985103284; fax: +34 985104144.

E-mail address: elenaherreragomez@gmail.com (E. Herrera).

like facial emotion recognition, could be ignored. Therefore, it seems necessary to design tasks that evaluate this nonverbal aspect of the patients that can affect their cognitive abilities and social behavior in order to establish the full range of deficits associated to the disease and to introduce adequate the therapy. The aim of this study was to assess the presence of emotion recognition deficits in a sample of PD patients with apparently normal cognitive abilities, assessed by means of several cognitive tasks widely used to detect cognitive impairment in this patient group. The appearance of some degree of emotion recognition impairment in our sample, even after demographic and cognitive characteristics have been controlled, would point out the existence of a specific and independent deficit related to facial emotion processing.

2. Method

2.1. Participants

A group of 40 regular follow-up PD patients (14 females) with a mean age of 69.62 (range 55–85) and a group of 19 healthy seniors (8 females) with a mean age of 74.31 (range 57–81) participated in the study. All of them had Mini Mental State Examination [13] (MMSE) scores within the normal range (between 27 and 30) according to the Escribano-Aparicio norms for Spanish population [14]. The two groups of participants were matched on demographic characteristics (see Table 1). PD patients had been diagnosed according to the UK Parkinson's Disease Brain Bank criteria [15], prior to their participation in our study. All of them were studied on their dopaminergic treatment (Levodopa, agonists or both). Only patients that referred no subjective cognitive complaints or psychiatric and depressive symptoms (assessed with The Hospital Anxiety and Depression Scale) [16] (HAD) took part in the study. In addition, information from their caregiver and their neurologist about cognitive functioning was also taken into account. Prior to the presentation of the experimental tests, the patients underwent a neuropsychological examination including the Tower of Hanoi, Stroop, and phonological (words beginning with the letter "p"), semantic (animals) and alternate fluency (a word beginning with the letter "p" and an animal, alternating both categories), as well as several tasks of the Barcelona Test-Revised [17], verbal and visual memory, attention, orientation, verbal comprehension and abstractions, to rule out dementia. Only native Spanish speakers with no history of alcohol abuse or neurological or psychiatric disorders other than PD were included in the study. Informed consent was obtained from all the participants.

2.2. Stimuli and tasks

The two groups of participants went through a test battery including facial emotion recognition tasks as well as other cognitive tasks frequently used with this kind of patients.

- Facial emotion recognition: participants were asked to categorize the emotions expressed in 18 photos of faces (half male, half female) selected from the MacBrain Face Stimulus Set [18]. The faces could express one of six different emotions: happiness, sadness, anger, surprise, disgust or fear.

In order to rule out severe cognitive impairment or dementia, we selected several tasks to assess other capacities known to be affected in PD patients even at the early stages of the disease. Both standardized tests and newly designed tasks were combined in order to examine six cognitive domains:

- Executive functions: the Go-nogo paradigm and Trail Making Test B (TMT-B), as well as, phonological (letter "F") and semantic ("tools") and actions fluency tasks were used.
- Memory: participants were orally presented with a list of ten words [19]. Immediately afterwards they were asked to recall as many words as possible, and once again after several minutes. In order to assess visual working memory, a grid including an increasing number of pseudorandomly distributed dots was presented for 10s. Then, the participant was asked to recall and mark the position of the dots. The task began with two dots and finished when the participant failed two consecutive items. This task was designed based on the visual memory task included in Wechsler's. [20]. In addition, verbal working memory was assessed using forward and backward versions of the digit span task [17].
- Attention: Trail making-A (TMT-A) and a visual search task where the participant had to mark the number 3 every time it appeared in a grid, including randomly distributed figures from 1 to 9, were used to assess attention. This task was an adaptation of the attention task from the Barcelona test [17].
- Visuospatial and constructive abilities: visuospatial abilities were assessed with dot and cube counting tasks from the Visual Object and Space Perception test [21] (VOSP). Participants were asked to count dots or cubes pseudorandomly distributed in a sheet of paper. Constructive abilities were examined by means of the cube copy task from the Montreal Cognitive Assessment test [22] (MOCA).
- Language: patients were asked to name 15 drawings of actions [23] using the infinitive form of a verb, and to produce the names of the famous persons from photographs of five national and five international celebrities.

2.3. Procedure

PD patients were recruited between October 2009 and March 2010 and completed the neuropsychological assessment in a soundproof room of the Álvarez-Buylla Hospital in Mieres, Asturias. Patients were evaluated in two sessions of about an hour that were scheduled 4 or 5 days apart. Each participant was run through the assessments individually.

2.4. Statistical analysis

The scores of PD and control participants were compared by means of *t*-test analyses. Action and semantic fluency, visual search, action and famous faces naming as well as facial emotion recognition showed significant differences between the two groups. Then a sequential logistic regression analysis was conducted aimed to test whether a facial emotion recognition deficit was apparent in our PD sample, after controlling for the demographic and cognitive characteristics of the participants.

Table 1
Summary of demographic characteristics of PD patients and healthy controls.

	n	No of females	Age mean (SD)	Years of education mean (SD)	MMSE (max. 30) mean (SD)	Years of disease evolution mean (SD)	Hoen and Yahr stage mean (SD)
Parkinson	40	14	69.50 (5.47)	8.07 (4.42)	28.57 (1.17)	7.22 (5.47)	1.56 (0.65)
Control	19	8	74.31 (8.22)	6.89 (3.03)	28.89 (0.73)	–	–

SD=Standard Deviation; MMSE=Mini Mental State Examination

Table 2

Summary of scores of Parkinson's disease patients and healthy controls in the neuropsychological battery.

	Task	Maximum score	PD Mean (SD)	HC Mean (SD)
Executive functions	Go-no-go	12	11.75 (1)	12 (0)
	TMT-B	25	19.82 (10.06)	24.68 (4.38)
	Phonological fluency	–	10.55 (4.23)	10.57 (1.86)
	Semantic fluency	–	11.2 (2.55)	10.47 (2.31)*
	Action fluency	–	12.45 (5.72)	11.89 (2.53)**
Memory	Immediate recall	10	4.72 (1.51)	5.15 (0.83)
	Delayed recall	10	3.15 (1.38)	3.89 (0.8)
Working memory	Visual WM	8	3.57 (1.5)	4.15 (0.68)
	Digit span forward	8	4.8 (0.91)	5.57 (1.01)
	Digit span backward	8	3.57 (1.08)	4.05 (0.62)
Language	Action naming	15	14.27 (1.03)	14.73 (0.56)*
	Famous people naming	10	6.65 (2.4)	8.21 (1.31)**
Attention	Visual search	10	9.07 (1.38)	9.84 (0.37)**
	TMT-A	25	24.17 (3.9)	25 (0)
Visuospatial/constructive skills	Point and cube counting	20	18.2 (1.85)	19.31 (0.74)
	Cube copy	3	1.62 (1.37)	2.10 (1.24)
Emotions	Recognition facial expressions	18	11.2 (2.01)	13.78 (0.91)**

PD = Parkinson's Disease; HC = Healthy Control; SD = Standard Deviation; Visual WM = Visual Working Memory; TMT = Trail Making Test.

** $p < 0.001$.* $p < 0.05$.

3. Results

The mean (SD) scores of the two groups of participants in the neuropsychological battery are presented in Table 2. A summary of the results of the analysis is presented in Table 3.

A sequential logistic regression analysis was conducted in order to establish whether facial emotion recognition differentiated between PD and healthy controls after controlling for demographic and

cognitive characteristics of the participants. The first step of the analysis included participants' socio-demographic characteristics, including age, sex and education ($\chi^2(3) = 4.48$, $p = .21$; $R^2(\text{Nagelkerke}) = 0.1$). In the second step ($\chi^2(4) = 17.63$, $p = .001$; $R^2(\text{Nagelkerke}) = 0.44$), scores obtained in the cognitive tasks that had been found to differ between the groups on t -test, namely semantic and action fluency, action naming and visual search task attention, were introduced in the analysis. The third step ($\chi^2(1) = 10.57$, $p = .001$; $R^2(\text{Nagelkerke}) = 0.6$) included the scores obtained in the famous faces naming task, and finally, scores obtained in the facial emotion recognition task were included in the fourth step ($\chi^2(1) = 19.19$, $p < .001$; $R^2(\text{Nagelkerke}) = 0.82$). A summary of the results of the logistic regression is presented in Table 3. There was a significant effect of the emotion recognition task even after controlling for all the other characteristics. Moreover, the model was able to accurately distinguish between healthy and PD participants in 91.5% of the cases. Thus, 94.7% of the healthy participants were classified correctly, whereas only 4 of the 40 PD participants were misclassified.

In order to provide a general description of the presence of cognitive deficits in the sample of PD patients studied, their scores were categorized as pathological if they were at least two standard deviations below the mean score of the control sample. Following this recent guidelines [24] 23 (57.5%) of the 40 patients were classified as cognitively intact, although 13 of them exhibited impaired emotion recognition. Taking into consideration the whole group of patients, 26 of them had an emotion recognition deficit (see Fig. 1).

4. Discussion

Only a few studies examining emotion recognition in Parkinson's disease patients have been conducted, and their results are far from being consistent. Therefore, carrying out an experiment aimed to detect emotion recognition deficits in PD patients with normal cognitive abilities was considered necessary. A sample of 40 PD patients and 19 healthy seniors were assessed with an extensive neuropsychological battery exploring all the cognitive domains generally found to be affected in PD such as executive functions, verbal fluency, attention, visuospatial abilities, memory and language. This allowed us to rule out dementia and severe cognitive impairment that could affect their performance on an emotion recognition task. On the basis of their results in the different tasks, the patients were classified as cognitively impaired or not. The cognitive impairment label was applied when their scores were two SD below the control mean. According to this criterion [21], our assessment revealed the

Table 3

Results of the sequential logistic regression.

	B (SE)	Odds ratio
Block 1		
Constant	4.57 (3.18)	
Age	−0.06 (0.04)	0.94
Years of education	0.03 (0.8)	1.03
Sex	0.32 (0.6)	1.4
Block 2		
Constant	35.56 (12.01)**	
Age	−0.07 (0.11)	0.93
Years of Education	0.12 (0.10)	1.13
Sex	1.07 (0.78)	2.92
Semantic fluency	0.07 (0.16)	1.07
Action fluency	0.02 (0.09)	1.02
Action naming	−0.78 (0.54)	0.45
Attention	−2.12 (0.8)5*	0.12
Block 3		
Constant	44.16 (16.84)**	
Age	−0.12 (0.06)	0.88
Years of Education	0.16 (0.14)	1.17
Sex	0.90 (0.85)	2.46
Semantic fluency	0.07 (0.22)	1.07
Action fluency	0.10 (0.11)	1.11
Action naming	−0.82 (0.86)	0.43
Attention	−1.96 (0.78)*	0.14
Famous faces naming	−0.87 (0.36)*	0.42
Block 4		
Constant	57.22 (26.70)*	
Age	−0.19 (0.13)	0.82
Years of Education	0.47 (0.32)	1.59
Sex	0.30 (1.22)	1.35
Semantic fluency	0.94 (0.62)	2.57
Action fluency	−0.13 (0.27)	0.87
Action naming	0.32 (1.03)	1.38
Attention	−2.41 (1.49)	0.90
Famous faces naming	−1.71 (1.01)	0.18
Emotion recognition	−2.49 (1.09)*	0.82

* $p < .05$.** $p = .01$.

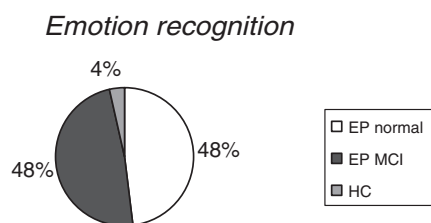


Fig. 1. Percentage of PD patients and healthy controls with pathological scores in emotion recognition task.

existence of some degree of cognitive deterioration in 27 (42.5%) while 57.5% was considered as cognitively intact, a rate consistent with those obtained in previous studies [4]. It should be noted, however, that many of the allegedly non-cognitively impaired patients, presented a facial emotion processing deficit, to the point that impaired scores on this task were evenly distributed through the impaired and intact patient subgroups.

Therefore our data support the notion that some PD patients show an emotion recognition deficit in absence of other cognitive deficits that could explain it. This suggests that the emotion recognition deficit is independent from other cognitive impairments. The two tasks aimed to assess face processing (famous face naming and emotion recognition from facial expressions) revealed the existence of deficits not directly related to those cognitive capacities. Moreover, a sequential logistic regression showed that facial emotion recognition was able to distinguish between healthy and PD participants after demographic and cognitive characteristics of the participants had been controlled. This deficit had already been described in previous research [8,9], and possible links with early dopamine depletion in the nigrostriatal system [25] or atrophy of the orbitofrontal cortex and amygdala [10] have been suggested to explain it. A number of studies have described mild executive dysfunction in early PD patients and the role of impaired cortico-basal connections in determining them [26]. The fact that we have found facial emotion recognition deficits in PD patients with normal scores on executive function tasks, however, argues against attributing the emotional deficit to impaired cortico-basal connections. In contrast, our results are in line with data indicating that the amygdala could be damaged early during the course of Parkinson's disease [12].

In conclusion, the present study revealed the existence of an emotion processing impairment measured with facial emotion recognition in PD patients with normal global cognition and without subjective cognitive complaints.

According to our results, the assessment of face emotion recognitions should be incorporated into future research aimed to study the full range of non-verbal deficits present in PD patients in absence of pure dementia or severe cognitive impairment, and inclusion in assessment protocols should be considered in order to achieve a comprehensive description of the cognitive abilities present in PD patients.

Acknowledgments

This investigation was funded by grant MCI-PSI2009-09299 from the Spanish Government.

References

- [1] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–4.
- [2] Doty RL. Olfaction in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:225–8.
- [3] Elgh E, Domellöf M, Linder J, Edström M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *Eur J Neurol* 2009;16(12):1278–84.
- [4] Rodríguez-Ferreiro J, Cueto F, Herrera E, Menéndez M, Ribacoba R. Cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord* 2010;25(13):2136–41.
- [5] Aarsland D, Brønck K, Alves G, Tysnes O, Pedersen K, Ehrt U, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(8):928.
- [6] Braak H, Tredici K, Rüb U, de Vos R, Jansen Steur E, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24(2):197–211.
- [7] Gray HM, Tickle-Degnen L. A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology* Mar 2010;24(2):176–91.
- [8] Clark US, Neagard S, Cronin-Golomb A. Specific impairments in the recognition of emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2008;2300–9.
- [9] Ariatti A, Benuzzi F, Nichelli P. Recognition of emotions from visual and prosodic cues in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2008;219–27.
- [10] Assogna F, Pontieri FE, Caltagirone C, Spalletta G. The recognition of facial emotion expressions in Parkinson's disease. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(11):835–48.
- [11] Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12(2):169–77.
- [12] Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Tolosa E, Martí MJ, Valldeoriola F, Bargallo N, et al. Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2009;1162–71.
- [13] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189–98.
- [14] Escribano-Aparicio M, Pérez-Dívelly M, García-García F, Pérez-Martín A, Romero L, Ferrer G, et al. Validación del MMSE de Folstein en una población española de bajo nivel educativo. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1999;34(6):319–26.
- [15] Fahn S, Marsden C, Calne D, Holstein N. Unified Parkinson's disease rating scale. Plurham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987.
- [16] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.
- [17] Peña-Casanova J. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica – Test Barcelona. Masson, Barcelona; 2004.
- [18] MacBrain Face Stimulus Set. The Research Network on Early Experience and Brain Development.
- [19] Cueto-Vega F, Menéndez-González M, Calatayud-Noguera T. Descripción de un nuevo test para la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2007;44(8):469–74.
- [20] Wechsler D. A standardized memory scale for clinical use. *J Psychol* 1945;19(1):87–95.
- [21] Warrington E, James M. The VOSP test of visual function. Windsor, UK: NFER; 1991.
- [22] Ziad SN, Natalie AP, Valérie B, Simon C, Victor W, Isabelle C, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(4):695–9.
- [23] Druks J, Masterson J. An object & action naming battery. Psychology Press; 2000.
- [24] Dalrymple Alford JC, Livingston L, MacAskill MR, Graham C, Melzer TR, Porter RJ, et al. Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011.
- [25] Dujardin K, Blairy S, Defebvre L, Duhem Sp, Noddy I, Hess U, et al. Deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2004;239–50.
- [26] Levine BE, Katzen HL. Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2005;96:84–94.

Objetivo 3

Conocer las alteraciones lingüísticas mediante una tarea de denominación de acciones en un grupo de pacientes con EP sin deterioro cognitivo. El objetivo es conocer el rendimiento de los pacientes cuando se manipula el contenido motor de los verbos.

Numerosas investigaciones sugieren que la representación semántica de los verbos en el cerebro comparte las mismas redes neuronales que aquellas encargadas de su planificación y ejecución. Además estudios previos ya han demostrado un déficit selectivo de los pacientes con EP sin demencia a la hora de procesar los verbos utilizando diferentes tipos de tareas (denominación de acciones, generación de verbos, fluidez verbal, decisión léxica...).

La hipótesis es que puesto que la EP es principalmente un trastorno que afecta a las áreas motoras y premotoras, estos pacientes tendrán mayores dificultades a la hora de procesar verbos con un alto componente motor.

PAPER III



Special issue: Note

The effect of motion content in action naming by Parkinson's disease patients

Elena Herrera^{a,*}, Javier Rodríguez-Ferreiro^b and Fernando Cuetos^a

^a University of Oviedo, Spain

^b University of Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 March 2010

Reviewed 2 June 2010

Revised 16 June 2010

Accepted 2 September 2010

Published online 23 December 2012

Keywords:

Motor cortex

Verb processing

Parkinson's disease

Action naming

ABSTRACT

Introduction: The verb-specific impairment present in patients with motion-related neurological diseases has been argued to support the hypothesis that the processing of words referring to motion depends on neural activity in regions involved in motor planning and execution. We presented a group of Parkinson's disease (PD) patients with an action-naming task in order to test whether the prevalence of motion-related semantic content in different verbs influences their accuracy.

Methods: Forty-nine PD patients and 19 healthy seniors participated in the study. All of PD participants underwent a neurological and neuropsychological assessment to rule out dementia. Subjective ratings of the motion content level of 100 verbs were obtained from 14 young voluntaries. Then, pictures corresponding to two subsets of 25 verbs with significantly different degrees of motor component were selected to be used in an action-naming task. Stimuli lists were matched on visual and psycholinguistic characteristics.

Results: ANOVA analysis reveals differences between groups. PD patients obtained poor results in response to pictures with high motor content compared to those with low motor association. Nevertheless, this effect did not appear on the control group. The general linear mixed model analytic approach was applied to explore the influence of the degree of motion-related semantic content of each verb in the accuracy scores of the participants. The performance of PD patients appeared to be negatively affected by the level of motion-related semantic content associated to each verb.

Conclusions: Our results provide compelling evidence of the relevance of brain areas related to planning and execution of movements in the retrieval of motion-related semantic content.

© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

1. Introduction

The processing of words belonging to different grammatical classes has been suggested to depend on different brain

regions. For example, verbs have consistently been linked to neural activity in frontal areas. Hence, neurologically damaged patients suffering from frontal lesions have been shown to present a relative impairment of verb, compared to

* Corresponding author. Facultad de Psicología, University of Oviedo, Plaza Feijoo, s/n, 33003 Oviedo, Spain.

E-mail address: elenaherreragomez@gmail.com (E. Herrera).

0010-9452/\$ – see front matter © 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

doi:[10.1016/j.cortex.2010.12.007](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2010.12.007)

noun, retrieval and understanding (Damasio and Tranel, 1993; Daniele et al., 1994). Conversely, neuroimaging data obtained from healthy speakers (Martin et al., 1995; Shapiro et al., 2001; Warburton et al., 1996) and Parkinson's disease (PD) patients (Péran et al., 2009) have associated the processing of verbs with activity mainly located in frontal and prefrontal regions, although Péran et al. (2009) also found activation on temporal cortices when participants must to generate an action viewing an object.

However, verbs belonging to different semantic categories (i.e., concrete or abstract) have also been shown to elicit neural activity in partially different regions in the brain (Perani et al., 1999; Rodríguez-Ferreiro et al., in press). More specifically, the processing of verbs that refer to movements has been linked to neural activity in motor and premotor regions (Hauk et al., 2004; Kemmerer et al., 2008), what has been argued to suggest the existence of a direct link between the activation of semantic content related to motion and the brain regions involved in motor planning and execution. This hypothesis has also been supported by data obtained with patients suffering from motion-related diseases. Hence, Bak et al. (2006) found that patients with progressive supranuclear palsy had poor performance in an action, compared to object, naming task. Similar results were found by Cotelli et al. (2006) in patients with corticobasal degeneration, and also by Cappa et al. (1998) assessing patients with frontotemporal dementia.

PD is characterized by motor abnormalities resulting from a neural dysfunction related with dopaminergic pathways connecting the basal ganglia with frontal areas. Regions involved in motor control receive a strong projection from those circuits and are, thus, underactivated in PD patients (Jahanshahi et al., 1995). This disturbance affects the patients' movements and, in some cases, their executive functions or language capacities too (Williams-Gray et al., 2007). PD patients have also been shown to present a relative impairment of verb processing, as revealed by their poor performance in action naming (Bertella et al., 2002; Cotelli et al., 2007; Rodríguez-Ferreiro et al., 2009) as well as verb fluency (Piatt et al., 1999) and action–verb generation tasks (Péran et al., 2003, 2009). The results of these studies support the idea that motor cortices play a crucial role in the semantic processing of actions, however, it could also be argued that this verb-relative impairment is due to the greater dependence of the verb grammatical class on frontal regions in general.

In this study, a group of non-demented PD patients were asked to take part in an action-naming task. Action pictures referring to verbs with different levels of motor content were selected in order to investigate the relevance of motor cortices in the processing of motion-related semantics. If the performance of PD patients in verb-related tasks is affected by the degree of motion-related semantic component present in each verb, the idea that the processing of the motion-related semantic content relies on neural activity in the brain structures that control motion would be supported. On the other hand, a lack of effect of the level of motion content in PD patients' performance would indicate a grammatical, rather than semantic, origin of the deficit, which could be attributed to the dependence of verbs, as a grammatical class, on frontal areas in the brain.

2. Methods

2.1. Participants

A group of 49 PD patients (26 females) with a mean age of 72.14 (standard deviation – SD 9.04) and 19 healthy seniors (9 females) with a mean age of 74.84 (SD 7.50) took part in the study. The two groups of participants were matched on age, years of education and MiniMental State Examination (MMSE) score (see Table 1). Prior to their participation in the experiment the PD participants had all been diagnosed with PD according to the UK Parkinson's Disease Brain Bank criteria (Gibb and Lees, 1998). Hoehn and Yahr (1967) scores were used to classify the disease severity of the PD patients. The mean score was 1.73 (SD .72). All of them were taking anti-parkinsonian medication, 13 patients used dopamine, 7 patients used agonists, while the other patients were taking both agonists and dopamine. All of the patients were “on” phase. The participants were all native Spanish speakers with no history of alcohol abuse, or neurological or psychiatric disorders other than PD. All the PD patients underwent a full neurological evaluation, neuroimaging and neuropsychological assessment to rule out dementia. A summary of the neuropsychological assessment of the PD participants is presented in Table 2.

2.2. Materials

One hundred verbs were pre-selected, and their corresponding pictures were obtained from the Druks and Masterson (2000) Object and Action naming battery or the IPNP database (Szekely et al., 2004). Colored versions of the pictures were prepared in order to improve the participants' comprehension in the naming task (Rossion & Pourtois, 2004). In order to obtain a measure of the motion content associated to the verbs, an independent sample of 14 young native speakers of Spanish were asked to rate how much movement was needed in order to perform the actions referred by each of them. A one-to-seven scale was used, where one meant “no motion” while seven meant “full motion”. Subsets of 25 high (e.g., “to dig”) and low (e.g., “to sleep”) motor-associations action–verb pairs were then selected. The two groups were matched on the visual complexity and name agreement of the pictures, as well as the lexical frequency, age of acquisition, imageability and number of syllables and phonemes of the picture's names (see

Table 1 – Mean values (and SDs) of demographic characteristics of PD patients and control group.

	Parkinson	Control
	Mean (SD)	Mean (SD)
Age	72.14 (9.04)	74.84 (7.50)
Years of education	6.60 (3.65)	5.89 (2.70)
Symptom severity ^a	1.73 (.72)	–
Disease duration	6.34 (4.69)	–
MMSE	27.63 (2.65)	29.15 (.76)

a According to the Hoehn and Yahr (1967) Scale.

Table 2 – Mean values (and SDs) of demographic, clinical, neuropsychological data and number of PD patients with pathological scores of the PD patients.

	Mean	SD	No. of PD with pathological scores
MMSE ^a	27.63	2.46	0
Action fluency	11.34	4.26	5
Phonemic fluency (P)	11.07	4.25	8
Semantic fluency (animals)	13.61	3.70	3
Alternate fluency	9.20	4.27	7
Phonemic fluency (F)	10.17	4.04	7
Stroop interference	1.89	7.36	15
Visual memory ^{b,****}	9.74	3.56	12
Cube copy [*]	1.83	1.32	15
Direct digit	4.83	.95	13
Reverse digit	3.63	.93	13
Attention ^{b,**}	8.90	1.60	4
Comprehension ^{b,***}	8.81	2.56	12
Free recall ^{b,****}	21.19	6.25	23
Key recall ^{b,****}	27.95	6.80	20

^{*}Maximum score is 3; ^{**}max. score is 10; ^{***}max. score is 12; ^{****}max. score is 46; ^{*****}max score is 16.

^a MMSE = MiniMental State Examination (Folstein et al., 1975).

^b Tasks from Barcelona Test-Revised (Peña-Casanova, 2005).

Table 3). Previous studies of verb processing (Martin & Cheng, 2006) have shown that association strength and selection demands play a significant role in verb generation tasks. In our study, in which participants are asked to name pictures of actions, it seemed more relevant to control for name agreement of the pictures, which, indicates how frequent is the standard name of a given picture, and, thus, provides an indirect measure of picture–word association. These values, in addition to age of acquisition of the names of the pictures, were obtained from the Cuetos and Alija (2003) rating study. Imageability values were taken from the Valle-Arroyo (1999) imageability dictionary. Where data were missing, values were obtained from Rodríguez-Ferreiro, (2009), who gathered values using the same methods as the ones reported in these studies. Data concerning the lexical frequency of the verbs were taken from the LEXESP database (Sebastián-Gallés et al.,

Table 3 – Summary of stimuli characteristics.

	Motion associations	
	Low n = 25	High n = 25
	Mean (SD)	Mean (SD)
Word characteristics		
Frequency	19.1 (22.2)	16.1 (21.7) N.S.
Imageability	5.9 (.7)	5.8 (.6) N.S.
Age of acquisition	2.7 (.7)	2.8 (.6) N.S.
Phonemes	5.7 (1)	6.2 (1.4) N.S.
Syllables	2.2 (.5)	2.5 (.6) N.S.
Picture characteristics		
Name agreement	90.4 (15.5)	88.9 (11.4) N.S.
Visual complexity	35.8 (11.6)	37.6 (12.1) N.S.
Motion associations	2.2 (.6)	5.1 (1.3)***

***If $p < .001$, N.S. if $p > .05$.

2000). An objective measure of the visual complexity of the pictures was computed by means of the JPEG compression method (Bates et al., 2003).

2.3. Procedure

Each participant was run through the experimental task individually. The pictures were presented in a separate sheet of paper each. Experimental items were pseudorandomly interspersed with the other fifty pictures of actions used as fillers. The participants were asked to produce the infinitive form of a verb that described the depicted action. Several practice stimuli were presented to the participants before the experimental session started. The experimenter kept a record of every response.

3. Results

Responses that matched the standard picture name, as well as single-word synonyms, were considered correct. Only the first response to each picture was taken into account. The mean score, correct responses out of 25 pictures per category, of PD patients in response to items with low level of motor associations was 18.51 (SD 4.57), whereas they obtained a mean score of 14.06 (SD 4.89) in response to items with high motor associations. The control group, on the other hand, obtained a mean score of 23 (SD 1.29) correct responses to items referring to low motor content and 22.05 (SD 1.92) to pictures with high motor associations. An ANOVA analysis revealed significant differences between the scores of the two groups [$F(1, 66) = 34.51, p < .001$]. Differences between the two stimuli types were also obtained [$F(1, 66) = 26.31, p < .001$]. Furthermore, a significant interaction between group and picture type was also obtained [$F(1, 66) = 62.49, p < .001$] showing that there are more differences between scores corresponding to low and high motor content in PD group than in controls. Planned t tests revealed significant differences between the scores obtained by PD patients in response to pictures with high and low motor content [$t(48) = -11.69, p < .001$]. However, this effect did not appear between the scores of the control group (Fig. 1).

In order to explore the influence of the characteristics of the items in the error production of the patients, the

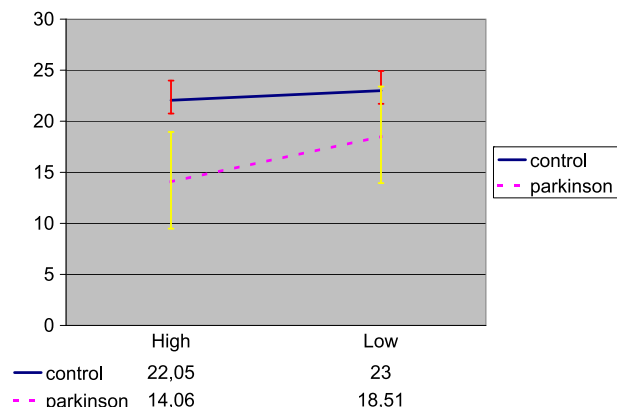


Fig. 1 – Results of PD and control group in actions with high and low degree of motor content.

Table 4 – Summary of results of the mixed-effects analysis.

	Estimate	Std. Error
Fixed effects		
(Intercept)	1.68	.45***
Motion ratings	–.22	.10*
Word Pr. Comp. 1	–.04	.12
Word Pr. Comp. 2	–.23	.14
Word Pr. Comp. 3	–.06	.21
Word Pr. Comp. 4	–.17	.24
Picture Pr. Comp. 1	–.11	.18
Picture Pr. Comp. 2	.54	.18**
Fit statistics		
C (concordance)	.86	

*** If $p < .001$, ** if $p < .01$, * if $p < .05$.

responses by every participant to each item were analyzed by means of the GLMM analytic approach implemented in the lme4 package in R software.

A model was evaluated that included the motor-associations measure as a fixed effect and participants and items as random effects. The picture characteristics (visual complexity) as well as the psycholinguistic features of the pictures' names (log-transformed frequency, imageability and age of acquisition, as well as phoneme and syllable length) were also included in the analysis as two sets of orthogonal variables obtained through principal components analyses. The results of the analyses are summarized in Table 4. The model fit statistic indicated an excellent fit ($C = .86$) between the predicted probabilities of correct or incorrect naming and the observed response for the model. The rated motor associations of the different verbs appeared to influence PD patients' ability to produce correct responses ($p < .05$). One of the orthogonal factors resulting from the principal components analysis of the picture's characteristics also appeared to influence the participants' scores ($p < .01$).

4. Discussion

PD patients assessed in this study obtained significantly lower scores when asked to name actions that referred to verbs with a high degree of motor content, compared to pictures representing verbs with low motion levels. Moreover, a significant negative influence of the motion component in the PD patients' performance was revealed by a regression-like analysis in which average scores of the participants in response to each item were entered along with the respective motion content values.

According to these results, an impairment that affects the processing of verbs as a grammatical class can be ruled out in PD patients. Rather than having a grammatical origin, the verb-relative deficit present in these patients appears to have a semantic nature, with its possible cause in the degradation of dopaminergic pathways that connect brain areas involved in motor control.

It should be noted that the effect of motor associations over PD patients' capacity to name actions found in our study contrasts with the lack of influence of a related variable,

manipulability (Saccuman et al., 2006), observed by Cotelli et al. (2007). The authors relate their null effect to the absence of an impairment of simple limb movement in PD patients. A wider measure of motion content related to the whole body and not just the hand, like the motor-association rating used in our study, seems to reflect PD patients' semantic deficit more accurately.

Taken together with the results of previous studies that have found deficits in action-naming tasks in patients suffering from PD (Bertella et al., 2002; Rodríguez-Ferreiro et al., 2009; Cotelli et al., 2007) and other movement disorders (Bak et al., 2006; Cotelli et al., 2006), our data add to the growing evidence that patients suffering from neurological diseases affecting motion present a specific impairment of motion-related semantics, and confirm the relevance of brain structures responsible for motion planning and execution in the support of motion-related semantic content.

Acknowledgments

This investigation was funded by grant MCI-PSI2009-09299 from the Spanish Government.

REFERENCES

- Bak TH, Yancopoulos D, Nestor PJ, Xuereb JH, Spillantini MG, Pulvermuller F, et al. Clinical, imaging and pathological correlates of a hereditary deficit in verb and action processing. *Brain*, 129(2): 321–332, 2006.
- Bates E, D'Amico S, Jacobsen T, Székely A, Andonova E, Devescovi A, et al. Timed picture naming in seven languages. *Psychonomic Bulletin & Review*, 10(2): 344–380, 2003.
- Bertella L, Albani G, Greco E, Priano L, Mauro A, Marchi S, et al. Noun verb dissociation in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 48(2–3): 277–280, 2002.
- Cappa SF, Binetti G, Pezzini A, Padovani A, Rozzini L, and Trabucchi M. Object and action naming in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 50(2): 351–355, 1998.
- Cotelli M, Borroni B, Manenti R, Alberici A, Calabria M, Agosti C, et al. Action and object naming in frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Neuropsychology*, 20(5): 558–565, 2006.
- Cotelli M, Borroni B, Manenti R, Zanetti M, Arévalo A, Cappa SF, et al. Action and object naming in Parkinson's disease without dementia. *European Journal of Neurology*, 14(6): 632–637, 2007.
- Cuetos F and Alija M. Normative data and naming times for action pictures. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 35(1): 168–177, 2003.
- Damasio A and Tranel D. Nouns and verbs are retrieved with differently distributed neural systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90: 4957–4960, 1993.
- Daniele A, Giustolisi L, Silveri MC, Colosimo C, and Gainotti G. Evidence for a possible neuroanatomical basis for lexical processing of nouns and verbs. *Neuropsychologia*, 32(11): 1325–1341, 1994.
- Druks J and Masterson J. *An Object and Action Naming Battery*. London: Psychology Press, 2000.

- Gibb WR and Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 51: 745–752, 1998.
- Hauk O, Johnsrude I, and Pulvermüller F. Somatotopic representation of action words in human motor and premotor cortex. *Neuron*, 41(2): 301–307, 2004.
- Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, and Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements: I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain*, 118(4): 913–933, 1995.
- Kemmerer D, González-Castillo J, Talavage T, Patterson S, and Wiley C. Neuroanatomical distribution of five semantic components of verbs: Evidence from fMRI. *Brain and Language*, 107: 16–43, 2008.
- Martin RC and Cheng YAN. Selection demands versus association strength in the verb generation task. *Psychonomic Bulletin & Review*, 13(3): 396–401, 2006.
- Martin A, Haxby JV, Lalonde FM, Wiggs CL, and Ungerleider LG. Discrete cortical regions associated with knowledge of colour and knowledge of action. *Science*, 270: 102–105, 1995.
- Péran P, Rascol O, Démonet J, Celsis P, Nespoulous J, Dubois B, et al. Deficit of verb generation in nondemented patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 18(2): 150–156, 2003.
- Péran P, Cardebat D, Cherubini A, Piras F, Luccichenti G, Peppe A, et al. Object naming and action–verb generation in Parkinson's disease: A fMRI study. *Cortex*, 45(8): 960–971, 2009.
- Perani D, Cappa SF, Schnur T, Tettamanti M, Collina S, Rosa MM, et al. The neural correlates of verb and noun processing: A PET study. *Brain*, 122(12): 2337–2344, 1999.
- Piatt AL, Fields JA, Paolo AM, Koller WC, and Tröster AL. Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21(4): 435–443, 1999.
- Rodríguez-Ferreiro J, Menéndez M, Ribacoba R, and Cuetos F. Action naming is impaired in Parkinson disease patients. *Neuropsychologia*, 47(14): 3271–3274, 2009.
- Rodríguez-Ferreiro J, Genari SP, Davies R, and Cuetos F. Neural correlates of abstract verb processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*, in press.
- Rossion B and Pourtois G. Revisiting Snodgrass and Vanderwart's object pictorial set: The role of surface detail in basic-level object recognition. *Perception*, 33: 217–236, 2004.
- Saccuman MC, Cappa SF, Bates EA, Arevalo A, Della Rosa P, Danna M, et al. The impact of semantic reference on word class: An fMRI study of action and object naming. *NeuroImage*, 32(4): 1865–1878, 2006.
- Sebastián-Gallés N, Carreiras M, Cuetos F, and Martí MA. *LEXESP. Léxico informatizado del español*. Barcelona: Publicacions UB, 2000.
- Shapiro KA, Pascual-Leone A, Mottaghy FM, Gangitano M, and Caramazza A. Grammatical distinctions in the left frontal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(6): 713–720, 2001.
- Szekely A, Jacobsen T, D'Amico S, Devescovi A, Andonova E, Herron D, et al. A new on-line resource for psycholinguistic studies. *Journal of Memory and Language*, 51(2): 247–250, 2004.
- Valle-Arroyo F. *Normas de Imaginabilidad*. Oviedo: Servicio de publicaciones de la Universidad de Oviedo, 1999.
- Warburton E, Wise RS, Price CJ, Weiller C, Hadar U, Ramsay S, et al. Noun and verb retrieval by normal subjects. Studies with PET. *Brain*, 119: 159–179, 1996.
- Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, and Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130(7): 1787–1798, 2007.

Objetivo 4

Conocer el papel de la dopamina en el procesamiento de los verbos en un grupo de pacientes con EP sin deterioro cognitivo en un estado de “on” y “off” medicación utilizando una tarea de denominación de acciones y de fluidez verbal.

En el trabajo realizado previamente, se encontró que el contenido motor de los verbos afectaba significativamente al rendimiento de los pacientes con EP. El siguiente paso será conocer si a medida que el trastorno motor es más importante, las dificultades para denominar acciones que implican alto contenido motor también aumentan. Para ello, un grupo de EP será evaluado con y sin medicación dopaminérgica utilizando la misma tarea de denominación de acciones que en el estudio anterior.

En este caso, la hipótesis es que si las mismas áreas que se encargan de la planificación y ejecución de los movimientos, juegan un papel en el procesamiento de los verbos, los pacientes con EP off medicación deberían mostrar más problemas a la hora de denominar acciones con un alto contenido motor.

Además, investigaciones previas han demostrado que la dopamina juega un papel importante en la activación del sistema semántico tanto con nombres como con verbos. Por ello, el objetivo es conocer cómo afecta la ingesta de dopamina en la generación espontánea tanto de verbos como de nombres. Para ello, el mismo grupo de EP realizará cuatro tareas de fluidez verbal y se tendrán en cuenta tanto el número total de palabras generadas como su frecuencia léxica.

La hipótesis es que los pacientes con EP generarán menos palabras cuando están “off” medicación en comparación con ellos mismos “on” y con el grupo control. Este

efecto será mayor en las categorías que dependen en mayor medida de las zonas frontales y motoras.

PAPER IV



Action naming in Parkinson's disease patients on/off dopamine

Elena Herrera*, Fernando Cuetos

University of Oviedo, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 October 2011

Received in revised form 9 February 2012

Accepted 14 February 2012

Keywords:

Parkinson's disease

Verb processing

Action naming

Dopamine

ABSTRACT

Growing evidence supports the notion that the same brain areas involved in planning and execution of movements are also involved in verb processing. Recent studies have pointed out the existence of verb impairment in patients with Parkinson's disease (PD), a neurodegenerative disorder typically characterized by motor disturbance related to dopamine deficiency in the nigrostriatal system. The aim of this study was to test the influence of dopaminergic treatment in a group of non-demented PD patients on the performance of action naming. The action pictures belonged to two categories: pictures with high and low degree of motor content. A group of 20 PD patients without dementia and 15 controls performed the task. PD patients were assessed twice, on and off medication, controls only once. A repeated measures ANOVA was carried out on the reaction times. The results showed a main effect of group and a significant interaction between group $\times$ motor content when comparing the three groups. When the comparison was made only on the PD groups (on vs. off medication) the interaction group $\times$ motor content was also significant, indicating that PD patients off medication had longer reaction times for pictures with a high degree of motor content compared to PD patients on medication. These results suggest a selective deficit in naming pictures associated with high motor content in PD patients without dopamine medication. This effect could be due to the relations between brain motor areas and verb processing associated with dopamine depletion.

© 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

One of the most important topics investigated related to language is how different types of words are represented in the brain and how those words are processed in spontaneous speech. Growing evidence supports the notion that words of different grammatical class (nouns, verbs, adjectives, etc.) are processed by different brain areas. In general, verb retrieval is specifically mediated by left frontal and prefrontal areas while nouns are mediated by left temporal regions [12].

Indeed, numerous studies have been conducted in order to establish the relationship between verb processing and brain areas. The results had been interpreted into two theories, namely embodied and disembodied cognition hypothesis. The embodied cognition hypothesis assumes that the conceptual content is composed of information that is represented within the sensory and motor system. The disembodied cognition hypothesis is in line with the notion that the conceptual representations are symbolic and abstract and qualitatively distinct and separated from sensory and motor information [22]. Thus, recent evidence with healthy

volunteers have found that areas involved in planning and execution of movements are also active during the processing of words semantically related to movements of those same body parts [19,28]. Following this line, studies with patients suffering from neurodegenerative diseases affecting motor areas have also been carried out. The results of different experiments have demonstrated a specific impairment processing action words in patients affected with progressive supranuclear palsy [5] corticobasal degeneration [9] and frontotemporal dementia [8,9].

One important area of investigation about the relationship between motor disturbances and action word processing are being studied with patients with Parkinson's disease (PD). PD is a neurodegenerative disorder characterized by motor dysfunction as well as cognitive deficits even in the early stages of the disease related to dopamine deficiency in the nigrostriatal system [25,31,33]. Some of the cognitive dysfunction related to non-demented PD patients involves some language aspects. Thus, recent investigations have found a selective deficit in verb processing in PD patients assessed with a verb generation task [29] and action naming tasks [6,7,10,20,30,32] as well as action fluency [24,27] and lexical decision task [7]. Regarding to word generation tasks, Péran et al. using fMRI found longer reaction times and more errors in generation of action verbs and differences in brain activity located in the premotor and prefrontal cortices. Moreover, their results showed correlation between the severity of the motor disturbance and brain activity in these motor areas and they suggest

* Corresponding author at: Facultad de Psicología, University of Oviedo, Plaza Feijóo s/n, 33003 Oviedo, Spain. Tel.: +34 985103284; fax: +34 985104144.

E-mail addresses: elenaherreragomez@gmail.com (E. Herrera), fcuetos@uniovi.es (F. Cuetos).

Table 1
Characteristics of PD patients.

	Years of disease	Time (in hours)	UPDRS score	Dopa equivalente (mg/day)
PD on	10.28 (3.5)	1.76 (1.05)	21.2	255.55 ± 71.47
PD off		20.38 (7.83)	55.6	–

that frontal-motor dysfunction affects action semantic search in PD patients [29]. Moreover, a recent study by Herrera et al. using an action naming task with high and low degree of motor content pictures has found that PD patients had more difficulties naming high degree of motor associations pictures (e.g. “to dig”) compared with pictures with low degree of motion content (e.g. “to sleep”) [20]. These previous findings could be in line with the notion that the processing of verbs referring to actions involves other brain regions located in motor and premotor cortex related to planning and execution of movements in addition to traditional language areas [19].

However, it should be noted that these studies have been conducted when PD patients were on their dopaminergic medication and some neuroimaging experiments have shown underactivation in brain regions related to motor planning in these patients and reactivation with dopamine replacement [18]. In fact, it has been shown that different dopamine receptors in frontal and prefrontal networks affect different processes. D1 dopamine receptors are associated with cognitive mechanisms [4] while D2 receptors are implicated in cortical motor activation [15]. Therefore, it is possible that different levels of dopamine on these receptors in PD patient's brains could induce different cognitive manifestations.

Previous studies have demonstrated that the frontal lobes are involved in the processing of semantic information [23] and, as commented above, dopamine modulates the activity in these areas [21]. It is known that PD patients have frontal dysfunction secondary to this dopamine deficiency therefore it could be argued that PD patients “off” medication will have more difficulties on verb processing due to a major motor disturbance as consequence of dopamine deficiency.

To our knowledge, there is only one study addressed which compared the PD patient's performance in the processing of action words and on and off medication. This experiment was carried out by Boulenger et al. [7] using a lexical decision into a priming paradigm with nouns and verbs when patients were with (“on”) and without (“off”) L-dopa treatment. They found a specific deficit for verbs compared to nouns when PD patients were dopamine deprived, while this deficit was restored when PD patients had their L-dopa treatment.

In contrast, some research lines have questioned that hypothesis. The authors with an opposite thought agree with the assumption that the motor system is automatically activated when participants are watching manipulable objects, processing linguistic stimulus with body action meanings and observe other's actions. However, they argue that concepts are storage independently from motor information and the activation of conceptual representations is not enough to spread activation to motor system [22]. Thus, the hypothesis that the motor representations may be activated during language processing remains questioned.

The objective of this study was to test the influence of dopamine on an action naming task using pictures with high and low degree of motor content. A group of PD patients without dementia was assessed when they were on and off dopamine medication. We assume that if the same motor areas related to planning and execution of movements are involved in verb processing, we should find more difficulties naming action pictures when PD patients are without dopamine treatment due to the increase of severity of their motor disturbances, and this effect should be greater for

pictures with a high degree of motor-association. However, it could be possible to find other variables affecting PD patient's action naming performance, in that case, further investigation is necessary to show which part of the embodied theory can extend for all relations between verb processing and motor brain networks and which psycholinguistics characteristics of the verbs play also a role on verb retrieval and are independent from semantic category.

2. Materials and methods

2.1. Participants

A total of 20 non-demented PD patients (7 females) with a mean age of 60.86 (SD 8.14) and 15 healthy controls (9 females) with a mean age of 59.35 (7.58) participated in the study. All were native Spanish speakers and had normal or corrected-to-normal vision. Participants did not differ significantly in age, years of school (PD 9.95 ± 4.05 ; HC 9.29 ± 3.45) and MMSE scores (PD mean 28.9 ± 1.01 ; HC mean 29.2 ± 0.56). PD patients fulfilled the UK Parkinson's Disease Brain Bank Criteria [17] for idiopathic Parkinson's disease. Motor disability was evaluated using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [14] in both, “off” and “on” stages. All PD patients were taken antiparkinsonian medication (levodopa, dopaminergic agonists or both) (see Table 1 for the PD patient's characteristics). The PD patients performed the experiment twice as following: ten of the patients performed the experiment first “on” phase and then “off” phase, and the others were assessed first “off” and then “on” medication. This was selected to rule out the presence of practice effects. The “on” phase was following about 60 min after intake the supraliminal dose of L-dopa and “off” stage was at least 12 h without medication. All PD patients were candidates for deep brain stimulation of the subthalamic nucleus, so dementia or cognitive impairment was excluded by means of an extensive neuropsychological battery. None of the participants had history of depression, alcohol abuse or other neurological or psychiatric disorder other than PD. Healthy controls performed the task only once.

2.2. Materials

A set of 100 action pictures was pre-selected from the Druks and Masterson Object and Action Naming Battery [13]. Then, following a previous method [20], 50 action pictures were selected (25 pictures with high motor content and 25 with low degree of motor content). All the pictures were matched according to Cuetos and Alija normative values for frequency, age of acquisition, familiarity, imageability, visual complexity and word length [11]. Experimental items were randomized across the participants.

DMDX software was used to present the pictures on the PC's screen to the participants and made us possible to record the answers. Then, the reaction times for each picture were obtained with checkvocal software. Each participant performed the task individually in a silent room of the hospital or in their home. The action pictures were presented on the computer screen for 3000 ms in which participants were asked to produce the infinitive form from the verb refers to pictures.

Table 2

Mean reaction times (RT) and standard deviation (SD) of the three groups of participants in response to high and low motor content pictures.

	High motor content mean RT (SD)	Low motor content mean RT (SD)
PD off	2364.71 (427.04)	1938.65 (271.54)
PD on	1865.98 (276.18)	1809.62 (300.72)
Control	1535.90 (185.49)	1465.23 (196.50)

3. Results

Correct responses and reaction times were recorded for each participant. For the analyses, the inverse efficiency (IE) score was selected to integrate the reaction times (RT) and the correct responses (CR) into a unique dependent variable measured in milliseconds. The IE score was determined by dividing the mean correct RT by the proportion correct for each item. Such a measure has been proposed by Townsend and Ashby [34]. No responses and naming errors were excluded for the analyses but taken into account for the IE scores. Repeated measures ANOVAs were used to compare reaction times between the control group and the PD group, and to compare the PD group on and off medication. For an overview of the results on reaction times, see Table 2.

3.1. Results for the three groups of participants

A mixed 3×2 ANOVA with “group” (PD on, PD off and controls) as between subjects factor and “motor content” of the pictures (low and high) as within subjects factor was conducted. The results revealed a significant main effect of group ($F(1,52)=5.72$; $p<0.05$), and a significant interaction between group $\times$ motor content ($F(1,52)=12.6$; $p<0.001$). Separate t -test analyses revealed no significant difference in reaction times for the control group in response to high and low degree of motor content pictures. The results suggest a difference between the performances of the PD patients compared to healthy controls.

3.2. PD on/off

To directly compare the performance of the PD patients on and off medication, a repeated measures ANOVA was conducted. No main effect of group or motor content was observed, but the interaction between these two factor was significant ($F(1,38)=18.27$; $p<0.001$), indicating that the reaction times differed for high and low motor content pictures in PD patients off medication, compared to the same patients when their dopamine was restored.

3.3. Items analysis using regression

We had normative data for each pictures related to psycholinguistics variables as frequency, age of acquisition, imageability, name agreement, visual complexity, length and motor content. The aim of regression analysis was to check if some of these variables also play a role in the differences between PD patients depending of the presence of dopamine. We carried out the regression analysis from the basis of the differences in scores between PD on/off levodopa medication in terms of reaction times. The only significant variable was the motor content that explains 9% ($\beta=0.30$; $p<0.05$) of the variance between reaction times of PD patients on and off medication. None of the other variables affected the PD patients performance.

4. Discussion

Although a few number of studies related to this topic has previously been conducted [10,20,32], this is, to our knowledge, the first study to explore the effect of dopamine in an action naming task on a group of PD patients. A previous study of Boulenger et al. also assessed the patients “on” and “off” medication using verbs and concrete nouns, but on their experiment, the patients were only asked to recognize objects and action words in a priming paradigm [7]. Priming experiments with PD patients on and off medication have also been carried out, but have not considered the processing of verbs [1,3]. The aim of our study was to assess a group of PD patients twice in order to find out whether their performance on an action naming task changed according to their dopaminergic states and the motor content of the pictures.

Comparisons between the three groups of participants showed a general poor performance of PD patients compared to controls. That is, after integrating the correct responses with the reaction times into a unique variable, PD patients showed longer reaction times than healthy controls and this effect was more marked when patients were off medication. Moreover, the motor associations of the pictures also affected the differences between PD patients on and off medication. Comparison between PD patients on and off medication revealed that PD patients off medication had longer reaction times in response to pictures with high degree of motor content. Taking our experiment and other results about verb processing in PD together, it seems clear that PD patients have a selective impairment retrieving verbs [6,7,10,20,30,32]. Moreover, this impairment seems to be deeper when they are asked to name action pictures associated with a high degree of motor activity.

These results are in line with previous experiments about the relation between motor movements and verb processing [19,28]. In a previous study with patients on medication, we found that they had more difficulties naming pictures with high degree of motor content, taken into account only the corrects responses [20]. In the present study, PD patients were assessed with and without dopamine medication and measured not only the correct responses but also their reaction times. Our results showed that a high degree of motor disturbance secondary to dopamine deficiency is affecting the processing of verbs with high degree of motor content (e.g. “to run”) compared to low degree of motion associations verbs (e.g. “to sleep”). It could be argued that networks involved in verb processing are associated with brain areas related to execution of movements. These results are commonly explained into the point of view that relates the motor and premotor brain areas with the processing of action words. According to this line, action words and movements frequently concur and are cortically represented and processed within premotor and primary motor areas. That is, the cortical activation elicited by an action word reflects the cortical representation of the action to which the word refers [19].

Previous experiments with PD patients using priming paradigms [1,2,16,26] as well as verbal fluency tasks [16], support the notion that dopamine plays a role in the lexico-semantic system in PD patients and it seems that this effect is more marked when PD patients are asked to perform task related to the processing of specific words such as verbs. Experiments which aimed to understand the role of different dopamine receptors in cognition and motor disturbance have demonstrated that while D1-subtype dopamine receptors underlie cognitive deficits associated with prefrontal networks in young adults [4], D2 receptors are involved in motor cortical activity and behavior [15]. Our results showed that PD patients had a selective deficit in naming action pictures when they were off dopamine medication, which could be due to the relationship between motor areas and verb processing. However, studies with PD patients with different dopaminergic treatments, such D1/D2 agonists, could clarify the present finding.

The present study provides further evidence to support the notion that PD patients have impaired on verb processing using an action naming task. Moreover, we tested the patients on and off dopamine medication and the results confirmed that PD patients deprived of dopamine had a selective deficit in naming pictures with high degree of motor content may be due to the relations between brain motor areas and verb processing. Further research should be conducted to determine which percentage of verb processing in PD patients is explained by the relationship between motor and premotor areas and action words and which percentage is controlled by psycholinguistic characteristics of the words that must be retrieved.

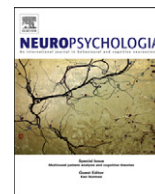
Acknowledgments

This investigation was funded by Grant MCI-PSI2009-09299 from the Spanish Government. Elena Herrera was funded by Grant BP-09005 from the Government of the Principado de Asturias.

References

- [1] A.J. Angwin, W.L. Arnott, D.A. Copland, M.P.L. Haire, B.E. Murdoch, P.A. Silburn, H.J. Chenery, Semantic activation in Parkinson's disease patients on and off levodopa, *Cortex* 45 (2009) 950–959.
- [2] A.J. Angwin, H.J. Chenery, D.A. Copland, B.E. Murdoch, P.A. Silburn, The Speed of Lexical Activation is Altered in Parkinson's Disease, vol. 29, Psychology Press, 2007, pp. 73–85.
- [3] W.L. Arnott, D.A. Copland, H.J. Chenery, B.E. Murdoch, P.A. Silburn, A.J. Angwin, The Influence of Dopamine on Automatic and Controlled Semantic Activation in Parkinson's Disease, 2011.
- [4] A.F.T. Arnsten, J. Cai, B. Murphy, P. Goldman-Rakic, Dopamine D1 receptor mechanisms in the cognitive performance of young adult and aged monkeys, *Psychopharmacology* 116 (1994) 143–151.
- [5] T.H. Bak, D. Yancopoulou, P.J. Nestor, J.H. Xuereb, M.G. Spillantini, F. Pulvermüller, J.R. Hodges, Clinical, imaging and pathological correlates of a hereditary deficit in verb and action processing, *Brain* 129 (2006) 321.
- [6] L. Bertella, G. Albani, E. Greco, L. Priano, A. Mauro, S. Marchi, D. Bulla, C. Semenza, Noun verb dissociation in Parkinson's disease, *Brain and Cognition* 48 (2002) 277–280.
- [7] V. Boulenger, L. Mechtouff, S. Thobois, E. Broussolle, M. Jeannerod, T.A. Nazir, Word processing in Parkinson's disease is impaired for action verbs but not for concrete nouns, *Neuropsychologia* 46 (2008) 743–756.
- [8] S.F. Cappa, G. Binetti, A. Pezzini, A. Padovani, L. Rozzini, M. Trabucchi, Object and action naming in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia, *Neurology* 50 (1998) 351.
- [9] M. Cotelli, B. Borroni, R. Manenti, A. Alberici, M. Calabria, C. Agosti, A. Arevalo, V. Ginex, P. Ortelli, G. Binetti, Action and object naming in frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration, *Neuropsychology* 20 (2006) 558.
- [10] M. Cotelli, B. Borroni, R. Manenti, M. Zanetti, A. Arévalo, S.F. Cappa, A. Padovani, Action and object naming in Parkinson's disease without dementia, *European Journal of Neurology* 14 (2007) 632–637.
- [11] F. Cuetos, M. Alija, Normative data and naming times for action pictures, *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers* 35 (2003) 168–177.
- [12] A.R. Damasio, D. Tranel, Nouns and verbs are retrieved with differently distributed neural systems, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90 (1993) 4957–4960.
- [13] J. Druks, J. Masterson, An Object & Action Naming Battery, Psychology Press, 2000.
- [14] S. Fahn, R. Elton, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale, *Recent Developments in Parkinson's Disease* 11 (1987) 153–163.
- [15] L. Fazio, G. Blasi, P. Taurisano, A. Papazacharias, R. Romano, B. Gelao, G. Ursini, T. Quarto, L. Lo Bianco, A. Di Giorgio, M. Mancini, T. Popolizio, G. Rubini, A. Bertolino, D2 receptor genotype and striatal dopamine signaling predict motor cortical activity and behavior in humans, *NeuroImage* 54 (2011) 2915–2921.
- [16] P.S. Foster, V. Drago, D.B. FitzGerald, B.M. Skoblar, G.P. Crucian, K.M. Heilman, Spreading activation of lexical-semantic networks in Parkinson's disease, *Neuropsychologia* 46 (2008) 1908–1914.
- [17] W.R. Gibb, A.J. Lees, The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 51 (1988) 745–752.
- [18] B. Haslinger, P. Erhard, N. Kämpfe, H. Boecker, E. Rummeny, M. Schwaiger, B. Conrad, A. Ceballos-Baumann, Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa, *Brain* 124 (2001) 558.
- [19] O. Hauk, I. Johnsrude, F. Pulvermüller, Somatotopic representation of action words in human motor and premotor cortex, *Neuron* 41 (2004) 301–307.
- [20] E. Herrera, J. Rodríguez-Ferreiro, F. Cuetos, The effect of motion content in action naming by Parkinson's disease patients, *Cortex*, doi:10.1016/j.cortex.2010.12.007, in press.
- [21] U. Kischka, T.H. Kammer, S. Maier, M. Weisbrod, M. Thimm, M. Spitzer, Dopaminergic modulation of semantic network activation, *Neuropsychologia* 34 (1996) 1107–1113.
- [22] B.Z. Mahon, A. Caramazza, A critical look at the embodied cognition hypothesis and a new proposal for grounding conceptual content, *Journal of Physiology-Paris* 102 (2008) 59–70.
- [23] B.M. Mazoyer, N. Tzourio, V. Frak, A. Syrota, N. Murayama, O. Levrier, G. Salamon, S. Dehaene, L. Cohen, J. Mehler, The cortical representation of speech, *Journal of Cognitive Neuroscience* 5 (1993) 467–479.
- [24] J. McDowd, L. Hoffman, E. Rozek, K.E. Lyons, R. Pahwa, J. Burns, S. Kemper, Understanding verbal fluency in healthy aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease, *Neuropsychology* 25 (2011) 210–225.
- [25] D. Muslimovic, B. Post, J.D. Speelman, B. Schmand, Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease, *Neurology* 65 (2005) 1239–1245.
- [26] A.S. Pederzoli, M.E. Tivarus, P. Agrawal, S.K. Kostyk, K.M. Thomas, D.Q. Beversdorf, Dopaminergic modulation of semantic priming in parkinson disease running head, *Cognitive and Behavioral Neurology* 21 (2008) 134–137.
- [27] A.L. Piatt, J.A. Fields, A.M. Paolo, W.C. Koller, A.I. Tröster, Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 21 (1999) 435–443.
- [28] F. Pulvermüller, W. Lutzenberger, H. Preissl, Nouns and verbs in the intact brain: evidence from event-related potentials and high-frequency cortical responses, *Cerebral Cortex* 9 (1999) 497.
- [29] P. Péran, D. Cardebat, A. Cherubini, F. Piras, G. Luccichenti, A. Peppe, C. Caltagirone, O. Rascol, J.-F. Démonet, U. Sabatini, Object naming and action-verb generation in Parkinson's disease: a fMRI study, *Cortex* 45 (2009) 960–971.
- [30] P. Péran, O. Rascol, J.-F. Démonet, P. Celsis, J.-L. Nespoulous, B. Dubois, D. Cardebat, Deficit of verb generation in nondemented patients with Parkinson's disease, *Movement Disorders* 18 (2003) 150–156.
- [31] J. Rodríguez-Ferreiro, F. Cuetos, E. Herrera, M. Menéndez, R. Ribacoba, Cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia, *Movement Disorders* 25 (2010) 2136–2141.
- [32] J. Rodríguez-Ferreiro, M. Menéndez, R. Ribacoba, F. Cuetos, Action naming is impaired in Parkinson disease patients, *Neuropsychologia* 47 (2009) 3271–3274.
- [33] A.B. Sollinger, F.C. Goldstein, J.J. Lah, A.I. Levey, S.A. Factor, Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics, *Parkinsonism & Related Disorders* 16 (2010) 177–180.
- [34] J.T. Townsend, F.G. Ashby, The stochastic modeling of elementary psychological processes, CUP Archive (1983).

PAPER V



Research Report

Verbal fluency in Parkinson's disease patients on/off dopamine medication

Elena Herrera^{a,*}, Fernando Cuetos^a, Renée Ribacoba^b^a University of Oviedo, Spain^b Movement Disorders Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 March 2012

Received in revised form

5 September 2012

Accepted 10 September 2012

Available online 18 September 2012

Keywords:

Parkinson's disease

Verbal fluency

Dopamine

Verb processing

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is associated with dopamine depletion in the fronto-striatal network which affects some language aspects such as verb processing. Some experiments have demonstrated that dopamine deficiency plays a role in the normal functioning of the lexico-semantic system. As a result, the verbal fluency task could be a useful tool to assess the function of the semantic system, by examining both the number of words generated and the frequency of use of those words. **Objective:** The aim of this study was to find out how dopamine affects the performance of PD patients using a verbal fluency task, focussing on action-word fluency.

Method: A group of 20 PD patients and 20 controls participated in the study. Participants were assessed with four different verbal fluency tasks: phonological, semantic (animal and supermarket words) and action fluency. PD patients were tested twice (on/off medication) and controls only once.

Results: For the number of words, there were significant differences between PD patients on and off medication in the phonological and action fluency tasks. Compared to controls, PD off medication produced significantly fewer words in phonological, and actions. Regarding frequency, differences were found between PD patients off medication and controls for the action-word category.

Discussion: Our data showed a specific deficit in PD patients off medication in categories mainly depending on frontal lobe function (phonological and actions) while these differences were restored with dopamine treatment. Moreover, PD patients off medication produced higher frequency verbs than controls, suggesting that dopamine affects the normal functioning within the lexico-semantic network of verbs.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

In addition to motor abnormalities secondary to degeneration of the nigrostriatal dopaminergic system, patients with Parkinson disease (PD) commonly exhibit cognitive and language impairments associated with the disease (Muslimovic, Post, Speelman, & Schmand, 2005; Rodríguez-Ferreiro, Cuetos, Herrera, Menéndez, & Ribacoba, 2010). Cognitive impairments seen in PD patients without dementia are mainly related to executive functions (Levy et al., 2002; Muslimovic, et al., 2005; Sollinger, Goldstein, Lah, Levey, & Factor, 2010), as a result of damage to the fronto-striatal pathways (Alexander, DeLong, & Strick, 1986). With regards to language, impairments are also seen in functions dependent on the frontal lobes, such as action naming (Cotelli et al., 2007; Herrera, Rodríguez-Ferreiro, & Cuetos, 2012; Rodríguez-Ferreiro, Menéndez, Ribacoba, & Cuetos, 2009) or verb generation tasks (Péran et al., 2009). Specific deficits related to verbs are not

surprising, since it is widely accepted that verb processing is mainly mediated by frontal and prefrontal areas (Damasio & Tranel, 1993).

Verbal fluency is a particularly sensitive task to study in PD patients without dementia, because both language and executive functions are involved. In a verbal fluency task, participants have to generate as many words as they can in a minute. There are two types of verbal fluency: letter fluency, based on phonological criteria, and category fluency, based on semantic criteria, with differential requirements of linguistic and executive functions. There is greater involvement of the executive functions in letter fluency and greater involvement of language functions in category fluency (Rende, Ramsberger, & Miyake, 2002). As a consequence, there are different underlying anatomical correlates for these tasks: temporal regions contribute more to category fluency and frontal areas more to letter fluency (Henry & Crawford, 2004; McGraw, Mathews, Wang, & Phillips, 2001). This account has received support from lesion studies (Baldo, Schwartz, Wilkins, & Dronkers, 2006), as well as brain imaging research (Mungas et al., 2001; Pereira et al., (in press); Pihlajamäki et al., 2000). There is also a third verbal fluency category namely action fluency. Action verbal fluency requires from the participant to generate verbs and

* Corresponding author at: University of Oviedo, Plaza Feijóo s/n, Oviedo 33003, Spain. Tel.: +34 985103284; fax: +34 985104144.

E-mail addresses: elenaherrera@gmail.com (E. Herrera), fcuetos@uniovi.es (F. Cuetos), rribacoba@gmail.com (R. Ribacoba).

previous findings have reported specific difficulties in PD patients related to this specific category (Piatt, Fields, Paolo, Koller, & Tröster, 1999).

Numerous studies have pointed out the existence of dissociations in performance between the fluency for different categories in neurodegenerative disorders. Some experiments have shown a major impairment on category fluency in patients with Alzheimer's disease even three years before the time of diagnosis (Jones, Laukka, & Bäckman, 2006). In the case of PD patients, findings of verbal fluency patterns have been inconsistent. Some studies report differences in letter fluency (Piatt, Fields, Paolo, Koller, & Tröster, 1999; Suhr & Jones, 1998) while others have found deficits in semantic fluency (Rodríguez-Ferreiro et al., 2010) or both letter and semantic (Suhr & Jones, 1998) categories. However, some studies did not find lexical or semantic verbal fluency deficits among PD patients without dementia, compared to control subjects (Tröster et al., 1998).

The verbal fluency task produces two measures in 60 s: the total number of words generated by the participants and the frequency of those words (Forbes-McKay, Ellis, Shanks, & Venneri, 2005; Foster et al., 2008). The word frequencies indicate access to lexical representations. Thus, impaired lexical access can be shown by an inability to generate lower frequency words. The frequency of use determines the strength of the connections between the nodes. According to this view, more frequent words are retrieved faster than low frequency words.

To our knowledge, there is only one study linking spontaneous word retrieval and the frequency of words produced by PD patients using a verbal fluency task (Foster, et al., 2008). In this study, PD patients were tested with the COWAT test (the participants were required to generate words beginning by F, A and S in 60 s each). Using this paradigm, the authors did not find differences in the number of words produced by the PD patients relative to controls; however they found differences in the average frequency of words generated by the groups. They concluded that PD patients generated lower frequency words, probably due to an increase of spreading activation into lexico-semantic system associated with dopamine depletion (Foster et al., 2008). An important limitation of this study was the absence of a semantic category in the verbal fluency task.

These previous studies were all conducted with the PD patients on dopamine medication and it is well known that dopamine deficiency is associated with greater motor problems, as well as cognitive deficits. Thus, it is important to investigate the role of dopamine deprivation on the performance of PD patients, in order to provide further evidence of the role of dopamine within lexico-semantic network.

Studies with lexical decisions using a priming paradigm have suggested that dopamine plays a role in the activation of semantic networks both in healthy people (Angwin et al., 2004; Kischka et al., 1996; Roesch-Ely et al., 2006) and PD patients (Angwin et al., 2009; Angwin, Chenery, Copland, Murdoch, & Silburn, 2007; Arnott, Chenery, Murdoch, & Silburn, 2001; Pederzoli et al., 2008). In these experimental procedures, the participants are required to decide if a word is a real word or a pseudoword preceded by a prime word. Kischka et al. (1996) assessed healthy volunteers who ingested 100 mg of L-dopa or placebo and found that participants on levodopa had decreased indirect semantic priming at the long SOA (stimulus onset asynchrony, that is, the time between the prime and the target word). Angwin et al. (2009) used a prime paradigm with four different conditions (direct and indirect semantic relation, neutral relation and unrelated) and compared PD patients on and off medication with healthy controls. They found a slower activation for PD patients on medication compared to controls; they showed an absence of priming facilitation at shorter SOAs while this effect emerged at

longer SOAs. On the other hand, they did not find any priming effect for the PD off-medication group. In a recent study, Boulenger et al. (2008) used a lexical decision task in a masked priming paradigm with nouns and verbs. They found that PD patients off-medication did not exhibit any priming effect for action words, while they found this effect for nouns. Moreover, when PD patients performed the task on dopamine medication, the priming for nouns and verbs was comparable. Taken together, the results of semantic priming experiments with PD patients, as well as healthy participants, support the idea that dopamine has a modulatory role within the semantic network. That is, dopamine depletion induced unfocused spreading activation to indirectly related concepts and slowed automatic semantic activation.

The objective of this study was to explore the effect of dopamine, measuring the performance of a group of non-demented PD patients on/off medication using a verbal fluency task with four categories (letter F, animal words, supermarket words and action fluency). The verbal fluency task is a useful tool to assess the role of dopamine on spontaneous word retrieval in PD patients taking into account the number of words and the frequency of words produced by them. Regarding the number of words, it was predicted that PD patients on dopamine medication would not differ from healthy controls, but differences would be found when PD patients were dopamine deprived, probably due to a general slowing of cognitive processes. In terms of frequency of words, we expected to find differences between PD patients on and off medication and relative to healthy controls. This is because some categories of verbal fluency task (letter fluency and action fluency) depending mainly on the frontal lobe, and it is well known that dopamine is distributed to the frontal cortex via mesocortical pathways, so different levels of dopamine could affect the performance of this task. Moreover, it is well known that PD patients have a selective deficit in verb processing depending mainly on the frontal lobe; therefore the action fluency task could be a useful tool to assess spontaneous verb retrieval and the effect of dopamine treatment on the linguistic characteristics into this particular category.

2. Method

2.1. Participants

Twenty non-demented PD patients and 20 controls matched on age, sex, years of school and Mini Mental State (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) scores took part in the experiment (see Table 1). All of them were free from neuropsychiatric symptoms and had no history of alcohol abuse or other diseases. All PD patients were diagnosed according to the UK Parkinson's disease Brain Bank Criteria (Gibb & Lees, 1988) and motor disability was evaluated using the unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS, (Fahn & Elton, 1987) both "off" and "on" medication (see Table 2). All PD patients were taking antiparkinsonian medication (dopamine, dopaminergic agonists or both) and were candidates for surgery, so dementia or cognitive impairment was excluded by means of an extensive neuropsychological battery.

2.2. Materials and procedure

Participants were assessed with four different verbal fluency tasks: phonological fluency (words beginning by F), semantic fluency (animals and supermarket items) and action fluency (infinitive form of verbs, "things you can do"). Patients

Table 1
Summary of demographic participant's characteristics.

Group	Age mean (SD)	Years of school mean (SD)	MMSE mean (SD)
PD	60.85 (8.18)	9.95 (4.05)	28.90 (1.01)
HC	58.27 (7.0)	10.27 (2.94)	29.18 (0.60)

PD=Parkinson's disease patients; HC=healthy controls; MMSE=Mini mental scores.

Table 2
Characteristics of PD patients.

Group	Years of disease	Time (h)	UPDRS	Dopa equivalent (mg/d)
PD on	10.28 (3.5)	1.76 (1.05)	21.2	255.55 (71.47)
PD off		20.38 (7.83)	55.6	–

Time (h). Time (in hours) since their previous dose of medication.

were asked to produce as many words as they could from each category in 60 s. The experimenter recorded all the words generated by the participants.

All PD patients carried out the tasks twice (“on” and “off” dopamine medication), whilst the controls carried them out only once. Half of the patients ran through the experiment first “on” and then “off” and the other half in the opposite way. The “on” phase was about 60 min after intake their dopamine medication and “off” stage was at least 12 h after their previous dose. The dopamine dose was the equivalent for all-day dose.

In order to obtain a qualitative measure of the words produced, the frequency of each word was obtained through the LEXESPS database (Sebastián-Gallés, Martí, Carreiras, & Cueto, 2000). Therefore, we took two different measures, the total number of words produced by PD patients on and off medication and controls, as well as the frequency of the words produced.

2.3. Statistical analysis

To examine differences between PD patient’s performance on and off medication and healthy controls, we carried out ANOVA analyses on both measures (number of words and frequency).

3. Results

Since the patients carried out the tasks twice, it was necessary to check if there was an effect of task repetition. ANOVA analyses comparing each condition were carried out. Condition (first off or first on) was introduced as an independent variable, and scores on the fluency category as a dependent variable. Statistical analyses revealed no significant effect of task repetition on any fluency category in terms of number of words and frequency.

3.1. Number of words

Taking into account the number of words produced, PD patients generated fewer words when they were off compared to when they were on dopamine medication (see Table 3). Participant group with three levels (PD on, PD off and controls) was used as an independent variable and number of words produced on each category (F, animals, actions and supermarket) as dependent variables. An ANOVA analysis revealed statistical differences between the three groups of participants in F fluency ($F(2.57)=8.70$ $p<0.005$) and actions category ($F(2.57)=8.30$ $p<0.005$). Post-hoc Bonferroni analyses showed differences in both the F and action categories, between PD off/on (F fluency $p<0.005$; actions fluency $p<0.05$) and PD off and healthy controls (F fluency $p<0.005$; actions fluency $p<0.001$). There were no significant differences between PD patients on medication and controls.

3.2. Frequency of words

An ANOVA analysis with participant group (PD on, PD off and controls) as the independent variable and mean word frequency as dependent variables (F, animals, actions and supermarket) was carried out. The results showed a significant main effect of group on the action fluency category ($F(2.57)=3.41$ $p<0.05$). Bonferroni post-hoc analysis revealed that there were no differences between PD patients on and off medication and PD on and healthy controls. However, a significant difference between PD

Table 3
Mean number of words (and range) produced by PD patients off, PD patients on medication and healthy controls on each category.

Number of words			
Verbal Fluency task	PD off mean (range)	PD on mean (range)	Control mean (range)
F	9 (5–15)	12.2 (7–19)	12.9 (9–17)
Animals	16.5 (6–26)	19 (13–25)	19.47 (14–36)
Action	12 (6–19)	15.15 (11–28)	16.52 (12–26)
Supermarket	16.15 (10–25)	16.7 (11–27)	17.5 (15–20)

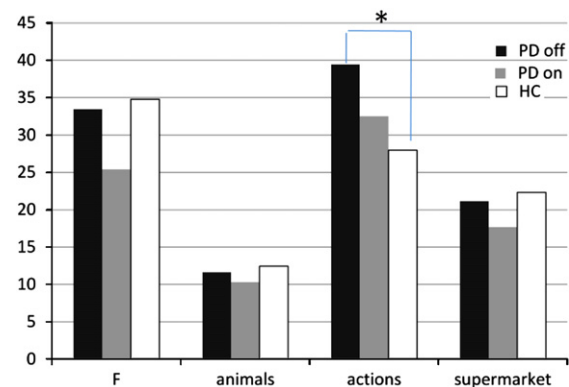


Fig. 1. Mean frequency of words generated by the three groups of participants on each verbal fluency category. *= $p<0.05$.

patients off medication and healthy controls emerged ($p<0.05$) (see Fig. 1).

4. Discussion

The present study investigated the number of words, as well as the frequency of those words, generated by a group of PD patients on/off medication and in healthy controls, using a verbal fluency task with four different categories. To date, few studies have assessed PD patients on and off dopamine medication (Angwin, et al., 2009; Boulenger et al., 2008) and none of them have used a verbal fluency task. Moreover, to our knowledge, there is only one study that assessed the frequency of words generated by PD patients in a verbal fluency task whilst on dopamine medication (Foster et al., 2008). Thus, our study aimed to compare the performance of PD patients on and off medication in several verbal fluency categories, as well as aiming to understand the characteristics of the words produced by patients in order to obtain evidence about the role of dopamine in lexical retrieval.

As it was hypothesized, our results showed differences between PD patients off/on medication and between PD off medication and controls in terms of number of words generated for phonological and action fluency. Differences between PD patients off medication relative to controls could suggest a general slowing of cognitive processes due to dopamine depletion, but as the results showed, these differences were greater only in phonological and action fluency task suggesting that dopamine may affect these two categories more deeply. It is well established that retrieving words beginning with a given letter (phonological fluency) and verb processing are mainly related to frontal areas (Cappa, Sandrini, Rossini, Sosta, & Miniussi, 2002; Cappa et al., 1998; Cappelletti, Fregni, Shapiro, Pascual-Leone, & Caramazza, 2008; Damasio & Tranel, 1993; Henry & Crawford, 2004; McGraw et al., 2001; Pulvermüller, Lutzenberger, & Preissl, 1999;

Vigliocco, Vinson, Druks, Barber, & Cappa, 2011) and the pattern of cognitive impairment in PD patients even in the early stages of the disease is associated with frontal lobe damage and includes deficits on executive functions involved in this kind of fluency task (Owen, 2004). On the other hand, animals and supermarket fluency are semantic categories mainly processed by the temporal lobe (McGraw et al., 2001) which is not impaired in PD patients without dementia or severe cognitive impairment, and it does not depend on dopamine for its normal functioning (Lange et al., 1992). In fact, semantic categories are usually impaired in Alzheimer's and semantic dementia patients (Marczinski & Kertesz, 2006), which are primarily affected by temporal lobe damage.

Although PD off-medication patients differed from healthy controls in the number of words produced in the phonological and action category, interestingly, action fluency was the only category for which differences in frequency were found. The first study to compare phonological, semantic and action fluency in Parkinson's disease patients with and without dementia, as well as in healthy people was carried out by Piatt et al. (1999). They found that action fluency was more difficult for demented PD patients compared to non-demented PD patients and healthy controls. Furthermore, they did not find any correlation between action fluency and general cognitive scores, so they argued that this difficulty is related to progressive fronto-subcortical dysfunction rather than the difficulty of the task itself (Piatt et al., 1999). In our sample, PD patients off medication had poor performance on action fluency in the absence of dementia. However, while differences in word generation were found on phonological and action fluency, only on the action fluency task did PD patients off medication generate higher frequency verbs. Moreover, as Table 2 indicates, for the control group and PD on medication, action fluency was not the most difficult task, since even controls generated fewer words in the phonological fluency task. These results argue against the possibility that the action fluency impairment reflects greater task difficulty in general.

Emerging evidence points out the existence of a specific deficit in verb processing in PD patients (Cotelli et al., 2007; Péran et al., 2009; Rodríguez-Ferreiro et al., 2009), which could be explained by the notion that the same brain areas related to planning and execution of movements are involved in action words such verbs (Hauk, Johnsrude, & Pulvermüller, 2004). Numerous studies have demonstrated that motor and premotor areas are activated during the execution of actions, as well as processing verbs with the same meaning as those actions (Hauk et al., 2004; Pulvermüller, Shtyrov, & Ilmoniemi, 2005). Related to dopamine function in verb processing, a previous study by Boulenger et al. (2008) showed that dopamine depletion produced a selective impairment in the processing of verbs compared to nouns in a PD sample assessed on and off medication with a lexical decision task. Moreover, in our recent study, we found that PD patients have more difficulties in naming actions from pictures with a high degree of motor content (e.g., “dig”), compared to actions with a low degree of motor content (e.g., “sleep”). Taken together, these findings suggest that PD patients have difficulties retrieving verbs due to the action content of these kinds of words and these difficulties are greater when they are dopamine deprived, probably due to the major underactivation of motor and premotor areas.

Regarding word frequency, only one study has previously measured the frequency of words generated by PD patients on a verbal fluency task (Foster et al., 2008). However, the authors only used phonological categories (F, A, S) and they found that PD patients generated lower frequency words than healthy controls. They concluded that the dopamine depletion in PD patients is associated with increased spreading activation into the lexico-semantic system as evidenced by the low frequency words they generated. The PD

patients on the study of Foster et al. were on dopamine medication and the patients on the present study were on and off dopamine treatment. Our data showed that PD patients on medication tend to generate lower frequency words than PD off medication and healthy controls although the differences did not reach significance, except for the action fluency category. It should be noted that the majority of our patients ON medication were assessed around one hour after dopamine diary dose intake (in one dose, they took all the dopamine for a day) so they probably had more dopamine than PD patients assessed on their daily routine. On the other hand, the action fluency was not the most difficult task for the participants and does not generally contain low frequency words (at least in Spanish, verbs have generally higher frequency than nouns). The control group and the PD on group generated less words in phonological fluency, and controls generated higher frequency words in this phonological category.

Our findings indicate that dopamine deprived PD patients have a selective deficit in generating words beginning with a given letter, as well as verbs. In the case of verbs, PD patients off medication only seem to have access to high frequency verbs, while their performance when dopamine was restored was similar to controls. It seems that dopamine plays a role within the lexico-semantic system particularly for retrieving verbs.

In summary, our data show a specific deficit in retrieving words mainly depending on frontal lobe function (phonological and verb fluency) in PD patients off medication, compared to the same patients on medication and healthy controls. Moreover, the frequency of verbs retrieved by PD patients off medication was higher than controls, which suggests that dopamine is affecting the normal function within the lexico-semantic network of verbs. However, further research is needed to investigate whether PD problems associated with verb processing are due to the link between motor and premotor areas involved in action verbs or the proper grammatical class of verbs.

Acknowledgements

This investigation was funded by grant MCI-PSI2009-09299 from the Spanish Government. Elena Herrera was funded by grant BP-09005 from the government of the Principado de Asturias. Dr. Ellen Poliakoff (University of Manchester) provided language help and Dr. Sonia González helped recruiting patients.

References

- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9(1), 357–381.
- Angwin, A. J., Arnott, W. L., Copland, D. A., Haire, M. P. L., Murdoch, B. E., Silburn, P. A., et al. (2009). Semantic activation in Parkinson's disease patients on and off levodopa. *Cortex*, 45(8), 950–959.
- Angwin, A. J., Chenery, H. J., Copland, D. A., Arnott, W. L., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2004). Dopamine and semantic activation: an investigation of masked direct and indirect priming. *Cambridge Journals Online*.
- Angwin, A. J., Chenery, H. J., Copland, D. A., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2007). The speed of lexical activation is altered in Parkinson's disease. 29. *Psychology Press* pp. 73–85.
- Arnott, W. L., Chenery, H. J., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2001). Semantic priming in Parkinson's disease: evidence for delayed spreading activation. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 23(4), 502.
- Baldo, J. V., Schwartz, S., Wilkins, D., & Dronkers, N. F. (2006). Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(06), 896–900.
- Boulenger, V., Mechtouff, L., Thobois, S., Broussolle, E., Jeannerod, M., & Nazir, T. A. (2008). Word processing in Parkinson's disease is impaired for action verbs but not for concrete nouns. *Neuropsychologia*, 46(2), 743–756.
- Cappa, S., Sandrini, M., Rossini, P., Sosta, K., & Miniussi, C. (2002). The role of the left frontal lobe in action naming: rTMS evidence. *Neurology*, 59(5), 720–723.

- Cappa, S. F., Binetti, G., Pezzini, A., Padovani, A., Rozzini, L., & Trabucchi, M. (1998). Object and action naming in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 50(2), 351.
- Cappelletti, M., Fregni, F., Shapiro, K., Pascual-Leone, A., & Caramazza, A. (2008). Processing nouns and verbs in the left frontal cortex: a transcranial magnetic stimulation study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(4), 707–720.
- Cotelli, M., Borroni, B., Manenti, R., Zanetti, M., Arévalo, A., Cappa, S. F., et al. (2007). Action and object naming in Parkinson's disease without dementia. *European Journal of Neurology*, 14(6), 632–637.
- Damasio, A. R., & Tranel, D. (1993). Nouns and verbs are retrieved with differently distributed neural systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(11), 4957–4960.
- Fahn, S., & Elton, R. (1987). Members of the UPDRS development committee. Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent developments in Parkinson's disease*, 11, 153–163.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198.
- Forbes-McKay, K. E., Ellis, A. W., Shanks, M. F., & Venneri, A. (2005). The age of acquisition of words produced in a semantic fluency task can reliably differentiate normal from pathological age related cognitive decline. *Neuropsychologia*, 43(11), 1625–1632.
- Foster, P. S., Drago, V., Fitzgerald, D. B., Skoblar, B. M., Crucian, G. P., & Heilman, K. M. (2008). Spreading activation of lexical–semantic networks in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 46(7), 1908–1914.
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 51(6), 745–752.
- Hauk, O., Johnsrude, I., & Pulvermüller, F. (2004). Somatotopic representation of action words in human motor and premotor cortex. *Neuron*, 41(2), 301–307.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 10(4), 608–622.
- Herrera, E., Rodríguez-Ferreiro, J., & Cueto, F. (2012). The effect of motion content in action naming by Parkinson's disease patients. *Cortex*, 48(7), 900–904.
- Jones, S., Laukka, E. J., & Bäckman, L. (2006). Differential verbal fluency deficits in the preclinical stages of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cortex*, 42(3), 347–355.
- Kischka, U., Kammer, T. H., Maier, S., Weisbrod, M., Thimm, M., & Spitzer, M. (1996). Dopaminergic modulation of semantic network activation. *Neuropsychologia*, 34(11), 1107–1113.
- Lange, K., Robbins, T., Marsden, C., James, M., Owen, A., & Paul, G. (1992). L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology*, 107(2), 394–404.
- Levy, G., Jacobs, D. M., Tang, M. X., Côté, L. J., Louis, E. D., Alfaró, B., et al. (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 17(6), 1221–1226.
- Marczinski, C. A., & Kertesz, A. (2006). Category and letter fluency in semantic dementia, primary progressive aphasia, and Alzheimer's disease. *Brain and Language*, 97(3), 258–265.
- McGraw, P., Mathews, V. P., Wang, Y., & Phillips, M. D. (2001). Approach to functional magnetic resonance imaging of language based on models of language organization. *Neuroimaging Clinics of North America*, 11(2), 343–353.
- Mungas, D., Jagust, W., Reed, B., Kramer, J., Weiner, M., Schuff, N., et al. (2001). MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology*, 57(12), 2229.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239–1245.
- Owen, A. M. (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *The Role of Frontostriatal Circuitry*, 10, 525–537.
- Pederzoli, A. S., Tivarus, M. E., Agrawal, P., Kostyk, S. K., Thomas, K. M., & Beversdorf, D. Q. (2008). Dopaminergic modulation of semantic priming in Parkinson disease running head. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 21(3), 134–137.
- Pereira, J. B., Junqué, C., Bartrés-Faz, D., Martí, M. J., Sala-Llloch, R., Compta, Y., et al. Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease. *Brain Stimulation* (0), in press.
- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., Koller, W. C., & Tröster, A. I. (1999). Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21(4), 435–443.
- Pihlajamäki, M., Tanila, H., Hänninen, T., Könönen, M., Laakso, M., Partanen, K., et al. (2000). Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: a functional magnetic resonance imaging study. *Annals of Neurology*, 47(4), 470–476.
- Pulvermüller, F., Lutzenberger, W., & Preissl, H. (1999). Nouns and verbs in the intact brain: evidence from event-related potentials and high-frequency cortical responses. *Cerebral Cortex*, 9(5), 497.
- Pulvermüller, F., Shtyrov, Y., & Ilmoniemi, R. (2005). Brain signatures of meaning access in action word recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(6), 884–892.
- Péran, P., Cardebat, D., Cherubini, A., Piras, F., Luccichenti, G., Peppe, A., et al. (2009). Object naming and action-verb generation in Parkinson's disease: a fMRI study. *Cortex*, 45(8), 960–971.
- Rende, B., Ramsberger, G., & Miyake, A. (2002). Commonalities and differences in the working memory components underlying letter and category fluency tasks: a dual-task investigation. *Neuropsychology*, 16(3), 309–321.
- Rodríguez-Ferreiro, J., Cueto, F., Herrera, E., Menéndez, M., & Ribacoba, R. (2010). Cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia. *Movement Disorders*, 25(13), 2136–2141.
- Rodríguez-Ferreiro, J., Menéndez, M., Ribacoba, R., & Cueto, F. (2009). Action naming is impaired in Parkinson disease patients. *Neuropsychologia*, 47(14), 3271–3274.
- Roesch-Ely, D., Weiland, S., Scheffel, H., Schwaninger, M., Hundemer, H. P., Kolter, T., et al. (2006). Dopaminergic modulation of semantic priming in healthy volunteers. *Biological Psychiatry*, 60(6), 604–611.
- Sebastián-Gallés, N., Martí, M., Carreiras, M., & Cueto, F. (2000). *LEXESP: Una base de datos informatizada del español*. Barcelona: Universitat de Barcelona.
- Sollinger, A. B., Goldstein, F. C., Lah, J. J., Levey, A. I., & Factor, S. A. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16(3), 177–180.
- Suhr, J. A., & Jones, R. D. (1998). Letter and semantic fluency in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's dementias. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13(5), 447–454.
- Tröster, A. I., Fields, J. A., Testa, J. A., Paul, R. H., Blanco, C. R., Hames, K. A., et al. (1998). Cortical and subcortical influences on clustering and switching in the performance of verbal fluency tasks. *Neuropsychologia*, 36(4), 295–304.
- Vigliocco, G., Vinson, D. P., Druks, J., Barber, H., & Cappa, S. F. (2011). Nouns and verbs in the brain: a review of behavioural, electrophysiological, neuropsychological and imaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 407–426.

Discusión

El objetivo de esta Tesis era conocer el perfil cognitivo de pacientes con EP de pocos años de evolución, así como la presencia de alteraciones relacionadas con las estructuras que se deterioran de forma temprana en el transcurso de la EP implicadas en el reconocimiento de expresiones faciales. Pero fundamentalmente estudiar el trastorno lingüístico y el papel de la dopamina en el procesamiento del lenguaje en la EP sin demencia.

En cuanto al perfil neuropsicológico, en un primer trabajo, encontramos que una muestra de pacientes con EP sin demencia presentaba dificultades en tareas que evaluaban funciones ejecutivas, atención, orientación temporal, memoria inmediata, fluidez semántica, denominación de personajes famosos y denominación de acciones. Estos resultados, coinciden con los datos encontrados en estudios anteriores (Muslimovic et al., 2005; Williams-Gray et al., 2007) y ponen de manifiesto que aunque las funciones ejecutivas, la atención y las tareas de memoria son las más sensibles para detectar DC en la EP, no hay que perder de vista las tareas semánticas como la fluidez verbal o la denominación de acciones, que también parecen buenos indicadores de DCL en estos pacientes.

Dados los resultados de este primer trabajo, el objetivo del segundo experimento era profundizar más en las tareas que mostraban déficits así como en el conocimiento de las dificultades relacionadas con el funcionamiento de estructuras que se suelen deteriorar antes de la aparición de la sintomatología motora (Braak et al., 2003). Para ello, un nuevo grupo de EP sin demencia con pocos años de evolución de la enfermedad fue evaluado con una amplia batería neuropsicológica. En este caso, encontramos diferencias significativas en la fluidez semántica, la fluidez de acciones, la denominación de acciones, la denominación de personajes famosos, la atención y el reconocimiento de

expresiones faciales. Los análisis de regresión mostraron que cuando se controlaban todas las características demográficas y cognitivas de los pacientes, era la tarea de reconocimiento de expresiones la que mejor diferenciaba entre el grupo de EP y el grupo control. Además encontramos que la distribución de este déficit era similar tanto para los pacientes considerados con DCL como para los pacientes con funciones cognitivas normales. Lo que sugiere que estructuras subcorticales como la amígdala ya se encuentran alteradas y pueden estar afectando al rendimiento en esta tarea (Ibarretxe-Bilbao et al., 2009) y no el deterioro cognitivo más relacionado con la disfunción de zonas frontales (Owen, 2004).

En ambos trabajos encontramos que los pacientes tenían un rendimiento significativamente peor que los controles en la tarea de denominación de acciones, dato que concuerda con estudios previos (Bertella et al., 2002; Cotelli et al., 2007), por lo tanto se decidió profundizar en el estudio de este déficit. Así, utilizando la misma tarea de denominación de dibujos, estos fueron categorizados en función de su contenido motor. Un primer grupo de pacientes con EP sin demencia realizó la tarea y observamos que tenían más errores a la hora de denominar dibujos que tienen un alto contenido motor en comparación con aquellos de bajo contenido motor, mientras que los controles tenían un rendimiento similar en ambas categorías. Este dato sugiere que el déficit específico para los verbos tiene un importante componente semántico. Dadas las nuevas teorías denominadas “embodiment” estos resultados apoyan la teoría de que las áreas motoras encargadas de planificar y ejecutar los movimientos, también juegan un papel importante en el procesamiento de los verbos relacionados con esos movimientos (Aziz-Zadeh & Damasio, 2008; Hauk et al., 2004) .

El siguiente paso fue evaluar a un grupo de pacientes con esta misma tarea, pero en este caso, mientras estaban en on y off medicación dopaminérgica. La idea era que cuando los pacientes con EP están sin los efectos de la medicación, su trastorno motor es más severo y las dificultades para denominar acciones con un alto contenido motor serán más importantes. En este caso, tuvimos en cuenta no solo las respuestas correctas, sino los TR. Encontramos que mientras que en los pacientes on medicación, los TR eran similares para ambos tipos de dibujos, en los EP off, los TR eran significativamente más lentos para los dibujos con un alto contenido motor. Estos resultados muestran que cuando las áreas motoras están más alteradas, los problemas para procesar verbos con mayor contenido motor aumentan, apoyando de nuevo, la hipótesis de la implicación de las áreas motoras en el procesamiento de los verbos.

En la evaluación de la segunda muestra de pacientes con EP (paper II), encontramos además un déficit significativo en la fluidez verbal de acciones por lo que se consideró importante profundizar en este fenómeno. El mismo grupo de pacientes con EP on/off realizó una tarea de fluidez fonológica, semántica y de acciones. Para los análisis se tuvieron en cuenta tanto el número total de palabras generadas como su frecuencia léxica. Los resultados obtenidos mostraron que los pacientes off medicación generaban significativamente menos palabras en las tareas que dependen más de las zonas frontales (fluidez fonológica y de acciones). Y lo interesante fue que en el caso de la fluidez de acciones, los pacientes off medicación generaron verbos significativamente más frecuentes que los que decían estando en on o que los generados por el grupo control. En este caso, la dopamina parece estar alterando en parte el funcionamiento de las zonas frontales, pues es en estas tareas (fonológica y acciones) donde los pacientes con EP tienen más dificultades cuando están sin medicación. Además, la dopamina

parece jugar un papel importante en la activación del sistema semántico únicamente para los verbos como encontraron Boulenger et al., (2008) con una tarea de decisión léxica, pues parece que los pacientes con EP sólo son capaces de recuperar aquellos verbos de frecuencia más alta, mientras que este efecto no ocurre en el resto de categorías.

En definitiva, los resultados encontrados en esta tesis muestran que las personas con EP tienen déficits cognitivos en ausencia de demencia que tienen que ver no sólo con la disfunción ejecutiva, sino con alteraciones semánticas. Estos datos apoyan los resultados de investigaciones anteriores (Muslimovic et al., 2005) sugiriendo además que los déficits en la fluidez semántica encontrados en el primer trabajo, pueden estar indicando el paso de esos pacientes de DCL a demencia como sugieren algunos estudios longitudinales (Williams-Gray et al., 2009).

Además de los déficits cognitivos, encontramos problemas relacionados con el reconocimiento de expresiones faciales, independientes de la presencia de DCL. Ningún investigador pone ya en duda, que antes de la aparición de los síntomas motores clásicos de la EP, la enfermedad lleva mucho tiempo desarrollándose y algunas estructuras subcorticales ya están deterioradas (Braak et al., 2003). Por lo tanto, es posible objetivar déficits que requieren el funcionamiento de estas estructuras como la amígdala.

En cuanto a los trastornos lingüísticos, numerosas investigaciones han demostrado que los pacientes con EP presentan alteraciones relacionadas con el lenguaje, desde los niveles más complejos como la pragmática (Hall et al., 2011; Holtgraves & McNamara, 2009; McNamara & Durso, 2003) o la comprensión de oraciones (Colman et al., 2011; Grossman et al., 1999) hasta el procesamiento léxico-semántico (Angwin et al.,

2009; Piatt et al., 1999; Rodríguez-Ferreiro et al., 2009). Los resultados encontrados en este trabajo ponen de manifiesto que en el transcurso de la EP, los pacientes muestran dificultades en el procesamiento de los verbos. Además, estos déficits parecen tener un origen semántico, pues las dificultades aumentan cuando el contenido motor de los verbos es más elevado. Nuestros datos parecen apoyar las teorías que sugieren que las zonas encargadas de planificar y ejecutar los movimientos, se encargan también del procesamiento semántico de las palabras de acción. En el trabajo realizado con la tarea de denominación de dibujos en pacientes con EP on/off, encontramos que cuando los pacientes se encontraban sin los efectos de la medicación dopaminérgica, los tiempos de reacción eran más largos que en los dibujos con baja connotación motora. Además cuando se restablecía la medicación, y el trastorno motor se aliviaba, estas diferencias desaparecía. Un resultado similar, pero con ECP-NST es el que han encontrado recientemente Silveri et al., (2012). Utilizaron una tarea de denominación de dibujos y acciones y encontraron que después de la ECT-NST, la tarea que más mejoraba era la de acciones. Estos resultados, junto con los que presentamos aquí sugieren que es la restauración de las vías cortico-estriatales y consecuentemente las áreas motoras, ya sea a través de la dopamina o de la ECT-NST, las que soportan el procesamiento de las palabras de acción, facilitando el acceso al léxico de esta categoría específica.

El papel de la dopamina en el procesamiento léxico-semántico también ha sido estudiado previamente mediante estudios de decisión léxica. Los resultados muestran que ante la falta de dopamina, el sistema semántico se activa más lentamente (Angwin et al., 2009). Sin embargo, no hay estudios realizados con pacientes on/off medicación en el que se utilicen tareas de fluidez verbal incluyendo acciones. Nuestros resultados ponen de manifiesto que la falta de dopamina entorpece la recuperación de palabras

con clave fonológica y de acciones, probablemente porque los circuitos frontales no están funcionando correctamente (Owen et al., 2004). Estudios anteriores han demostrado que la fluidez fonológica depende principalmente de la corteza frontal y prefrontal (Pereira et al., 2009), por lo tanto, los pacientes con EP sin medicación tienen más problemas para recuperar palabras que empiecen por una determinada letra. En el caso de la fluidez de acciones, ya hemos planteado que el procesamiento de los verbos está mediado, al menos en parte, por las zonas motoras y premotoras, situadas también a nivel prefrontal (Cappelletti et al., 2008). Lo interesante de nuestros resultados es que ante la falta de medicación en nuestros pacientes, éstos generaban verbos de frecuencia léxica más alta. Esto sugiere que a la hora de realizar la búsqueda y recuperación espontánea de los verbos, la falta de dopamina está impidiendo el acceso a verbos de frecuencia más baja. En el sistema semántico, las palabras de frecuencia más alta son las que se encuentran más accesibles a la hora de recuperarlas y a través de las conexiones entre unas palabras y otras, es posible acceder sin dificultad a aquellos conceptos más alejados. Sin embargo, la dopamina entorpece esta activación automática impidiendo la difusión de la activación del sistema semántico hacia conceptos de más difícil acceso.

A pesar de que nuestros datos concuerdan con la hipótesis motora del procesamiento de los verbos, es necesario seguir investigando si este efecto se produce en el procesamiento lingüístico a todos los niveles. También sería interesante profundizar en el conocimiento acerca del papel específico de la dopamina en el procesamiento de los verbos, es decir, si los problemas aparecen por un efecto directo de la dopamina o si se debe al trastorno motor secundario al déficit de este neurotransmisor.

Conclusiones

The main conclusions of this Thesis can be summarized as follow:

- PD patients present some degree of cognitive impairment in absence of pure dementia mainly characterized by dysexecutive syndrome as well as a semantic deficit.
- Emotion recognition impairment is similar in PD patients with cognitive impairment and normal cognitive abilities.
- PD patients have a selective deficit naming action pictures. This deficit may have a semantic origin involving motor and premotor brain areas.
- Dopamine seems to play an important role in the performance of PD patients naming actions and generating words in a verbal fluency task.
- PD patients have longer reaction times naming action pictures with a high degree of motor content while dopamine withdrawal compared with the performance when dopamine is restored.
- In verbal fluency task, dopamine is affecting the retrieval of words mainly depending to frontal functioning (phonological and action fluency). In addition, dopamine depletion is related in verb searching, thus PD patients only have access to verbs with high lexical-frequency.

Referencias

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J., Lolk, A., Nielsen, H., & Kragh-Sørensen, P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease A community-based, prospective study. *Neurology*, 56(6), 730-736.
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., & Lolk, A. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, 60(3), 387.
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Perry, R., Wentzel-Larsen, T., Lolk, A., & Kragh-Sørensen, P. (2004). The Rate of Cognitive Decline in Parkinson Disease. *Archives of Neurology*, 61(12), 1906-1911. doi: 10.1001/archneur.61.12.1906
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., . . . Allcock, L. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease A multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12), 1062-1069.
- Aarsland, D., Bronnick, K., Alves, G., Tysnes, O. B., Pedersen, K. F., Ehrt, U., & Larsen, J. P. (2009). The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(8), 928-930. doi: 10.1136/jnnp.2008.166959
- Aarsland, D., Brønneck, K., & Fladby, T. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Current neurology and neuroscience reports*, 11(4), 371-378.
- Aarsland D, Kvalov J., Andersen K, Larsen JP, Tang MX, Lolk A, et al. (2007). The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *Journal of Neurology*, 254(1), 38-45.
- Aarsland, D., & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 289(1-2), 18-22.
- Aarsland, D., Zuccai, J., & Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 20(10), 1255-1263.

- Abbott, R., Petrovitch, H., White, L., Masaki, K., Tanner, C., Curb, J., . . . Ross, G. (2001). Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*, 57(3), 456-462.
- Abbott, R., Ross, G., White, L., Tanner, C., Masaki, K., Nelson, J., . . . Petrovitch, H. (2005). Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology*, 65(9), 1442-1446.
- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(2), 169-177.
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences*, 12(10), 366-375.
- Angwin, A. J., Arnott, W. L., Copland, D. A., Haire, M. P. L., Murdoch, B. E., Silburn, P. A., & Chenery, H. J. (2009). Semantic activation in Parkinson's disease patients on and off levodopa. *Cortex*, 45(8), 950-959.
- Angwin, A. J., Chenery, H. J., Copland, D. A., Arnott, W. L., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2004). Dopamine and semantic activation: An investigation of masked direct and indirect priming (Vol. 10, pp. 15-25): Cambridge Journals Online.
- Angwin, A. J., Chenery, H. J., Copland, D. A., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2003). Summation of semantic priming effects in Parkinson's Disease and healthy individuals. *Brain and Language*, 87(1), 96-97.
- Angwin, A. J., Chenery, H. J., Copland, D. A., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2007). The speed of lexical activation is altered in Parkinson's disease (Vol. 29, pp. 73 - 85): Psychology Press.
- Ansari KA, & A., J. (1975). Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *Journal of Chronic Disorders*, 28(9), 493-497.

- Ariatti, A., Benuzzi, F., & Nichelli, P. (2008). Recognition of emotions from visual and prosodic cues in Parkinson's disease. *Neurological Sciences, 29*(4), 219-227.
- Arnott, W. L., Chenery, H. J., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2001). Semantic Priming in Parkinson's Disease: Evidence for Delayed Spreading Activation. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology, 23*(4), 502.
- Arnott, W. L., Copland, D. A., Chenery, H. J., Murdoch, B. E., Silburn, P. A., & Angwin, A. J. (2011). The Influence of Dopamine on Automatic and Controlled Semantic Activation in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, doi:10.4061/2011/157072
- Aybek, S., Lazeyras, F., Gronchi-Perrin, A., Burkhard, P. R., Villemure, J.-G., & Vingerhoets, F. J. G. (2009). Hippocampal atrophy predicts conversion to dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders, 15*(7), 521-524.
- Aziz-Zadeh, L., & Damasio, A. (2008). Embodied semantics for actions: Findings from functional brain imaging. *Journal of Physiology-Paris, 102*(1), 35-39.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working memory. *The psychology of learning and motivation, 8*, 47-89.
- Baldo, J. V., Schwartz, S., Wilkins, D., & Dronkers, N. F. (2006). Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *Journal of the International Neuropsychological Society, 12*(06), 896-900.
- Baldo, J. V., Shimamura, A. P., Delis, D. C., Kramer, J., & Kaplan, E. (2001). Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *Journal of the International Neuropsychological Society, 7*(05), 586-596.
- Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., Marconi, R., Morgante, L., Avarello, T. P., . . . Ceravolo, R. (2009). The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor

- symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(11), 1641-1649.
- Bekris, L. M., Mata, I. F., & Zabetian, C. P. (2010). The genetics of Parkinson disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23(4), 228-242.
- Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Rodríguez, J., Molina, J. A., Gabriel, R., & Morales, J. M. (2003). Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Movement disorders*, 18(3), 267-274.
- Berg, E., Björnram, C., Hartelius, L., Laakso, K., & Johnels, B. (2003). High-level language difficulties in Parkinson's disease. *Clinical linguistics & phonetics*, 17(1), 63-80.
- Bertella, L., Albani, G., Greco, E., Priano, L., Mauro, A., Marchi, S., . . . Semenza, C. (2002). Noun verb dissociation in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 48(2-3), 277-280.
- Bohnen, N. I., & Albin, R. L. (2010). The cholinergic system and Parkinson disease. *Behavioural Brain Research*, In Press.
- Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Ivanco, L. S., Lopresti, B., Koeppe, R. A., Davis, J. G., . . . DeKosky, S. T. (2003). Cortical Cholinergic Function Is More Severely Affected in Parkinsonian Dementia Than in Alzheimer Disease: An In Vivo Positron Emission Tomographic Study. *Archives of Neurology*, 60(12), 1745-1748. doi: 10.1001/archneur.60.12.1745
- Bottini, G., Corcoran, R., Sterzi, R., Paulesu, E., Schenone, P., Scarpa, P., . . . Frith, D. (1994). The role of the right hemisphere in the interpretation of figurative aspects of language A positron emission tomography activation study. *Brain*, 117(6), 1241-1253.

- Boulenger, V., Mechtouff, L., Thobois, S., Broussolle, E., Jeannerod, M., & Nazir, T. A. (2008). Word processing in Parkinson's disease is impaired for action verbs but not for concrete nouns. *Neuropsychologia*, 46(2), 743-756.
- Braak, H., Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R., Jansen Steur, E., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 24(2), 197-211.
- Braak, H., Tredici, K. D., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197-211.
- Bradley VA, W. J., Dick DJ. (1989). Visuospatial working memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 52, 1228-1235.
- Britton, T. C., & Chaudhuri, K. R. (2009). REM sleep behavior disorder and the risk of developing Parkinson disease or dementia. *Neurology*, 72(15), 1294-1295. doi: 10.1212/01.wnl.0000343502.98134.01
- Buccino, G., Riggio, L., Melli, G., Binkofski, F., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (2005). Listening to action-related sentences modulates the activity of the motor system: A combined TMS and behavioral study. *Cognitive Brain Research*, 24(3), 355-363.
- Calderon, J., Perry, R. J., Erzinclioglu, S. W., Berrios, G. E., Denning, T. R., & Hodges, J. R. (2001). Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70(2), 157-164. doi: 10.1136/jnnp.70.2.157.
- Cappelletti, M., Fregni, F., Shapiro, K., Pascual-Leone, A., & Caramazza, A. (2008). Processing nouns and verbs in the left frontal cortex: a transcranial magnetic stimulation study. *Journal of cognitive neuroscience*, 20(4), 707-720

- Caplan, D., & Waters, G. S. (1999). Verbal working memory and sentence comprehension. *Behavioral and brain Sciences*, 22(1), 77-94.
- Carlsson, A. (1959). The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacological Reviews*, 11(2), 490-493.
- Charcot, J. (1861). et Vulpian. *De la paralysie agitante. Gazette Hebdomadaire de Medecine et de Chirurgie*, 1862(8), 765-767.
- Charcot, J. M., & Bourneville, D. M. (1873). *Leçons sur les maladies du système nerveux, faites à la Salpêtrière*: A. Delahaye.
- Chaudhuri, K. R., Healy, D., & Schapira, A. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Diagnosis and management. Lancet Neurol*, 5, 235-245.
- Chaudhuri, K. R., Martinez-Martin, P., Schapira, A. H. V., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., . . . MacPhee, G. (2006). International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Movement Disorders*, 21(7), 916-923.
- Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., & Van der Linden, M. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*, 139(1), 209-221. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.05.035
- Colman, K. S. F., Koerts, J., Stowe, L. A., Leenders, K. L., & Bastiaanse, R. (2011). Sentence comprehension and its association with executive functions in patients with Parkinson's disease. *Parkinson's disease*, 2011.
- Colman, K. S. F., Koerts, J., van Beilen, M., Leenders, K. L., Post, W. J., & Bastiaanse, R. (2009). The impact of executive functions on verb production in patients with Parkinson's disease. *Cortex*, 45(8), 930-942.
- Cooper, J., Sagar, H., Doherty, S., Jordan, N., Tidswell, P., & Sullivan, E. (1992). different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor

- function in parkinson's disease a follow-up study of untreated patients. *Brain*, 115(6), 1701-1725.
- Cormack, F., Aarsland, D., Ballard, C., & Tové, M. (2004). Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *Geriatric Psychiatry*, 19(4), 371-377.
- Cotelli, M., Borroni, B., Manenti, R., Zanetti, M., Arévalo, A., Cappa, S. F., & Padovani, A. (2007). Action and object naming in Parkinson's disease without dementia. *European Journal of Neurology*, 14(6), 632-637.
- Cronin-Golomb, A., & Braun, A. E. (1997). Visuospatial dysfunction and problem solving in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 11(1), 44.
- de Vega, M., Moreno, V., & Castillo, D. (2011). The comprehension of action-related sentences may cause interference rather than facilitation on matching actions. *Psychological Research*, 1-11.
- de Vega, M., & Urrutia, M. (2011). Counterfactual sentences activate embodied meaning: An action–sentence compatibility effect study. *Journal of Cognitive Psychology*, 23(8), 962-973.
- Dickson, D. W., Fujishiro, H., DelleDonne, A., Menke, J., Ahmed, Z., Klos, K. J., . . . Parisi, J. E. (2008). Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. *Acta neuropathologica*, 115(4), 437-444.
- Doder, M., Rabiner, E., Turjanski, N., Lees, A., & Brooks, D. (2003). Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction An 11C-WAY 100635 PET study. *Neurology*, 60(4), 601-605.
- Doty, R. L. (2007). Olfaction in Parkinson's Disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 13, 225-228.

- Dujardin, K., Degreef, J. F., Rogelet, P., Defebvre, L., & Destee, A. (1999). Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 246(9), 783-788.
- Elgh, E., Domellöf, M., Linder, J., Edström, M., Stenlund, H., & Forsgren, L. (2009). Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *European Journal of Neurology*, 16(12), 1278-1284.
- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 2(4), 229-237.
- Fahn S, M. C., Calne D, Holstein N. (1987). *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (Vol. 2). Plurham Park, N.J: Macmillian Healthcare Information.
- Fernandino, L., Conant, L. L., Binder, J. R., Blindauer, K., Hiner, B., Spangler, K., & Desai, R. H. (2012). Parkinson's disease disrupts both automatic and controlled processing of action verbs. *Brain and Language*
- Foltynie T, B. C., Robbins TW, Barker RA. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127, 550-560.
- Fukunishi, I., Hosokawa, K., & Ozaki, S. (1991). Depression antedating the onset of Parkinson's disease. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 45(1), 7-11.
- Gagnon, J. F., Bédard, M. A., Fantini, M., Petit, D., Panisset, M., Rompre, S., . . . Montplaisir, J. (2002). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*, 59(4), 585-589.
- Geula, C., & Mesulam, M. M. (1996). Systematic regional variations in the loss of cortical cholinergic fibers in Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, 6(2), 165-177.

- Geyer, H. L., & Grossman, M. (1994). Investigating the basis for the sentence comprehension deficit in Parkinson's disease. *Journal of Neurolinguistics*, 8(3), 191-205. doi: 10.1016/0911-6044(94)90026-4
- Grossman, M. (1999). Sentence Processing in Parkinson's Disease. *Brain and Cognition*, 40(2), 387-413. doi: 10.1006/brcg.1999.1087
- Grossman, M., Carvell, S., Gollomp, S., Stern, M. B., Reivich, M., Morrison, D., . . . Hurtig, H. I. (1993). Cognitive and physiological substrates of impaired sentence processing in Parkinson's disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5(4), 480-498.
- Grossman, M., Carvell, S., Stern, M. B., Gollomp, S., & Hurtig, H. I. (1992). Sentence comprehension in Parkinson's disease: The role of attention and memory. *Brain and Language*, 42(4), 347-384. doi: 10.1016/0093-934x(92)90074-o
- Grossman, M., Cooke, A., DeVita, C., Lee, C., Alsop, D., Detre, J., . . . Hurtig, H. (2003). Grammatical and resource components of sentence processing in Parkinson's disease. *Neurology*, 60(5), 775-781.
- Grossman, M., Glosser, G., Kalmanson, J., Morris, J., Stern, M. B., & Hurtig, H. I. (2001). Dopamine supports sentence comprehension in Parkinson's Disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 184(2), 123-130. doi: 10.1016/s0022-510x(00)00491-3
- Grossman, M., Lee, C., Morris, J., Stern, M. B., & Hurtig, H. I. (2002). Assessing Resource Demands during Sentence Processing in Parkinson's Disease. *Brain and Language*, 80(3), 603-616. doi: 10.1006/brln.2001.2630
- Grossman, M., Zurif, E., Lee, C., Prather, P., Kalmanson, J., Stern, M. B., & Hurtig, H. I. (2002). Information processing speed and sentence comprehension in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 16(2), 174-181.

- Hall, D., Ouyang, B., Lonquist, E., & Newcombe, J. (2011). Pragmatic Communication is Impaired in Parkinson Disease. *International Journal of Neuroscience*, 121(5), 254-256.
- Hauk, O., Johnsrude, I., & Pulvermüller, F. (2004). Somatotopic Representation of Action Words in Human Motor and Premotor Cortex. *Neuron*, 41(2), 301-307.
- Hawkes, C. H. (2008). The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Movement Disorders*, 23(13), 1799-1807.
- Hawkes, C. H., Del Tredici, K., & Braak, H. (2010). A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 16(2), 79-84.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 10(04), 608-622. doi: doi:10.1017/S1355617704104141
- Holtgraves, T., & McNamara, P. (2009). Pragmatic comprehension deficit in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(4), 388-397. doi: 10.1080/13803390903130729
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A., Duda, J., Xie, S., Stern, M., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 73(21), 1738-1745.
- Hughes, A. J., Ben-Shlomo, Y., Daniel, S. E., & Lees, A. J. (1992). What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease A clinicopathologic study. *Neurology*, 42(6), 1142-1142.
- Hughes TA, R., Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH. (2000). A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 54(8), 1596-1602.

- Ibáñez, A., Cardona, J. F., Dos Santos, Y. V., Blenkmann, A., Aravena, P., Roca, M., . . .
- Gómez-Arévalo, G. (2012). Motor-language coupling: direct evidence from early Parkinson's disease and intracranial cortical recordings. *Cortex*.
- Ibarretxe-Bilbao, N., Junque, C., Tolosa, E., Marti, M. J., Valldeoriola, F., Bargallo, N., & Zarei, M. (2009). Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 30(6), 1162-1171. doi: EJM6892 [pii] 10.1111/j.1460-9568.2009.06892.x
- Jae Woo Kim; Sang Myung Cheon, M. M. J. P., MD; Seong Yeon Kim, MD; Hee Young Jo, MD. (2009). Cognitive Impairment in Parkinson's Disease without Dementia: Subtypes and Influences of Age. *Journal of Clinical Neurology*, 5(3), 133-138.
- Jaime, K., & Javier, P. (2009). Cognitive impairment in Parkinson's disease: Tools for diagnosis and assessment. *Movement Disorders*, 24(8), 1103-1110.
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in parkinson's disease: Progression to dementia. *Movement Disorders*, 21(9), 1343-1349.
- Jellinger, K., & Levy, G. (2003). The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology*, 61(3), 424-.
- Kischka, U., Kammer, T. H., Maier, S., Weisbrod, M., Thimm, M., & Spitzer, M. (1996). Dopaminergic modulation of semantic network activation. *Neuropsychologia*, 34(11), 1107-1113.
- Kulisevsky, J., Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., García-Sánchez, C., & Gironell, A. (2008). Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Movement Disorders*, 23(13), 1889-1896.

- Laakso MP, P. K., Riekkinen P, Lehtovirta M, Helkala EL, Hallikainen M, Hanninen T, Vainio P, Soininen H. (1996). Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. *Neurology*, 46(3), 678-681.
- Leenders, K., Palmer, A., Quinn, N., Clark, J., Firnau, G., Garnett, E., . . . Marsden, C. (1986). Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 49(8), 853-860.
- Levy, G., Tang, M. X., Louis, E. D., Cote, L. J., Alfaró, B., Mejia, H., . . . Marder, K. (2002). The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology*, 59(11), 1708-1713.
- Lewis, S. J. G., Cools, R., Robbins, T. W., Dove, A., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003). Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(6), 645-654.
- Lewy, F., & Lewandowsky, M. (1912). Handbuch der Neurologie. *Handbuch Der Neurologie*, 3.
- Lieberman, P., Friedman, J., & Feldman, L. S. (1990). Syntax comprehension deficits in Parkinson's disease. *Journal of Nervous and Mental Disease*.
- Lieberman, P., Kako, E., Friedman, J., Tajchman, G., Feldman, L. S., & Jiminez, E. B. (1992). Speech production, syntax comprehension, and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Brain and Language*, 43(2), 169-189.
- Lima, C., Meireles, L., Fonseca, R., Castro, S., & Garrett, C. (2008). The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive functioning. *Journal of Neurology*, 255(11), 1756-1761.

- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., . . . Weintraub, D. (2011). MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Movement disorders*, 26(10), 1814-1824.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., . . . Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349-356. doi: 10.1002/mds.24893
- M C de Rijk, C. T., M M B Breteler, J F Dartigues, L Amaducci, S Lopez-Pousa,, & J M Manubens-Bertran, A. A., W A Rocca. (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON collaborative study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 62, 10-15.
- Madras, B. K., Gracz, L. M., Fahey, M. A., Elmaleh, D., Meltzer, P. C., Liang, A. Y., . . . Fischman, A. J. (1998). Altopane, a SPECT or PET imaging probe for dopamine neurons: III. Human dopamine transporter in postmortem normal and Parkinson's diseased brain. *Synapse*, 29(2), 116-127
- Martignoni, E., Pacchetti, C., Godi, L., Miceli, G., & Nappi, G. (1995). Autonomic disorders in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission-Supplements only*(45), 11-20.
- Marí-Beffa, P., Hayes, A. E., Machado, L., & Hindle, J. V. (2005). Lack of inhibition in Parkinson's disease: evidence from a lexical decision task. *Neuropsychologia*, 43(4), 638-646.
- Mashal, N., Faust, M., & Hendler, T. (2005). The role of the right hemisphere in processing nonsalient metaphorical meanings: Application of Principal Components Analysis to fMRI data. *Neuropsychologia*, 43(14), 2084-2100.

- Mata, I. F., Taylor, J. P., Kachergus, J., Hulihan, M., Huerta, C., Lahoz, C., . . . Alvarez, V. (2005). LRRK2 R1441G in Spanish patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 382(3), 309-311. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2005.03.033>
- Matthew, M., Roseanne DeFronzo, D., Humberto, M., & Karina, B. (2010). Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(S1), S117-S122.
- McNamara, P., & Durso, R. (2003). Pragmatic communication skills in patients with Parkinson's disease. *Brain and Language*, 84(3), 414-423. doi: 10.1016/s0093-934x(02)00558-8
- Meshulam, R. I., Moberg, P. J., Mahr, R. N., & Doty, R. L. (1998). Olfaction in Neurodegenerative Disease: A Meta-analysis of Olfactory Functioning in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Archives of Neurology*, 55(1), 84-90. doi: 10.1001/archneur.55.1.84
- Monetta, L., Grindrod, C. M., & Pell, M. D. (2008). Effects of working memory capacity on inference generation during story comprehension in adults with Parkinson's disease. *Journal of Neurolinguistics*, 21(5), 400-417.
- Monetta, L., & Pell, M. D. (2007). Effects of verbal working memory deficits on metaphor comprehension in patients with Parkinson's disease. *Brain and Language*, 101(1), 80-89.
- Morris, J. S., Friston, K. J., Buchel, C., Frith, C. D., Young, A. W., Calder, A. J., & Dolan, R. J. (1998). A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain*, 121(1), 47-57. doi: 10.1093/brain/121.1.47
- Murray, L. L., & Stout, J. C. (1999). Discourse comprehension in Huntington's and Parkinson's diseases. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 8(2), 137.

- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239-1245.
doi: 10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95
- Müller, A., Müngersdorf, M., Reichmann, H., Strehle, G., & Hummel, T. (2002). Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *Journal of Clinical Neuroscience*, 9(5), 521-524.
- Natsopoulos, D., Katsarou, Z., Bostantzopoulou, S., & Grouios, G. (1991). Strategies in comprehension of relative clauses by parkinsonian patients. *Cortex: A Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior; Cortex: A Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*.
- Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Ten Have, T., Colcher, A., Horn, S. S., . . . Stern, M. B. (2009). Montreal Cognitive Assessment Performance in Patients with Parkinson's Disease with "Normal" Global Cognition According to Mini-Mental State Examination Score. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(2), 304-308.
- Noe, E., Marder, K., Bell, K., Jacobs, D., Manly, J., & Stern, Y. (2004). Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorders*, 19(1), 60-67.
- Nutt, J. G. (1990). Levodopa-induced dyskinesia Review, observations, and speculations. *Neurology*, 40(2), 340-340.
- Oliveri, M., Finocchiaro, C., Shapiro, K., Gangitano, M., Caramazza, A., & Pascual-Leone, A. (2004). All talk and no action: a transcranial magnetic stimulation study of motor cortex activation during action word production. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(3), 374-381.

- Owen, A. M. (2004). Cognitive Dysfunction in Parkinson's Disease: The Role of Frontostriatal Circuitry (Vol. 10, pp. 525-537)
- Owen, A. M. (2000). The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: the contribution of functional neuroimaging. *Experimental Brain Research*, 133(1), 33-43.
- Paisán-Ruíz, C., Jain, S., Evans, E. W., Gilks, W. P., Simón, J., van der Brug, M., . . . Khan, N. (2004). Cloning of the Gene Containing Mutations that Cause PARK8-Linked Parkinson's Disease. *Neuron*, 44(4), 595-600.
- Parker, F., Tzourio, N., Blond, S., Petit, H., & Mazoyer, B. (1992). Evidence for a common network of brain structures involved in parkinsonian tremor and voluntary repetitive movement. *Brain research*, 584(1), 11-17.
- Parkinson, J. (1817). An Essay on the Shaking Palsy.
- Pereira, J. B., Junqué, C., Bartrés-Faz, D., Martí, M. J., Sala-Llonch, R., Compta, Y., . . . Tolosa, E. (in press) Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease. *Brain Stimulation*(0). doi: 10.1016/j.brs.2012.01.006
- Pereira, J. B., Junqué, C., Martí, M. J., Ramirez-Ruiz, B., Bartrés-Faz, D., & Tolosa, E. (2009). Structural brain correlates of verbal fluency in Parkinson's disease. *NeuroReport*, 20(8), 741.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194.
- Pezzella, F. R., Colosimo, C., Vanacore, N., Di Rezze, S., Chianese, M., Fabbrini, G., & Meco, G. (2005). Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 20(1), 77-81.

- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., Koller, W. C., & Tröster, A. I. (1999). Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21(4), 435-443.
- Playford, E., Jenkins, I., Passingham, R., Nutt, J., Frackowiak, R., & Brooks, D. (1992). Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Annals of neurology*, 32(2), 151-161.
- Pulvermüllerr, F., Shtyrov, Y., & Ilmoniemi, R. (2005). Brain Signatures of Meaning Access in Action Word Recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(6), 884-892.
doi: doi:10.1162/0898929054021111
- Péran, P., Cardebat, D., Cherubini, A., Piras, F., Luccichenti, G., Peppe, A., . . . Sabatini, U. (2009). Object naming and action-verb generation in Parkinson's disease: A fMRI study. *Cortex*, 45(8), 960-971.
- Ramírez–Ruiz, B., Martí, M., Tolosa, E., Bartrés–Faz, D., Summerfield, C., Salgado–Pineda, P., . . . Junqué, C. (2005). Longitudinal evaluation of cerebral morphological changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of Neurology*, 252(11), 1345-1352.
- Ribacoba, R., Herrera, E., González, S., Suárez, E., Menéndez-González, M. (2011). Parkinson's Disease patients affected with pathological gambling show high interference in the stroop task. *Poster presentado en el 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders*.
- Rodriguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., & Obeso, J. A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet Neurology*, 8(12), 1128-1139.
- Rodríguez-Ferreiro, J., Menéndez, M., Ribacoba, R., & Cuetos, F. (2009). Action naming is impaired in Parkinson disease patients. *Neuropsychologia*, 47(14), 3271-3274.

- Rodríguez-Ferreiro, J., Gennari, S. P., Davies, R., & Cuetos, F. (2011). Neural correlates of abstract verb processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(1), 106-118. doi: 10.1162/jocn.2010.21414
- Roesch-Ely, D., Weiland, S., Scheffel, H., Schwaninger, M., Hundemer, H. P., Kolter, T., & Weisbrod, M. (2006). Dopaminergic modulation of semantic priming in healthy volunteers. *Biological psychiatry*, 60(6), 604-611.
- Petersen, RC., Smith, G., Waring, S., Ivnik, RP., Tangalos, E & Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment. Clinical Characterization and Outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308.
- Ross, G. W., Petrovitch, H., Abbott, R. D., Tanner, C. M., Popper, J., Masaki, K., . . . White, L. R. (2007). Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 63(2), 167-173.
- SAK, W. (1925). Disorders of motility and tone. *Lancet*, 206, 1-10, 53-62, 169-178.
- Schneider, F., Althaus, A., Backes, V., & Dodel, R. (2008). Psychiatric symptoms in Parkinson's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258(0), 55-59.
- Schuurman, A., Van Den Akker, M., Ensink, K., Metsemakers, J., Knottnerus, J., Leentjens, A., & Buntinx, F. (2002). Increased risk of Parkinson's disease after depression A retrospective cohort study. *Neurology*, 58(10), 1501-1504.
- Siderowf, A., Jennings, D., Connolly, J., Doty, R. L., Marek, K., & Stern, M. B. (2007). Risk factors for Parkinson's disease and impaired olfaction in relatives of patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(15), 2249-2255.
- Silveri, M. C., Ciccarelli, N., Baldonero, E., Piano, C., Zinno, M., Soleti, F., . . . Daniele, A. (2012). Effects of stimulation of the subthalamic nucleus on naming and reading

- nouns and verbs in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 50(8), 1980-1989. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.04.023
- Sinforiani, E. C., Pacchetti, Roberta, Zangaglia, Chiara, Pasotti, Raffaele, Manni, Giuseppe, Nappi. (2008). REM behavior disorder, hallucinations and cognitive impairment in Parkinson's disease: A two-year follow up. *Movement Disorders*, 23(10), 1441-1445.
- Skeel, R. L., Crosson, B., Nadeau, S. E., Algina, J., Bauer, R. M., & Fennell, E. B. (2001). Basal ganglia dysfunction, working memory, and sentence comprehension in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 39(9), 962-971. doi: 10.1016/S0028-3932(01)00026-4
- Sollinger, A. B., Goldstein, F. C., Lah, J. J., Levey, A. I., & Factor, S. A. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Subtypes and motor characteristics. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16(3), 177-180.
- Stacy, M., Bowron, A., Guttman, M., Hauser, R., Hughes, K., Larsen, J. P., . . . Sethi, K. (2005). Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: Comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Movement disorders*, 20(6), 726-733.
- Stern, M. B., Lang, A., & Poewe, W. (2012). Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(1), 54-60.
- Tandberg, E., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Cummings, J. L. (1996). The occurrence of depression in Parkinson's disease: a community-based study. *Archives of Neurology*, 53(2), 175.
- Taylor, J. (1995). *Modelling the mind by PSYCHE*. Paper presented at the Proc ICANN.

- Truong, D. D., Bhidayasiri, R., & Wolters, E. (2008). Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences*, 266(1), 216-228.
- Tucker, M., & Ellis, R. (2004). Action priming by briefly presented objects. *Acta psychologica*, 116(2), 185-203.
- Urrutia, M., Gennari, S. P., & de Vega, M. (2012). Counterfactuals in action: An fMRI study of counterfactual sentences describing physical effort. *Neuropsychologia*, 50(14), 3663-3672. doi: dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.004
- Voon, V., Fernagut, P.-O., Wickens, J., Baunez, C., Rodriguez, M., Pavon, N., . . . Bezaud, E. (2009). Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *The Lancet Neurology*, 8(12), 1140-1149.
- Weintraub, D., Moberg, P. J., Culbertson, W. C., Duda, J. E., & Stern, M. B. (2004). Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cognitive and behavioral neurology*, 17(4), 195-200.
- Wichmann, T., & DeLong, M. R. (1996). Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(6), 751-758.
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., . . . Sawcer, S. J. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, 132(11), 2958-2969.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130(7), 1787-1798. doi: 10.1093/brain/awm111
- Ye, Z., Milenkova, M., Mohammadi, B., Kollewe, K., Schrader, C., Dengler, R., . . . Münte, T. F. Impaired comprehension of temporal connectives in Parkinson's disease—A

neuroimaging study. *Neuropsychologia*(0). doi:
10.1016/j.neuropsychologia.2012.04.004

Zadikoff, C., Fox, S. H., Tang-Wai, D. F., Thomsen, T., de Bie, R., Wadia, P., . . . Marras, C. (2008). A comparison of the mini mental state exam to the Montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 23(2), 297-299.

Zakzanis, K., & Freedman, M. (1999). A neuropsychological comparison of demented and nondemented patients with Parkinson's disease. *Applied neuropsychology*, 6(3), 129-146.

Ziad, S. N., Natalie, A. P., Valérie, B., Simon, C., Victor, W., Isabelle, C., . . . Howard, C. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.