

**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POSTGRADO**



**“Caracterización del déficit olfativo en Enfermedad de  
Pakinson y su correlación con el estado cognitivo”**

**TERESA PARRAO DIAZ**

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN CIENCIAS BIOLÓGICAS  
MENCION NEUROCIENCIAS**

**Director de Tesis: Prof. Dra. Maria de la Luz Aylwin Ostalé**

**2009**

**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POSTGRADO**

**INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER**

**Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por la candidata**

**TERESA ELENA PARRAO DIAZ**

**ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magister en Ciencias Biológicas, con mención en Neurociencias, en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día 28 de Octubre de 2009.**

**Prof. Dra. Maria de la Luz Aylwin  
Directora de Tesis  
Programa de Biología y Biofísica, Instituto de Ciencias Biomédicas  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile**

**COMISION INFORMANTE DE TESIS**

**Prof. Dra. Rosemarie Fritsch.**

**Prof. Dr. Juan Segura.**

**Prof. Dr. Pablo Venegas**

**Prof. Dr. Archibaldo Donoso.  
Presidente Comisión**

***Este trabajo está dedicado a todas  
aquellas personas que padecen de  
Enfermedad de Parkinson.***

## **Agradecimientos**

**Especial agradecimiento a Pedro Chaná Cuevas por la inspiración y la pasión en el estudio de esta patología.**

**A Pablo Venegas Francke por su apoyo en la realización de este trabajo  
A los integrantes del Laboratorio de Neurocircuitos; Guillermo Aguilar,  
Christian López y Ximena García.**

**Y muy especialmente a Maria de la Luz Aylwin, por la entrega, constante disposición y cariño entregado en este viaje por el conocimiento de las neurociencias.**

**Finalmente, agradezco a mi marido Esteban por su amor y apoyo en este proyecto.**

# INDICE

	<b>Pagina</b>
<b>I. Introducción</b>	<b>2</b>
<b>II. Revisión Bibliográfica</b>	<b>3</b>
a. Sistema Olfativo	3
b. Enfermedad de Parkinson	
i. Diagnóstico de Enfermedad de Parkinson	4
ii. Diagnóstico Diferencial	6
iii. Síntomas No Motores	7
iv. Fisiopatología	10
v. Trastornos cognitivos en Enfermedad de Parkinson	15
vi. Trastornos olfativos en Enfermedad de Parkinson	19
<b>III. Planteamiento del Problema</b>	<b>28</b>
<b>IV. Resultados</b>	<b>35</b>
<b>V. Discusión y Conclusiones</b>	<b>55</b>
<b>VI. Anexos</b>	<b>61</b>
<b>VII. Bibliografía</b>	<b>75</b>

## I. INTRODUCCION

La enfermedad de Parkinson es junto a la enfermedad de Alzheimer, una de las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes en nuestra población. Se realizan en la actualidad grandes esfuerzos a nivel mundial, por conocer la etiología de ésta enfermedad sin que hasta el momento se haya logrado. Los síntomas de ésta patología se hacen evidentes cuando el proceso degenerativo ya ha dañado a una gran cantidad de neuronas dopaminérgicas en zonas subcorticales del cerebro, en estas circunstancias el proceso es irreversible, por lo que los esfuerzos actualmente se focalizan en la detección temprana de la enfermedad. De éste modo que una vez que se encuentre cura para ésta patología, existan métodos precisos de detección precoz.

De los llamados síntomas premotores, el trastorno del olfato se propone en la literatura científica como uno de los indicadores más prevalentes en los inicios de la enfermedad.

En esta investigación nos propusimos conocer la prevalencia de trastornos olfativos en una población chilena de pacientes con EP. Incorporamos para este objetivo, el estudio de la conducta motora olfativa, componente escasamente estudiado en este trastorno. De este modo, demostramos que una gran mayoría de los pacientes estudiados presenta déficit de la capacidad olfativa, medidos a través de la identificación de odorantes y detección del umbral olfativo. Mostramos también que los pacientes con EP muestran un patrón de olfateo distinto del que presentan sujetos sanos, lo que podría influir en el trastorno olfativo global.

Otro síntoma consignado en la literatura como pre-motor, si embargo menos estudiado y con opiniones contradictorias, es la presencia de trastornos disejecutivos en períodos previos a la sintomatología motora. En ésta tesis, incorporamos en detalle el estudio de las capacidades cognitivas de pacientes con EP y demostramos la existencia de una asociación entre el trastorno olfativo y déficit en la capacidad de flexibilidad cognitiva, así también demostramos la presencia de trastornos cognitivos disejecutivos en el período sintomático inicial.

## II. REVISION BIBLIOGRAFICA

### SISTEMA OLFATORIO

#### Anatomía

La respuesta que es evocada por un odorante está inicialmente conducida desde las neuronas de primer orden de la mucosa nasal hacia el bulbo olfatorio, donde los axones sensoriales del bulbo olfatorio hacen contacto con las dendritas de segundo orden (células mitrales y en ovillo) dentro del glomérulo. Los axones de las células mitrales y en ovillo se unen y forman y forman el tracto olfatorio, uno a cada lado. [Hummel T, Welge L, 2006]. Esta estructura reside en el surco olfatorio de la base del cerebro anterior y converge la información olfatoria ipsilateral a un amplio número de áreas cerebrales. Colectivamente estos sitios de proyección comprenden la corteza primaria olfatoria, zona del cerebro que recibe las señales directas del bulbo, ésta última, se divide en 5 áreas principales:

1. El núcleo olfatorio anterior (NOA), que conecta los dos bulbos a través de una porción de la comisura anterior.
2. La corteza piriforme
3. Partes de la amígdala
4. Tubérculo olfatorio
5. Parte de la corteza entorrinal.

#### Corteza Olfatoria

Desde éstas áreas, la información pasa a la corteza orbitofrontal a través del tálamo, sin embargo la corteza olfatoria también establece contactos directos con la corteza orbitofrontal. Se han definido dos rutas: a) una vía directa que proyecta directamente desde el cortex piriforme a la corteza orbitofrontal y es considerado una ruta dominante para la transmisión olfatoria hacia áreas de la neocorteza y b) una vía indirecta que son proyecciones disináptica del cortex piriforme hacia la corteza orbitofrontal a través de la vía dorsomedial del tálamo. Las vías aferentes que van desde el tálamo a la corteza orbitofrontal son las responsables de la percepción y de la discriminación de los olores, ya que las personas con lesiones en la corteza orbitofrontal no pueden distinguir los olores.

Como el tracto olfatorio cursa posteriormente, se desprenden brazos colaterales y hacen sinapsis sobre el núcleo olfatorio anterior, un grupo de células se dispersan a lo largo de la extensión caudal del tracto olfatorio y la corteza orbital caudomedial. El tracto olfatorio se divide en estrías olfatorias lateral, intermedias y mediales. El tracto olfatorio lateral (TOL) aparentemente es la única fuente de información bulbar al cerebro, ya que los brazos intermedios y mediales son extremadamente rudimentarios. El TOL hace una curva cerrada en la superficie temporal medial. Los principales recipientes incluyen la corteza piriforme, amígdala y corteza entorrinal rostral. Otro objetivo

de TOL es el tubérculo olfatorio, el que está situado en el segmento posterior de la corteza medial orbital y de allí podría ser derivado al estriado. Las proyecciones de alto orden de cada una de estas estructuras olfatorias convergen sobre la corteza orbital prefrontal, ínsula agranular, amígdala, tálamo, hipotálamo, ganglios basales e hipocampo. Juntos, esta compleja red de conexiones proveen las bases de la regulación guiada por los odorantes de la conducta, alimentación, emoción, estados autonómicos y memoria. Adicionalmente, cada región de la corteza olfatoria primaria envía retroalimentación al bulbo olfatorio, suministrando numerosas rutas hacia la modulación central o top down del procesamiento de la información olfatoria tan temprano como las neuronas de segundo orden en la jerarquía olfatoria.

## **ENFERMEDAD DE PARKINSON**

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa, caracterizada por temblor, rigidez, lentitud e inestabilidad postural, asociado con pérdida neuronal progresiva de la sustancia negra y otras estructuras del cerebro. Los principales síntomas motores que caracterizan esta enfermedad son el temblor de reposo, hipomimia, hipofonía, pérdida de movimientos asociados, marcha festinante, congelamiento, micrografía, flexión de codos y blefaroespasma. Se asocian además trastornos de la movilidad intestinal, disfagia, trastornos de la deglución orofaríngea y constipación entre otros [Tapia, 2004].

La EP se identifica clínicamente por su inicio focal, afectando principalmente una extremidad. El progreso neurodegenerativo que caracteriza la enfermedad es lento. Se ha calculado un empeoramiento en unos 5 puntos por año en la Escala Unificada de valoración clínica UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale). Por ello, con independencia de la forma de comienzo, la inmensa mayoría de los pacientes presenta características clínicas muy similares al cabo de 10 o 15 años de evolución de la enfermedad [Obeso, 1999], si se les examina completamente deprivados de medicación.

## **DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON**

### **Características Clínicas**

La EP es diagnosticada por criterios clínicos, debido a que no hay test para el diagnóstico definitivo. Históricamente, la confirmación patológica de la presencia de Cuerpos de Lewy ha sido considerada el criterio estándar para el diagnóstico [Gibb, 1988]. En la práctica clínica el diagnóstico se basa típicamente en la presentación de síntomas cardinales, la respuesta a levodopa y la realización del diagnóstico diferencial. Los criterios comúnmente utilizados para establecer el diagnóstico clínico de EP, son los determinados por la United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank [Gibb, 1988]. **(Detalles en Anexo N° 1).**

Estos criterios diagnósticos mejoran considerablemente la agudeza del diagnóstico, sin embargo el 10% de los pacientes que fueron diagnosticados en vida con la enfermedad, pueden ser re-clasificados con los análisis postmortem [Jankovic et al., 2000]. Los síntomas centrales de la EP son síntomas motores, comúnmente conocidos como “*síntomas cardinales*” que se describen a continuación:

**Temblor**: es el síntoma más visible de la enfermedad y el que se presenta inicialmente en el 70% de los casos. Se caracteriza por ser un temblor de reposo de 3 a 6 Hz, que es más prominente cuando el paciente está sentado o relajado [Siderwof, 2001], aunque se puede presentar también un temblor de acción. La proporción de pacientes que presentan temblor va del 79% al 90% en series clínicas y del 76% al 100% en series de pacientes con autopsia.

**Rigidez**: está definida como la resistencia a un movimiento pasivo que ocurre en movimientos flexores y extensores, usualmente acompañado por el fenómeno de rueda dentada. La rigidez podría estar asociada a dolor y ésta se presenta en el 89 al 99% de los casos [Tapia, 2004].

**Bradicinesia**: está definida como el decremento de la habilidad para moverse rápidamente o alternar rápidamente entre dos movimientos diferentes. Está asociado con una alteración de los ganglios basales y se acompaña de dificultades en la planificación, iniciación y ejecución del movimiento. La manifestación inicial es a menudo el enlentecimiento que se evidencia en actividades comunes. [Jankovic, 2008]. Se presenta en el 77 a 98% de los casos. La inhabilidad para iniciar movimientos, comúnmente conocida como *freezing*, es particularmente problemática porque genera problemas sociales asociado al aumento de las caídas.

#### **Otras anomalías motoras**

Adicionalmente a lo ya expuesto, se agregan otros síntomas motores, no considerados cardinales. Es común la pérdida de expresión facial o hipomimia, que puede generar la apariencia de apatía o depresión. El habla de paciente con EP es caracterizada por una “*disartria hipocinética*”, típicamente monótona e hipofónica. Puede haber repetición de sílabas, fenómeno conocido como “*palilalia*”. La inestabilidad postural es identificada como una característica común, pero no es un síntoma cardinal ya que ocurre solo en el 37% de los casos [Tapia, 2004], se presenta debido a la pérdida de los reflejos posturales, y generalmente se manifiesta en períodos tardíos de la enfermedad. Este síntoma es la causa más común de fracturas [Jankovic, 2000].

## **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

Los cuadros que comúnmente llevan a errores diagnósticos son el Temblor Esencial (TE) y el Parkinsonismo Vascular (PV).

**Temblor Esencial:** es un desorden monosintomático, caracterizado por la presencia de un temblor postural o de acción, bilateral que afecta las manos y/o brazos y que es visible y persistente. Comúnmente en ausencia de otros signos extrapiramidales, con nula respuesta a levodopa y con escasa progresión [Tapia, 2004].

**Parkinsonismo Vascular:** esta definido como el parkinsonismo secundario a enfermedad cerebrovascular [Fitzgerald, 1989]. El comienzo y progresión de la enfermedad es usualmente gradual. Los estudios de neuroimagen han confirmado que la lesión de putamen o sustancia negra comúnmente genera parkinsonismo vascular [Tolosa, 2006].

## **SINTOMAS NO MOTORES EN ENFERMEDAD DE PARKINSON**

A pesar de que la EP ha sido caracterizada como una enfermedad predominantemente motora, numerosos estudios indican que los síntomas no motores (SNM) asociados a la enfermedad, están presentes en hasta el 88% de los pacientes [Shulman y cols. 2001], sin embargo estos no son identificados por los especialistas en más del 50% de los casos, aún entre especialistas calificados [Chaudhuri et al., 2006]. Los SNM consisten en un complejo de trastornos de memoria, vesicales, intestinales y del sueño entre otros que generan un importante deterioro de la calidad de vida de los pacientes y que incluso precipitan su hospitalización e institucionalización.

Desde el punto de vista fisiopatológico se hace cada vez más claro el rol de la contribución dopaminérgica en la presencia de síntomas no motores en EP. Un estudio publicado recientemente, [Politis et al., 2008], reporta la evidencia en vivo de disfunción dopaminérgica en el hipotálamo de pacientes con EP, disfunción que estaría a la base de síntomas como trastornos del sueño, trastornos autonómicos y otros síntomas neuroendocrinos. Actualmente está bastante claro que la neuropatología que subyace a EP involucra muchas áreas del cerebro más allá del sistema dopaminérgico nigroestriatal, incluyendo áreas que no están directamente involucradas en el control motor como el locus coeruleus, el núcleo dorsal del nervio vago, el núcleo del rafe, el hipotálamo, el tubérculo olfatorio y gran parte del sistema límbico y la neocorteza [Braak et al. 2003], por lo que no sorprende que la mayoría de los pacientes con EP presenten SNM.

## **ESPECTRO DE SINTOMAS NO MOTORES EN EP**

### **Trastornos Neuropsiquiátricos**

#### **Depresión**

En la literatura científica se ha descrito una amplia variedad de tasas de prevalencia de depresión en EP, las que varían entre el 4 al 76%, variación que podría ser explicada por las inconsistencias en la metodologías de estudio. Basado en una revisión de 45 artículos, Slaughter y colaboradores concluyen que la tasa estimada de depresión en EP es del 31% [Slaughter et al., 2001]. Esta patología estaría predominantemente causada por la degeneración del sistema de neurotransmisión monoaminérgica y por la disfunción fronto-cortical. Los hallazgos neuropatológicos muestran una pérdida de neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus y también una pérdida de neuronas serotoninérgicas en el núcleo del rafe de algunos pacientes con EP [Ziemssen et al. 2007]. Otros autores concluyen que la presencia de Depresión en EP se basaría en la disfunción combinada de vías dopaminérgicas, serotoninérgicas y norepinefrinérgicas [Remy et al., 2005].

Hay estudios que refieren que la mayoría de los pacientes presentan síntomas de depresión mayor, según los criterios establecidos por DSM IV [Starkstein et al. 1992], sin embargo, series más recientes informan que la gran mayoría de los pacientes presentan síntomas de depresión menor o desordenes distímicos. A pesar de que los síntomas depresivos podrían ocurrir como una reacción inicial al diagnóstico, existe consenso general que ésta patología estaría relacionada con las múltiples deficiencias de neurotransmisión [Poewe, 2008].

#### **Apatía**

La apatía ha sido definida como la reducción cuantitativa de la conducta voluntaria auto-generada y determinada, la que se encuentra estrechamente relacionada con los conceptos de motivación y refuerzo. Estos a su vez, motivación, refuerzo y apatía; comparten estructuras neuroanatómicas que han permitido explicar los mecanismos neurobiológicos existentes a la base. De ésta manera, el circuito fronto-subcortical límbico involucrado en la motivación y la apatía permitirían explicar la prevalencia de éste síndrome en EP [Pluck et al., 2002]. La prevalencia estimada de apatía en EP varía entre 16,5% y 42% [Starkstein et al., 1991] dependiendo de los instrumentos de evaluación utilizados en los diferentes grupos estudiados. Para Levy (2005) la apatía en EP podría ser explicada por el impacto de las lesiones o disfunción de los ganglios basales, ya que esta disfunción lleva a una pérdida de la amplificación de los signos relevantes y/o una pérdida de la focalización espacial y temporal, los cuáles resultan en una disminuida extracción de las señales relevantes en el cortex prefrontal, inhibiendo la capacidad de éste de seleccionar, iniciar, mantener y cambiar un programa de acción.

### **Deterioro Cognitivo**

La disfunción cognitiva es una característica común en pacientes con EP, que llega a afectar al 80% de los pacientes en etapas tardías de la enfermedad. Sin embargo, en etapas iniciales de la enfermedad también afecta a un número importante de pacientes, y se presenta como un síndrome frontal disejecutivo, donde además se agregan trastornos de las habilidades visoespaciales y déficit de memoria de evocación [Remy et al., 2005]. (*Discusión en más detalle disponible en Capítulo III*).

### **Psicosis y Alucinaciones**

Las alucinaciones en EP están comúnmente consideradas como un efecto secundario de la medicación dopaminérgica. Aunque hay pocos estudios sistemáticos y prospectivos sobre la incidencia de psicosis en EP, hay recientes ensayos farmacológicos en pacientes con EP en etapa inicial que muestran una incidencia de alucinaciones y psicosis del 17% [Rascol et al., 2000]. En el año 2000 Fenelon y colaboradores muestran una prevalencia cercana al 40% en un estudio realizado en 216 pacientes con EP. Destaca en este estudio que el 10% de los pacientes con alucinaciones presenta aquellas del tipo auditivo, y el 22% de tipo visual.

### **Trastornos del sueño**

#### **Síndrome de Piernas Inquietas**

Este síndrome está ligado a la sensibilidad a la Dopamina [Chaudhuri 2008]. Está caracterizado por la urgencia de mover las extremidades, el que está asociado con una sensación displacentera y los síntomas que comienzan o empeoran al descansar, mejoran cuando el paciente se mueve o camina y ocurre exclusivamente en la noche. La ocurrencia de éste síndrome no presenta correlación con la edad, género o duración o severidad de la enfermedad [Ziemssen et al., 2007].

#### **Trastorno conductual del sueño REM (TCR)**

Este síndrome fue reportado por Schenck y colaboradores en el año 1986 y es conocido como una parasomnia típicamente caracterizada por sueños vívidos y aterradores o pesadillas durante la noche. Esas pesadillas están asociadas con un movimiento simple o complejo durante el sueño REM cuando los músculos usualmente están atónicos. Los síntomas de TCR pueden predecir la presencia de EP con una latencia de 12 años después del diagnóstico [Merrello 2008].

#### **Excesiva somnolencia diurna (ESD)**

Afecta al 50% de los pacientes y también se ha considerado un marcador preclínico de la EP. La causa de este síndrome parece ser multifactorial, y dentro de éstos factores este síndrome se explica por la degeneración de áreas cerebrales cercanas al núcleo supraquiasmático que regula los ritmos internos de sueño – vigilia. Otros factores que influirían en la presencia de éste síndrome

incluyen los déficits motores, impacto de la medicación en la alerta, presencia de depresión y demencia entre otras enfermedades concurrentes [Simuni, 2008].

### **Disfunciones autonómicas**

#### **Hipotensión ortostática**

La prevalencia de éste síntoma varía ampliamente, se ha descrito una prevalencia de entre el 30 al 58%. Este es un síntoma que se presenta de forma tardía en la EP. Los síntomas incluyen debilidad generalizada, enturbiamiento mental hasta síncope. Factores como comida, alcohol y ejercicios que incrementan la presión intraortica pueden empeorar una probable hipotensión ortostática asintomática. Casi todos los pacientes con EP e hipotensión ortostática presentan una reducida inervación noradrenérgica al ventrículo izquierdo del miocardio [Ondo, 2008].

**Trastornos gastrointestinales:** la disfagia (dificultad en tragar) es una característica comúnmente no reconocida en EP, debido a que a menudo es asintomática. Hay un conjunto de deficiencias digestivas motoras, que se extienden desde los labios hasta el esfínter esofágico inferior. A pesar de que son poco reconocidos, estos síntomas son más comunes en pacientes con EP que en la población general. Las causas de la disfagia se asocian a la contracción faríngea, que resulta en dificultades en la propulsión de la comida [Pandya et al., 2008].

**Problemas urogenitales:** las anomalías urológicas pueden ser divididas en disfunciones de la vejiga y disfunciones del esfínter uretral. La urgencia urinaria es común en estos pacientes y se debe a hiperreflexia o vejiga espástica que mejora considerablemente con agentes antiespasmódicos anticolinérgicos [Pandya et al., 2008].

### **Síntomas sensoriales**

**Trastornos Olfativos:** la disfunción olfativa ha sido descrita en una gran cantidad de pacientes con EP, medida a través del reconocimiento, el umbral y la discriminación de odorantes. Hay un gran cantidad de evidencia acumulada que indica que el deterioro olfatorio podría preceder a la etapa clásica de manifestaciones motoras en algunos años, sin embargo hay ausencia de una afirmación definitiva de esta información en la población general [Webster, 2008]. (*Discusión en detalle en Capítulo IV*).

## FISIOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La EP se manifiesta clínicamente después de que las alteraciones neuropatológicas han alcanzado un estado avanzado y la etiología de la enfermedad es actualmente desconocida [Obeso, 1999].

Se postulan varias teorías posibles dentro de las cuales destacan la apoptosis o muerte cerebral programada, producida por el estrés oxidativo, exitotoxicidad, citotoxicidad por el calcio, como también por mecanismos inmunológicos entre otros. Ninguno de estos mecanismos han sido totalmente demostrado como la causa indiscutible de muerte neuronal [Chana, 1999].

La característica más importante, desde el punto de vista fisiopatológico, es la pérdida de neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo, la cual es progresiva y afecta a diferentes partes del complejo nigral y en diferentes grados. La pérdida más severa ocurre en la parte ventrolateral de la sustancia nigra pars compacta [Damier et al., 1999]. Sin embargo, el daño nigral siempre está acompañado por una extensiva patología extranigral, incluyendo el núcleo motor dorsal, zonas reticulares intermedias, algunos sub-núcleos de la formación reticular y núcleos del rafe, el complejo coeruleus y sub-coeruleus, el núcleo magnocelular del mesencéfalo basal y muchos sub-núcleos del tálamo y la amígdala [Braak & Braak, 2000]. El grado de pérdida neuronal es más severo en el putamen, seguido de núcleo caudado y núcleo accumbens, la que muestra una estrecha relación con la duración y severidad de la disfunción motora [Jellinger, 2003]. Un reducido input dopaminérgico causa incremento en la actividad de la vía eferente estriatal mediada por el neurotransmisor gaba, a través de la sustancia negra reticular y el globo pálido, y de estos hacia al tálamo ventrolateral y luego hacia el cortex. En un extenso estudio publicado por Braak *et al.*, en el año 2006, en el que realiza un análisis de cerebros de 168 sujetos, 41 de los cuales presentaban sintomatología clínica asociada a la enfermedad de Parkinson, se concluye que la patología cerebral comienza en el núcleo motor dorsal IX/X y/o en la zona reticular intermedia contigua, desde ahí, alcanza hacia el tronco encéfalo mientras que hay un curso esencialmente orientado hacia las áreas dorsales y eventualmente se extiende dentro de la corteza cerebral. Concluye además que el daño neuronal no se desarrolla de forma aleatoria, si no más bien sigue una secuencia predeterminada marcada por cambios característicos en la extensión topográfica [Braak et al., 2003] (Ver Fig. N° 1).

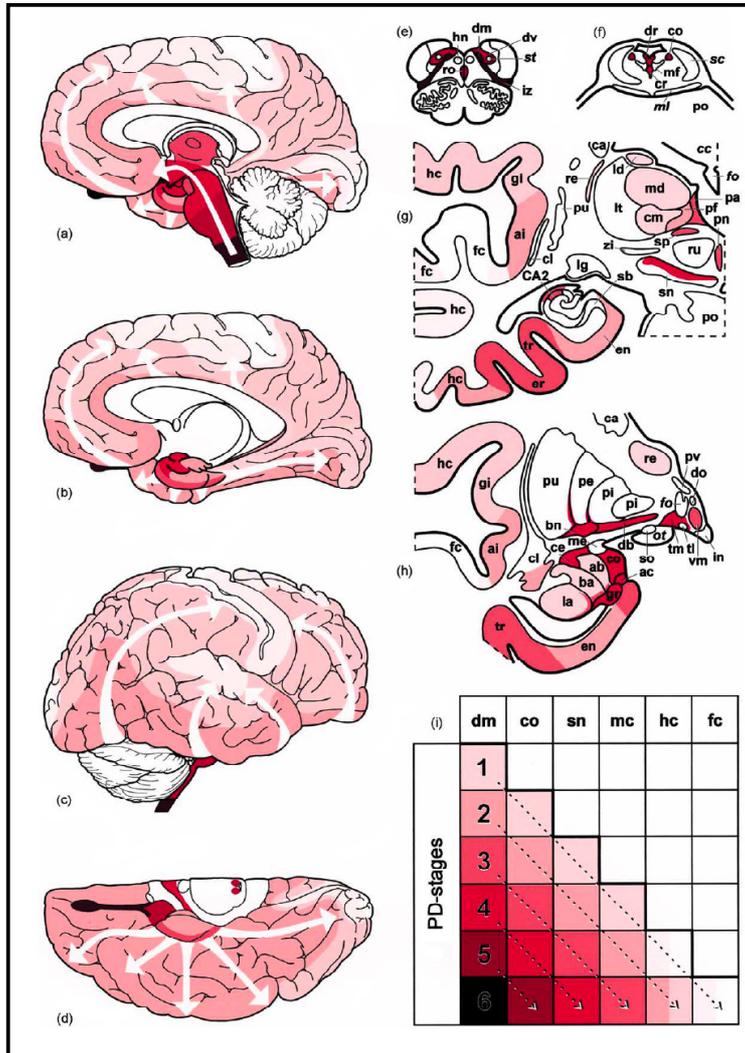


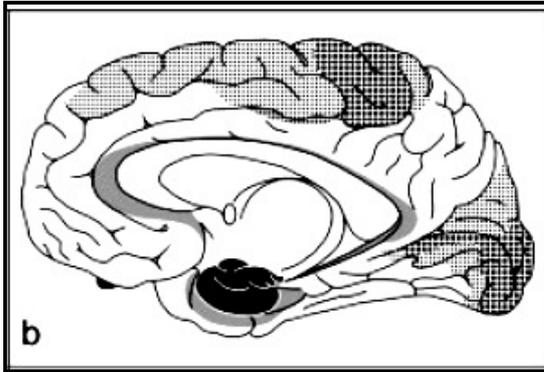
Fig. N° 1: Progresión en EP relacionada a la patología intraneuronal (Braak et al., 2003)

## PROGRESIÓN FISOPATOLÓGICA DE LA EP

### Estado 1

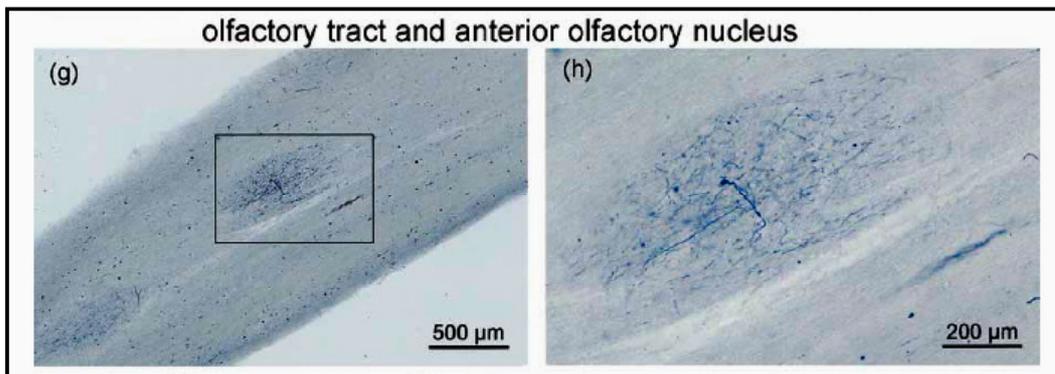
El signo más temprano de inmunorreactividad de  $\alpha$  - sinucleína se ha visto simultáneamente en el núcleo motor dorsal del nervio vago y en las estructuras del núcleo olfatorio anterior. Inclusiones neuríticas de Lewy y cuerpos de Lewy son limitados en estos dos sitios durante este estado, y no ocurren en ninguna otra región del cerebro conocida que más tarde esté involucrada en la progresión de la enfermedad. Así, el comienzo de la patología no ocurre en ningún otro lado del cerebro, sólo en la médula oblonga y en las *estructuras olfativas anteriores*. (Ver Fig N°. 2 y 3). Las lesiones en el bulbo olfatorio afectan la porción anterior del núcleo olfatorio, incrustado en el tracto olfatorio [Pearce

et al. 1995; Hawkes, 2003]. Inicialmente, solo unas pocas neuritas de Lewy son visibles, para más tarde formar una densa red entremezclada con cuerpos de Lewy. Como la patología en el núcleo olfatorio no tiende a avanzar hacia sitios no olfatorios, el proceso patológico degenerativo toma como núcleo de partida el núcleo motor del nervio vago [Braak et al., 2006].



**Fig. N° 2**

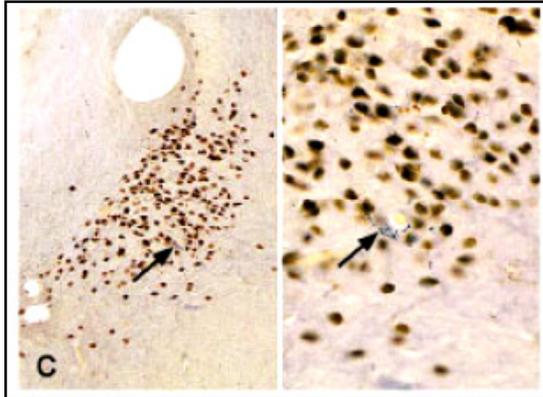
En negro el pequeño Allocortex, consiste en el bulbo olfatorio, y áreas relacionadas como la región entorrinal, región presubicular y formación hipocampal [Braak et al., 2006].



**Fig. N° 3:** Presencia de neuritas de Lewy al interior del núcleo olfatorio anterior y tracto olfatorio [Braak et al., 2006].

## Estado 2

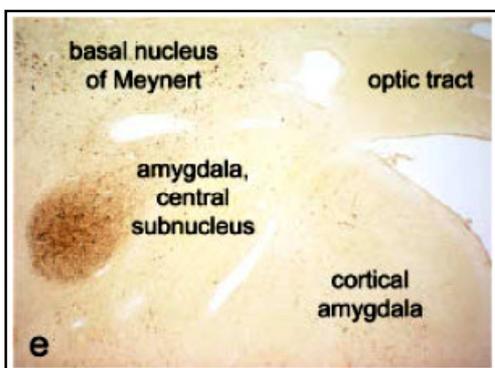
Las lesiones en el núcleo motor dorsal se hacen más severas, y las inclusiones de cuerpos de Lewy también se observan en el troncoencéfalo, localizado en el límite inferior de la médula oblonga, incluyendo porciones del núcleo del rafe y porciones magnocelulares de la formación reticular adyacente. El locus coeruleus contiene inclusiones neuríticas de Lewy (Ver Fig. N° 4). Durante estos dos primeros estados neuropatológicos, la patología en los sitios no olfatorios están confinadas a la médula oblonga y al tegmento pontino. Estos hallazgos significan finalmente, que el proceso que podría llegar a expresar las características clínicas de EP no comienza en la sustancia negra ni las estructuras nigrales involucradas, lo que presupone la existencia de una obvia patología en el tronco encéfalo. Braak et al., en el 2003 refieren que si fuera posible el diagnóstico de EP en este estadio y si hubiera una terapia disponible, la consecuente destrucción de la sustancia nigra podría ser revertida.



**Fig. N° 4:** Incrustaciones neuríticas de Lewy en el Locus Coeruleus, durante el estado 2 [Braak et al., 2006].

### Estado 3

Durante este estado el límite superior de tegmento pontino es atravesado, y la patología ocurre en la porción basal de mesencéfalo y el prosencéfalo. En esta etapa el reconocimiento de las lesiones relacionadas a la enfermedad son posibles tras el reconocimiento microscópico (Ver Fig. N° 6a). Una cercana revisión revela que el daño neuronal esta confinado casi exclusivamente al sub-núcleo central de la amígdala y al prosencéfalo basal (Ver Fig N° 5). La participación de la amígdala está acompañado por alteraciones en el núcleo pedunculopontino tegmental y en el núcleo magnocelular colinérgico del prosencéfalo basal, incluyendo el núcleo de Meynert. Las agregaciones inmunoreactivas también pueden ser vistas en axones colinérgicos del núcleo basal, que pasan a través de la cápsula interna, emanando en forma de abanico hacia destinos distantes de la corteza cerebral. Durante este estado, las incrustaciones neuríticas de Lewy aparecen en la sustancia nigra pars compacta sin perdida neuronal. Posteriormente, el sub-núcleo posterosuperior y posteromedial llegan a ser envueltos, dejando al sub-núcleo magnocelular y anterior de la sustancia nigra intacta o mínimamente afectada.



**Fig. N° 5:** El sub-núcleo central de la amígdala en el estado 3 [Braak et al., 2006].

#### Estado 4

Directamente después de la amígdala, las incrustaciones neuríticas y los cuerpos de Lewy aparecen por primera vez en una transición entre el allocortex y el neocortex: el mesocortex temporal. Esta región sometida a mielinización muy tarde es altamente susceptible de enfermedades como EP y Enfermedad de Alzheimer (EA). La patología esta dominada por la masiva participación de la amígdala, la participación cortical esta limitado al mesocortex anteromedial temporal. Esta estructura pareciera ser el puente, a través del cual, el proceso degenerativo gana acceso a todas las restantes regiones del cortex cerebral. Un plexo de incrustaciones neuríticas de Lewy comienza a desarrollarse en el segundo sector del cuerno de Ammon, para luego aparecer en el primer y tercer sector. Aparentemente en este periodo, la fase *pre-sintomática* da paso a la fase de reconocimiento clínico de la enfermedad (Ver Fig. N° 6b).

#### Estado 5

Las lesiones en el neocortex temporal son mas densas, y el proceso degenerativo esta presente en el mesocortex cingulado e insular. Desde el mesocortex temporal anteromedial, la patología progresa hacia los adyacentes campos de asociación de orden superior del neocortex temporal y una diferenciación de las lesiones neocorticales es evidente (Ver Fig. N° 6c).

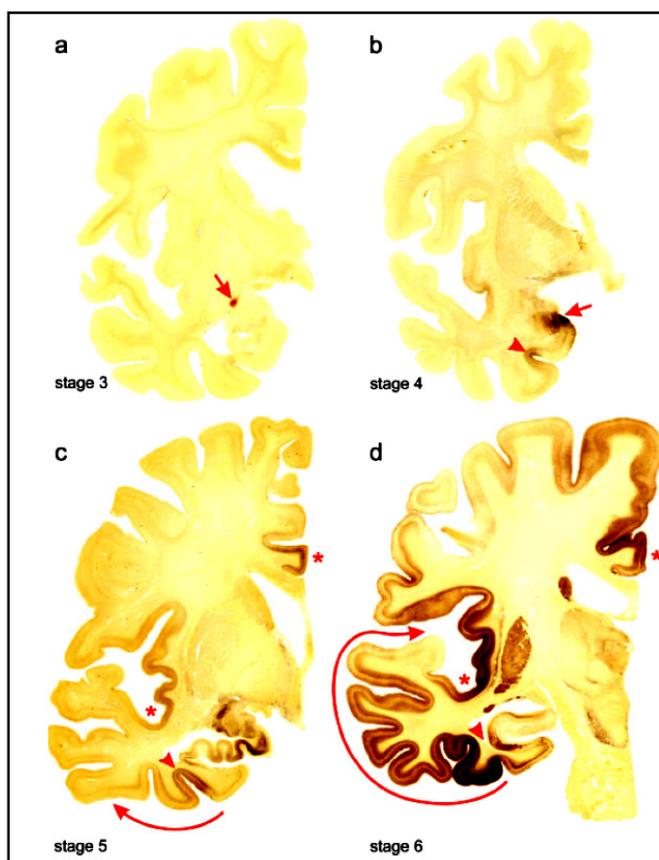


Fig. N° 6: Estados del 3 al 6 de los cambios patológicos asociados a EP [Braak et al., 2006].

## **Estado 6**

En este estado el progreso del desorden alcanza toda la extensión topográfica. Sitios vulnerables dentro de la sustancia gris aparecen casi desnudos de melanoneuronas. Junto con el mesocortex cingular e insular, el mesocortex temporal continúa mostrando una fuerte inmunoreactividad debido a la severidad en el incremento de las inclusiones de Lewy. La densidad diferencial de las lesiones neocorticales todavía está, pero el proceso afecta a cada segundo campos primarios del neocortex, incluyendo el campo primario auditivo, como el Giro de Heschl. En los dos estados finales, severos daños de los sistemas autonómicos, límbicos y somatomotor pueden ser el resultado de déficit funcionales en áreas neocorticales de asociación [Braak et al., 2006].

## **TRASTORNOS COGNITIVOS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Contrariamente a los que James Parkinson expuso en la presentación original de lo que denominó “*shaking palsy*”, hoy se sabe que muchos de los pacientes con EP presentan deterioro cognitivo. En los últimos 20 años, un enorme número de estudios han reportado déficit cognitivos en paciente con EP no dementes [Grahn 2009]. Aunque existe heterogeneidad en el funcionamiento cognitivo, las investigaciones neuropsicológicas han mostrado un patrón de disfunciones cognitivas característico. Los déficits probablemente más evidentes son una *baja velocidad y eficiencia cognitiva*, déficit en el *procesamiento ejecutivo* que se expresan en *dificultades en resolución de problemas, conceptualización y flexibilidad cognitiva* y por último trastornos de la visopercepción y visoconstrucción. El único patrón de memoria que se ha visto afectado es la evocación libre de nueva información, pero el reconocimiento está preservado, sugiriendo dificultades con la recuperación de la información [Demakis, 2007].

### **Atención**

La atención es una función ampliamente estudiada en EP. Los estudios indican que hay déficit en la detección y evaluación de nueva información, especialmente en el plano visoespacial. Se observan además déficit en la posibilidad de cambiar de manera flexible la atención entre regiones espaciales diferentes y en elegir, inhibir y activar programas motores [Alonso et al., 2003].

### **Memoria de Trabajo**

La memoria de trabajo está definida como la habilidad de mantener representaciones internas en la memoria de corto plazo y manipular la información mnémica en línea, para que la conducta adaptativa se base en esas representaciones más que en el estímulo inmediato. Es un sistema de capacidad limitada responsable de la mantención de representaciones preceptuales que están disponibles en ausencia de información desde el medio [Posin et al., 2008]. La mayoría de los estudios indican que la memoria de corto plazo se encuentra preservada en EP [Owen, 2004], sin embargo los procesos ejecutivos que operan los contenidos de esa memoria se encuentran alterados. En un estudio realizado por Beato y cols. en 2008, concluyen la existencia de un deterioro global de

memoria de trabajo en pacientes con EP, que no está relacionado con la severidad de la disfunción motora, el desempeño de las funciones ejecutivas, edad, humor o nivel de escolaridad. Respecto de los tratamientos, refiere que con excepción de las tareas de atención espacial, Levodopa no tiene efecto sobre ésta función.

### **Funciones Ejecutivas**

El procesamiento ejecutivo, ha sido definido como un mecanismo cognitivo a través del cuál el desempeño es optimizado en situaciones que requieren de operaciones simultáneas de un número de procesos diferentes, [Morris et al. 1990] lo que finalmente nos permite adaptarnos a nuevas situaciones. Cuando hay ausencia de experiencia previa o instrucciones específicas un heurístico plan de acción debería ser desarrollado, el que comúnmente se basa en el método de ensayo y error. Posteriormente, la eficiencia conductual depende de la habilidad de reconocer la significancia de los actos propios a través del feedback que entrega el medio, el que debe ser constantemente monitoreado [Taylor et al., 1996]. Esta es la *función más ampliamente descrita como alterada en EP*, y los disturbios de ésta función involucran déficit en la elaboración y control de las respuestas cognitivas y conductuales en relación con los desafíos de la situación medioambiental, que inclusive ha sido considerada la raíz de la mayoría de los cambios cognitivos en EP. Los pacientes presentan un pobre desempeño en tareas que requieren la generación de sets mentales, adecuada planificación y creación de secuencias cognitivas. [Dubois et al., 1997] y regulación de la conducta dirigida a un objetivo [William – Gray 2006]. Estos déficit son similares a los vistos en pacientes con lesiones frontales y se cree que producto de una disfunción del circuito fronto-estriatal.

### **Memoria**

El deterioro de ésta función ha sido frecuentemente reportado en pacientes con EP, aunque el patrón parece ser distinto de otros trastornos de memoria como los ocurridos en Enfermedad de Alzheimer. Ambos grupos, pacientes con EP y EA presentan trastornos de la capacidad de evocación libre, sin embargo los pacientes con EP se benefician de la incorporación de claves semánticas y se desempeñan mejor en tareas de reconocimiento que en evocación libre [William Gray, 2006]. Estos hallazgos sugieren que en contraste el síndrome amnésico de EA, el déficit de memoria en EP radica en la recuperación más que en el almacenamiento de la información [Helkala et al., 1988]. Esto sugiere que aunque la nueva información es almacenada, no es fácilmente encontrada [Bosboom, 2004], lo que podría reflejar una deficiencia en las estrategias de búsqueda de claves internas debido a un síndrome disejecutivo. Las puntuaciones en test de memoria en pacientes con EP, muestran correlación con los puntajes en test ejecutivos, lo que apoya lo mencionado previamente [Pillon et al., 1993].

### **Habilidades Visoespaciales y Praxias**

Hay considerable evidencia que indica disfunción de habilidades visoespaciales en EP, a pesar de que la inteligencia global se encuentre preservada y de que los test tengan poco componente motor. Aunque algunos autores creen que hay un genuino déficit visoespacial, la mayoría atribuye el desempeño alterado a la alta demanda cognitiva que usualmente requiere ésta tarea. Excepto por dificultades en discriminación de orientación de líneas, los déficit son solo observados en tareas que requieren de la capacidad de cambiar set mentales, autoelaboración de respuestas o capacidad de planificación. El desorden visoespacial en EP, resulta más de un decremento en los recursos de procesamiento central más que desde una alteración visoespacial específica [Pereira et al., 2009].

### **Lenguaje**

Usualmente no se describen trastornos de lenguaje en pacientes con EP. Se han descrito trastornos en la producción del lenguaje que más que nada son el reflejo del trastorno motor, que incluye enlentecimiento, hipofonía y presencia de anomalías en la prosodia y en la articulación [Barbas et al., 2006]. Se ha descrito también lenguaje monótono y dificultad en la transmisión del contenido verbal; hay poca fluidez verbal y aprosodia expresiva. La adinamia y la facies características repercuten también en la dificultad que el enfermo muestra a la hora de llevar a cabo una expresión verbal y gestual adecuada en cualquier tarea de comunicación [Perea, 2001].

## **CIRCUITO FRONTOESTRIATAL Y DISFUNCIONES COGNITIVAS EN EP**

### **Bases Neuroanatómicas**

Basado en su trabajo en primates, Alexander describió cinco circuitos paralelos y segregados que conectan sub-regiones de los ganglios basales con campos particulares de la corteza. Estos circuitos han sido llamados motor, oculomotor, dorsolateral, orbitofrontal y cingulado anterior y dado estos objetivos corticales es razonable pensar que estos circuitos involucran funciones cognitivas, conductuales y emocionales. Así, la disfunción frontal observada en pacientes no dementes con EP podría resultar de la disrupción del circuito fronto – estriatal, a nivel del estriado producto del daño de la vía dopaminérgica-nigroestriatal o a nivel de su objetivo cortical resultante del daño dopaminérgico mesocortical [Dubois et al., 1997].

A su vez se han descrito dos sub-sistemas dentro de la corteza lateral prefrontal que median diferentes aspectos del procesamiento ejecutivo a través de conexiones recíprocas con áreas corticales posteriores de asociación. La *corteza ventrolateral frontal* constituye el primer nivel de interacción entre las regiones corticales posteriores y el cortex frontal lateral. Por otro lado, la *corteza dorsolateral media* constituye un control ejecutivo de alto nivel y es reclutado solo cuando la manipulación y monitorización activa dentro de la memoria son requeridas o cuando estrategias organizacionales son requeridas para facilitar el desempeño mediante la reducción de la carga en la

memoria. Ambos modelos, describen como la información es retenida y organizada dentro de la memoria de trabajo para optimizar el desempeño en una amplia variedad de tareas. Sobre ésta base, se ha propuesto un modelo de degeneración cognitiva fronto-estriatal en pacientes con EP, el que sugiere que las funciones ejecutivas como la manipulación de información, creación de estrategias y planificación dependen críticamente de la integridad de la corteza dorsolateral frontal y que pueden ser más susceptible que las funciones básicas de la memoria como la mantención y evocación libre, que se asume, depende mas de la zona ventrolateral frontal [Owen, 2004].

### **Bases Neuroquímicas**

La pérdida neuronal dopaminérgica representa la principal neuropatología en EP y ocurre principalmente en uno de las 4 principales vías dopaminérgicas en el cerebro: el tracto nigroestriatal. Otra vía dopaminérgica, la vía mesocortical es también dañada pero en menor grado. La hipótesis dopaminérgica establece que el deterioro cognitivo de pacientes con EP puede ser explicado en términos de la progresión espacio-temporal de la pérdida de neuronas dopaminérgicas en el estriado y la distribución de sus aferentes corticales. Este se ha destacado por un análisis neuroquímico post mortem de pacientes con diagnóstico con EP, que muestran un patrón de pérdida de dopamina estriatal. Definitivamente *esta hipótesis es atractiva para explicar los déficit cognitivo en EP*, porque toma en cuenta la mayoría de las severas lesiones presentadas en EP, sin embargo la terapia farmacológica dopaminérgica no han mostrados efectos benéficos significativos en la cognición de pacientes con EP.

En el año 2006 Calabresi y colaboradores proponen que el desbalance dopamina – acetilcolina podría mediar en el clásico déficit ejecutivo presentado por estos pacientes, causando un deterioro de los mecanismos involucrados en la plasticidad sináptica como la potenciación de largo plazo y la depresión de largo plazo. El deterioro sináptico podría modificar el circuito neuronal de las conexiones fronto-estriatales que interfieren en la flexibilidad cognitiva.

Los sistemas dopaminérgicos y acetilcolinérgicos están comprometidos de forma opuesta en EP. En el estriado, la disminución de dopamina es probablemente acompañada de un incremento de la transmisión dopaminérgica. Por lo tanto, las funciones motoras en pacientes con EP mejoran con drogas anticolinérgicas pero empeoran severamente por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos. De manera inversa, en la corteza el tono colinérgico se reduce como una consecuencia de la degeneración de los núcleos basales de Maynert, mientras los inputs dopaminérgicos del área tegmental ventral están aún presentes. Este desbalance cortical dopamina-acetilcolina probablemente subyace a los efectos benéficos de los inhibidores de acetilcominesterasa en el tratamiento de demencia asociado con EP y podría explicar porque el incremento de la transmisión dopaminérgica no es suficiente para afectar sustancialmente el desempeño cognitivo en éstos pacientes.

## TRASTORNOS OLFATIVOS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

En 1975, y solo 150 años después de que James Parkinson realizara la descripción de la enfermedad que hoy lleva su nombre, Ansari, hace referencia por primera vez a la presencia de alteraciones olfativas en pacientes portadores de la enfermedad, constituyendo actualmente un sistema que ha interesado a la comunidad dedicada al estudio de esta patología.

Para autores como Pearce en 1995, la pérdida de neuronas del núcleo olfatorio anterior se correlaciona fuertemente con la duración de la enfermedad. En el estudio de 7 cerebros de pacientes que padecían de la enfermedad, concluyen que hay una evidente atrofia del bulbo y tracto olfatorio al momento de la disección. Encontraron además una significativa reducción de neuronas en el núcleo olfatorio anterior, que correlaciona positivamente con la duración de la enfermedad ( $r=-0.87$ ). (Ver Fig.N°7)

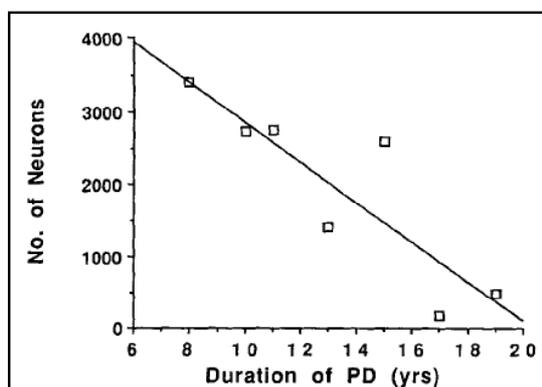
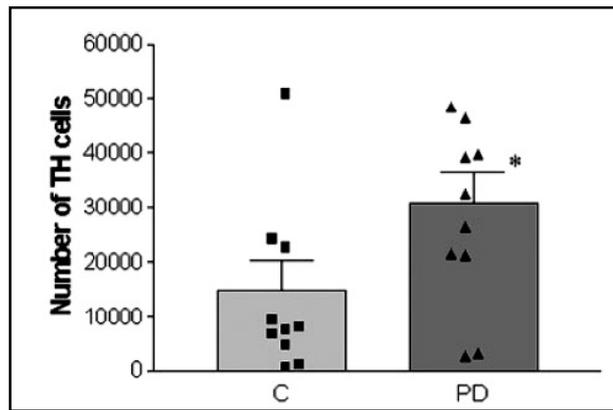


Fig. 7 Número de neuronas en el núcleo olfatorio anterior que decrecen con la duración de la EP. [Pearce et al., 1995]

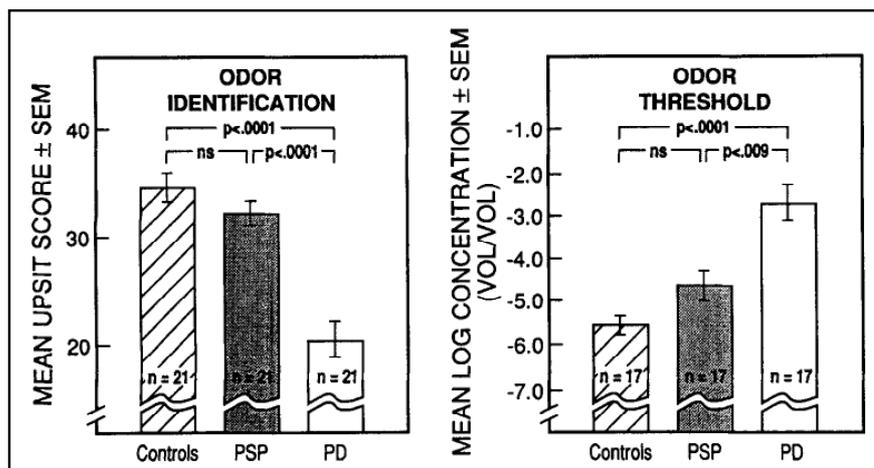
Por otro lado Huisman y colaboradores en el 2004, concluyen que el aumento de células dopaminérgicas en el bulbo olfatorio podría explicar el déficit olfativo. Luego de estudiar 16 bulbos olfatorios de pacientes con EP y comparado con 13 bulbos olfatorios de sujetos controles, concluyen la presencia de un significativo incremento, de más del 100% de células dopaminérgicas en las estructuras cerebrales de pacientes comparados con estructuras cerebrales de sujetos sanos (Ver Fig.N° 8). Este incremento de la actividad dopaminérgica, refieren los autores, podría llevar a la supresión de la información olfatoria, debido al efecto inhibitorio de la dopamina sobre la transmisión entre las células receptoras olfativas y las células mitrales, dentro del glomérulo olfatorio. Sin embargo, y tal como plantean otros autores [Cho, 1998], el incremento de la expresión de neuronas dopaminérgicas en el bulbo olfatorio podría deberse a un mecanismo compensatorio muy rápido, que toma lugar tan pronto como las primeras pérdidas celulares aparecen en la sustancia nigra.



**Fig. N°8:** Presencia de neuronas dopaminérgicas en bulbos olfatorios de pacientes con EP comparados con bulbos olfatorios de controles sanos [Huisman, 2004].

El estudio del déficit olfativo de pacientes con EP y otras patologías ha mostrado resultados no concluyentes. En el año 1991 Doty, estudió el desempeño olfativo de pacientes con el diagnóstico del complejo Parkinsonismo-Demencia de Guam, y lo relaciona al desempeño olfativo de pacientes con EP. El autor concluye que el déficit olfativo es equivalente en las tres patologías, no encontrando diferencias significativas entre los grupos estudiados.

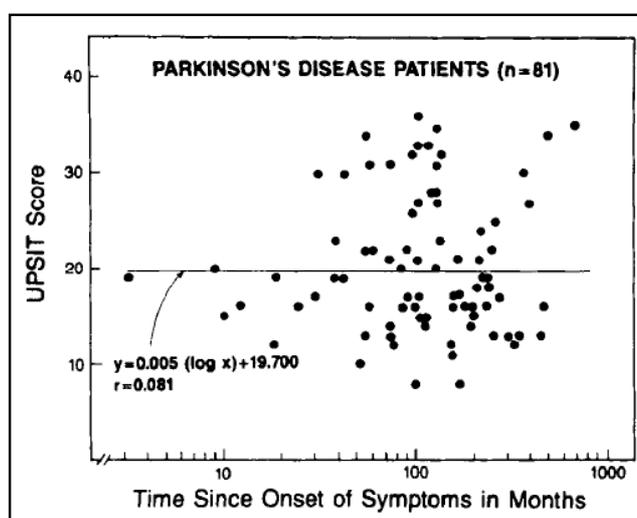
En 1993 el mismo autor, muestra los resultados obtenidos de la comparación del desempeño olfativo de pacientes con Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), comparado con pacientes con EP, realizando tareas de identificación del odorante y detección del umbral olfativo. Los resultados muestran diferencias significativas entre ambos grupos, lo que les permite concluir que el desempeño en pacientes con PSP es marcadamente superior que los pacientes con EP (Ver Fig. 10), indicando que el déficit olfativo no corresponde a un efecto neurológico inespecífico.



**Fig. N°9:** Desempeño olfativo en identificación de odorantes y umbrales olfativos en los 3 grupos estudiados. [Doty, 1993]

Se han realizado además análisis intergrupales para determinar el desempeño olfativo en pacientes con EP considerando diferentes aspectos de la patología. La mayoría de estos estudios han concluido que *no hay una correlación* entre el déficit olfativo y la progresión de la enfermedad.

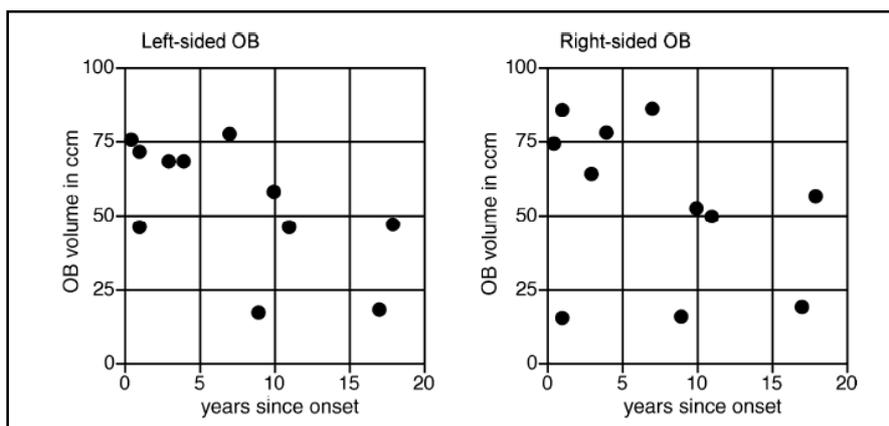
En el año 1983 Ward y colaboradores intentan caracterizar el deterioro olfativo en 72 pacientes con EP, utilizando test de detección y discriminación olfativa. Ellos no encontraron una correlación entre el desempeño olfativo y la edad o duración de la enfermedad. El mismo Doty publica en el año 1988 un artículo en el cual enfatiza la ausencia de correlación del déficit olfativo con signos neurológicos, estado o duración de la enfermedad luego de estudiar a 81 pacientes. (Ver Fig. 10)



**Fig. 10:** Grafico que muestra la escasa correlación entre desempeño olfativo y años de duración en pacientes con EP [Doty, 1988].

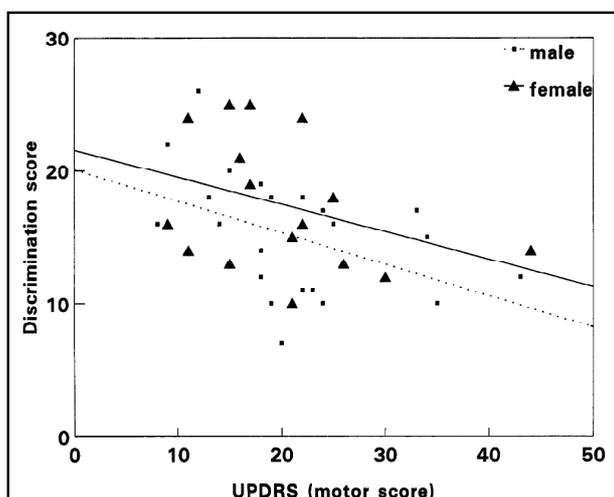
Más recientemente Müller el año 2002, analizaron el desempeño olfativo asociado con diferentes aspectos de la enfermedad. Müller analizó el déficit olfativo en 55 pacientes con EP, 5 de ellos en estado inicial, y realizó un seguimiento de 12 meses, luego de medir la identificación y umbral olfativo, concluye que no hay correlación entre la pérdida olfativa y la progresión de los síntomas motores de la enfermedad, sin embargo, concluye que en el grupo de pacientes iniciales (*de novo*) la función olfativa pareciera decrecer en relación a la duración de la enfermedad, al menos durante la primera fase de ésta.

Posteriormente Mueller *et al.*, (2005) analiza el volumen del bulbo olfatorio de 11 pacientes portadores de EP y los compara con el bulbo olfatorio de sujetos sanos, luego de lo cual concluye que el análisis correlativo de las medidas de función olfatoria y la escala UPDRS – III o la duración de la enfermedad no presentan un nivel de significancia (Ver Fig.12).



**Fig. 11:** Gráfico que muestra la relación entre el volumen del bulbo olfatorio y años de evolución de EP [Mueller, 2005].

Por otra parte, en la misma línea, Tissingh y colegas estudiaron en el año 2001 el déficit olfativo en EP comparando pacientes *de novo* (que no han recibido tratamiento farmacológico) con pacientes tratados farmacológicamente. Luego de someter a estudio a 41 pacientes comparados con 17 sujetos controles, los resultados muestran un severo deterioro del desempeño olfativo en pacientes con EP de ambos grupos (*de novo* y tratados), al ser comparados con un grupo control. Dentro de los dominios olfativos estudiados (identificación, discriminación e identificación), la discriminación presentaría correlación con la severidad motora de la enfermedad, medida a través de UPDRS – III (Ver Fig.N° 12).



**Fig. 12:** Gráfico que muestra la relación entre el desempeño olfativo y el estado motor de los pacientes con EP [Tissingh et al., 2001].

De las investigaciones publicadas, la evidencia en cuanto a la posible correlación entre la duración y severidad de la enfermedad en comparación con el déficit olfativo, muestra resultados que inclinan fuertemente la balanza a favor de la evidencia que apoya la independencia del déficit olfativo. Sin embargo, el tipo de metodología empleada hasta el momento solo ha determinado el

aspecto sensorial del proceso olfativo, sin considerar otros componentes importantes dentro de este proceso como lo es la “*conducta motora olfativa*”, conocida en inglés como “*sniff*”.

En el año 1998 Mesholam y cols., publican un extenso metanálisis que le permite indagar en todas las publicaciones existentes hasta el año 1996, donde se estudió el desempeño olfativo de pacientes con EA y EP, comparados con sujetos sanos. Para ello incluyen un total de 43 estudios. Ellos encontraron que el 100% de los estudios se remitieron a caracterizar el componente sensorial del proceso olfativo a través de las tareas de identificación, reconocimiento y umbral olfativo, sin embargo ninguno de estos trabajos consideraron el componente motor olfativo en la caracterización del déficit olfativo.

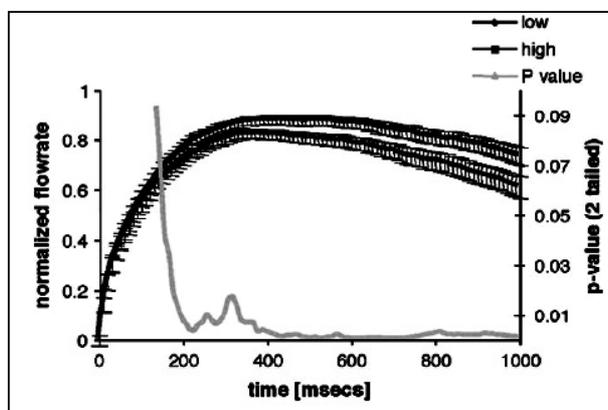
En los estudios de Sobel y cols. en 1997 y 1998, utilizando Resonancia Magnética Funcional (fMRI), mostraron la diferenciación de subsistemas que componen el sistema olfativo. Por una lado se encontraría la “*capacidad de oler*”, de su nombre en inglés “*smelling*”; que hace referencia al componente sensorial de la olfacción, el que involucraría la transducción de odorantes a una señal neuronal y su consecuente procesamiento. Por otra lado la “*conducta motora olfativa*” más comúnmente conocida como “*sniffing*”, es el componente motor de la olfacción e involucra el transporte del estímulo sostenido en el aire hacia los receptores olfativos. Ambos subsistemas activarían zonas neuroanatómicas diferenciadas, por una lado se activaría la corteza piriforme del lóbulo temporal, el giro orbitofrontal medial y posterior del lóbulo frontal, durante la conducta motora olfativa, y por otro la activación del giro orbito-frontal lateral y anterior durante la olfacción (*smelling*), componentes que en conjunto conformaría el sistema olfativo.

Estudios posteriores del mismo autor [Sobel et al., 1998], muestran el rol del cerebelo durante la actividad olfativa, sugiriendo que esta estructura participa en el monitoreo los datos entrantes (concentración del odorante) y ajusta la posición de los estímulos (corriente de aire) relativos a la superficie sensorial a través del control de la conducta motora (*sniff*) en tiempo real, lo que significa que el cerebelo recibe información olfatoria a través de la modulación de la conducta motora, el que modula a su vez el input olfatorio. Esto finalmente podría traducirse en que el volumen del *sniff* (conducta motora) es inversamente proporcional a la concentración del odorante. Bajo la misma premisa, otros autores [Mossel et al., 1991] concluyen que la respuesta neural al odorante es altamente dependiente de la velocidad del flujo de aire y de la velocidad de la conducta motora (*sniff*), que en combinación con la concentración del odorante producen diferentes patrones de respuesta neural.

Especial énfasis se ha puesto sobre la modulación del flujo de aire. Cuando el sistema olfatorio encuentra un odorante concentrado, el vigor de la conducta motora es reducida, y cuando encuentra un odorante diluido, el vigor de la conducta motora incrementa, ambos ajustes ocurren en

tiempo real. Esta relación inversamente proporcional entre vigor de la conducta motora (reflejada en la velocidad del flujo de aire y el volumen resultante del sniff), y la concentración del odorante es transversal a una amplia variedad de olores y cruza un amplio rango de intensidades [Mainland et al., 2005]. La predicción de la reducción del vigor de la conducta motora en respuesta a la intensidad del odorante es lo suficientemente robusta como para que su ausencia sea un indicador clínico de déficit olfativo [Warren, 1994].

Para probar la latencia del sistema olfatomotor, Mainland y cols (2005) usaron los registros del flujo de olfateo combinado con el control temporal sobre la entrega del odorante. Ellos encontraron que la conducta motora olfativa es inicialmente uniforme pero que después es modulada de acuerdo con la concentración del odorante, por lo menos 160 ms seguidos del primer sniff (Fig. 14).



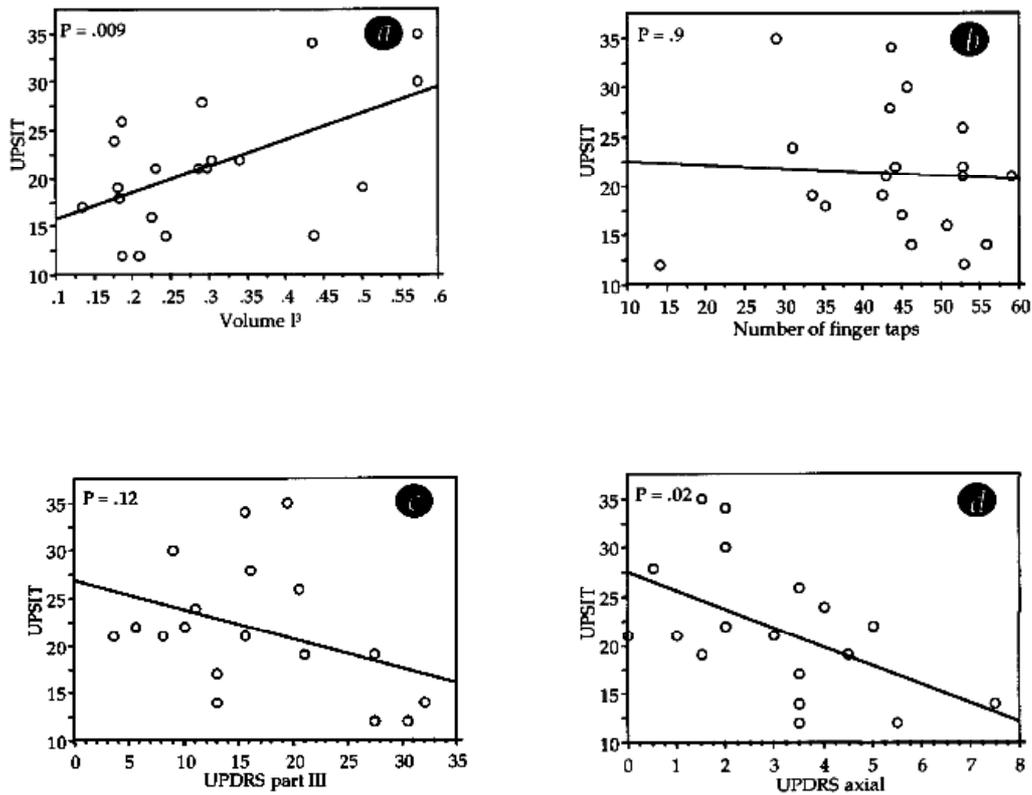
**Fig. N° 13:** En este gráfico se muestra las variaciones en el sniff dependiendo de la concentración del odorante [Mainland et al., 2005]

A partir de los hallazgos mostrados por Mainland en el 2005, los autores concluyen lo siguiente acerca de la actividad motora olfativa:

- Es necesaria para la percepción olfativa
- Afecta la percepción de la intensidad e identidad del odorante
- Dirige la actividad en el cortex olfatorio
- Es rápidamente modulada de una forma odorante-dependiente a través de un dedicado sistema olfatomotor
- Es suficiente para generar una percepción olfatoria de algún tipo, aun en ausencia del odorante

Lo anterior, en su conjunto, les permite aseverar que la conducta motora olfativa es parte importante de la percepción olfativa. En resumen, Noam Sobel y colaboradores (2001) muestran la importancia de la conducta motora olfativa en el procesamiento olfativo global, otorgándole un lugar de

relevancia en la disminución del desempeño olfativo en pacientes con EP. Luego de estudiar a 20 pacientes que padecían la enfermedad, en estado 2 de Hoen y Yahr, compararon los resultados con los obtenidos de 20 sujetos controles pareados por edad. Ellos muestran que la conducta olfatoria motora esta alterada en EP y que a su vez la conducta motora olfativa es capaz de predecir la capacidad olfativa. Una pieza clave que argumenta estos hallazgos es la correlación encontrada entre la conducta motora olfativa y el desempeño sensorial olfativo (Ver Fig.N° 15).



**Fig. N° 14:** (a) gráfico que muestran un correlación significativa entre el desempeño olfativo y el volumen de aire ingresado en el sniff y gráfico que muestra la relación entre estado motor y desempeño olfativo (b), (c), (d) [Sobel et al., 2001].

Los autores proponen que esta alteración más que motora “*per se*”, representa un deterioro en la coordinación de los mecanismo motores, sensoriales y atencionales que se combinan para producir el olfateo, no pareciendo ser solo una extensión del deterioro motor generalizado en la enfermedad. Sin embargo, el trabajo de Sobel y cols solo utilizó un grupo de pacientes que se encuentran en estado inicial-intermedio (Estadio II de Hoen y Yahr), que caracteriza a un paciente con síntomas motores que se han hecho bilaterales y que no presentan limitaciones importantes para realizar actividades cotidianas y laborales simples, su incapacidad sigue siendo discreta o mínima. Por lo tanto, una correlación más específica con los distintos estados de la enfermedad no ha sido establecida.

## **FASE PRE-CLINICA DE ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Estudios clínicos, patológicos y de neuroimagen han mostrado datos que sugieren que una variedad de síntomas no motores puede preceder los clásicos síntomas motores de EP, en años inclusive décadas [Tolosa, 2009].

Los signos pre motores, comprometen deterioro de la olfacción [Doty, 1988; Dubois 1997, Hawkes, 1997], disautonomías, trastornos del sueño, desordenes del humor y de la personalidad, y déficits cognitivos. [Michell *et al.*, 2004]. Los pacientes que padecen EP, podrían tener síntomas no motores detectables antes del comienzo de los síntomas motores porque el daño neuronal nigral y extranigral ocurre antes de que se hagan evidentes los síntomas motores. La duración de las alteraciones dopaminérgicas extranigrales preclínicas, medido a través de tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT); ha estimado que éste período dura entre 2 a 5 años [Marek *et al.*, 1996; Morrish *et al.*, 1996]. Sin embargo, Braak *et al.*, (2006) proponen que hay muchos fenómenos neuropatológicos que ocurre fuera de la vía nigroestriatal, por lo que el proceso patológico pudo haber comenzado mucho antes.

### **Déficit Olfativo**

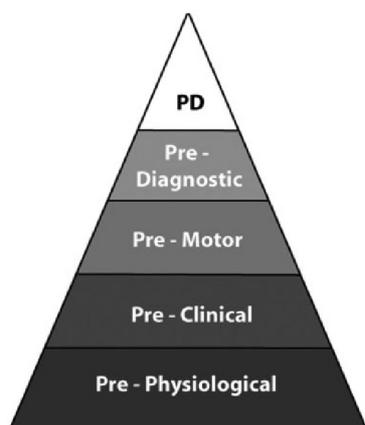
Como se reportó previamente el déficit olfativo se presenta en un alto porcentaje de pacientes con EP, involucrando deterioro de la discriminación, identificación y detección de odorantes. Este déficit olfativo se ha mostrados ser independiente de la severidad y duración de la enfermedad. Esta última observación y un subsecuente numero de estudios ha llevado a creer que la el déficit olfativo es uno de los síntomas pre motores más importantes en EP [Tolosa, 2009].

### **Déficit Cognitivos**

El déficit cognitivo más descrito se relaciona con anormalidades frontales disejecutivas. La disfunción cognitiva en pacientes con EP en estado inicia se restringe a las tareas que requieren respuestas de regulación conductual interna. En la vida diaria, estos déficits podrían no llegar a ser manifiestos por la abundancia de información externa que guía la conducta. Ellos pueden sin embargo, ser evaluados con una batería neuropsicológica en la que haya ausencia de guías o claves externas, en las que se requiera de la memoria de trabajo y el uso de algún tipo de estrategias internas para resolver el problema, ej: test en los que tienen que generar una secuencia o una organización [Wolters, 2000]. Algunos estudios han intentado identificar si los déficit neuropsicológicos están presentes antes del comienzo de los síntomas motores y la literatura muestra resultados contradictorios [Weintraub, 2004; Glosser *et al.*, 1995].

Recientemente Siderwof y cols., (2008), proponen el concepto *Parkinson's Disease at Risk Syndrome* (PARS), que se refiere a aquel individuo que presenta marcadores de alto riesgo de desarrollar la enfermedad, pero que el desorden no podría ser aún diagnosticado de EP. PARS tiene una jerarquía con 4 distintos niveles:

1. Pacientes con *Parkinson Pre-diagnóstico*: pacientes que presentan un síndrome clínico con características motoras que son típicas de EP, pero que aún no cumplen todos los criterios diagnósticos.
2. Pacientes con *Parkinson Promotor*: paciente que no tiene síntomas motores, pero que tiene características de EP como déficit olfativo o depresión, antes de que algún síntoma motor esté presente.
3. *Parkinson pre-clínico*: sujetos que no tienen ningún síntoma clínico pero tienen anomalías en neuroimágenes como en [18F]-fluorodopa PET o transportadores de dopamina (DAT) en SPECT.
4. *Parkinson pre-fisiológico*: individuos que presentan una mutación genética altamente penetrante, pero que no expresan ninguna manifestación de la enfermedad.



**Fig. N° 15:** La pirámide PARS. En este modelo conceptual hay 4 estados que preceden las manifestaciones clínicas de la EP [Siderwof., 2008].

La ausencia de una etiopatogenia clara y comprobable, hace muy difícil predecir con exactitud la presencia de la patología. El debate continúa hasta la actualidad sobre si la etiología de EP es genética [Tanner, 1997; Marras, 2005], medioambiental [Hardy, 2006] o genética susceptible de agentes medioambientales. Especial atención ha consignado la llamada “fase pre-motora” expuesta previamente, en la cual aún sería posible revertir el proceso patológico. Como síntomas de dicha fase se hace evidente la primacía de daño neuronal en estructuras relacionadas al allocórtex, donde el núcleo olfatorio anterior tiene un rol protagónico, por lo que dentro de las sintomatologías pre-motoras de EP, el *déficit olfativo es uno de los más referidos en la literatura científica* [Hawkes, 1999; Müller, 2002; Doty, 1999; Potagas, 1998; Khan, 2004; Sobel, 2001; Hudry, 2003], sin embargo la *presencia del déficit cognitivo como síntoma pre-motor* sigue teniendo pocos adeptos y presentando resultados contradictorios en la literatura científica [Ponsen, 2009].

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **Hipótesis**

El déficit olfativo presentado por los pacientes con enfermedad de Parkinson, se correlaciona positivamente con el déficit de las capacidades cognitivas.

### **Objetivo Principal**

- Caracterizar el déficit olfativo presente en los pacientes con enfermedad de Parkinson y determinar su relación con el estado cognitivo.

### **Objetivos Específicos**

#### Objetivos Metodológicos:

1. Implementar un sistema de registro de la conducta motora olfativa
2. Realizar mediciones de la capacidad olfativa
3. Realizar mediciones de las capacidades cognitivas

#### Objetivos Experimentales:

1. Determinar la prevalencia de déficit olfativo sensorial y motor, de un grupo de pacientes portadores de EP.
2. Caracterizar el déficit olfativo motor utilizando el “*análisis de la respuesta motora*”.
3. Determinar el estado motor de la población estudiada
4. Determinar el estado cognitivo de la población estudiada
5. Analizar la relación entre las características de la enfermedad, el estado cognitivo y el déficit olfativo.

## **Metodología**

### **Muestra**

La técnica de muestreo utilizada fue **-no probabilística e intencionada-**. Se estudiaron pacientes portadores de EP que consultaron en centros especializados de atención neurológica. Se incluyeron además 11 sujetos sanos para el grupo control, el que presentaba características similares respecto de la edad y escolaridad.

### **Tamaño Muestral**

Se sometieron a estudio una serie de 44 pacientes afectados de Enfermedad de Parkinson Idiopática, los que fueron diagnosticados por un médico neurólogo, utilizando los criterios establecidos por el Banco de Cerebros de Londres [Hughes., 1992] (Anexo 1).

Se sometió a estudio a un grupo de sujetos sanos, que no difieren significativamente en edad o en nivel de escolaridad.

Los sujetos serán agrupados en las siguientes categorías:

- **Grupo 1 (G1):** grupo constituido por los sujetos afectados de EP.
- **Grupo 2 (G2):** grupo constituido por sujetos sanos, que no difieren significativamente en edad ni escolaridad del Grupo 1.
- **Grupo Inicial (G-In):** grupo constituido por pacientes afectados por EP, en el que los síntomas se iniciaron durante el último año previo a la participación en este estudio.

### **Criterios de Exclusión**

Fueron excluidos del estudio todos los sujetos que tengan antecedentes de abuso de alcohol o drogas, desórdenes psiquiátricos que hayan sido tratados con neurolépticos y aquellos que tengan menos de 4 años de escolaridad. Fueron excluidos también aquellos que presenten algún tipo de enfermedad respiratoria o pulmonar al momento de la evaluación y aquellos con antecedentes de tabaquismo crónico.

Los sujetos de estudio firmaron un consentimiento informado para participar de la investigación, en el que se explicó en detalle las condiciones y objetivos de la investigación (Anexo 2).

## **Protocolo de Estudio**

### **Evaluación del estado olfativo**

Se realizó una evaluación olfativa a través de las siguientes técnicas.

#### **Identificación de Olores:**

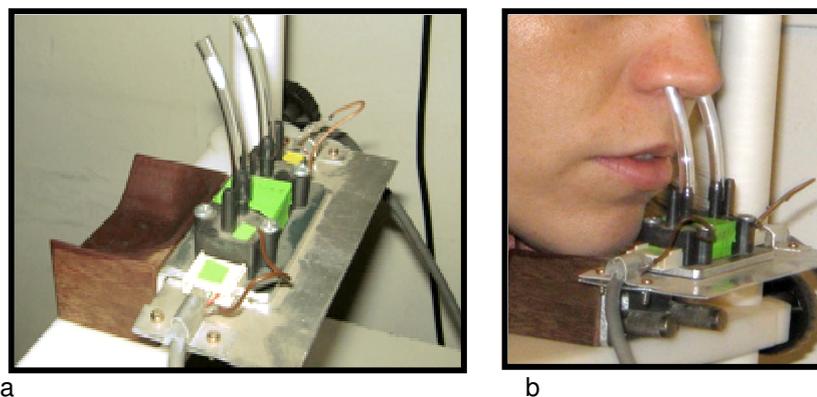
Se utilizó el instrumento *Sniffin´Sticks® – Olfactory Test*, en su versión “Screening 12”. En un box de atención clínica se le presentó al sujeto un total de 12 odorantes. La tarea del sujeto fue identificar los odorantes en concentraciones supraumbrales (ej: naranja, café, etc.) de una lista de 4 alternativas cada uno. Es un método de “*Selección Forzada*”, en el cual el sujeto debe elegir uno de los cuatro conceptos. No existe la alternativa “sin odorante”. El resultado del test es la suma de la cantidad de olores identificados correctamente. Las respuestas entregadas por el sujeto se anotaron en un cuadernillo de repuestas especialmente destinado para ello.

#### **Detección del Umbral Olfativo:**

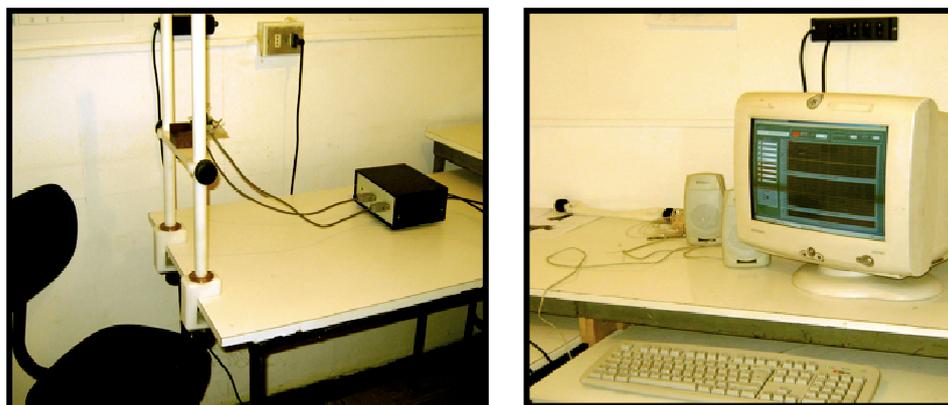
Para la detección del umbral se utilizó isomilacetato y ácido propiónico en todos los sujetos. Estos odorantes fueron elegidos por activar el sistema olfativo (isomilacetato) y el sistema trigeminal (ácido propiónico). La dilución de los odorantes fue preparada en aceite mineralizado que no posee olor. Los pares presentados consistían en frasco con odorante y un frasco sin odorante, solo con aceite mineralizado. El sujeto debía responder si había algún odorante en el frasco presentado y elegir forzosamente una de dos alternativas (si/no). Se utilizó una concentración ascendente de odorantes, que fue construida por una escala logarítmica de 3 (Ver Metodología en Sobel et al., 2001). Una vez que el paciente respondió 5 aciertos consecutivos se considera suficiente como criterios para umbral.

#### **Análisis de la conducta motora olfativa:**

Los parámetros de la conducta motora olfativa fueron registrados durante la olfacción de diferentes odorantes. Para ello se implementó un sistema de medición de olfato (SMO), que consiste en dos sensores que captan las variaciones de presión de aire. A los sujetos se les puso dos pequeños conductos de plástico flexible al interior de la nariz, los que están sujetos a los sensores. (Ver figura N° 16). Los sensores se conectan a una interfase para la adquisición de datos, los que fueron almacenados en un computador. (Ver Fig. N° 17).



**Fig. N° 16:** En esta figura se pueden ver los dos tubos plásticos flexibles, están conectados a dos sensores de presión de aire (a), que se ubican al interior de la nariz de cada sujeto (b).

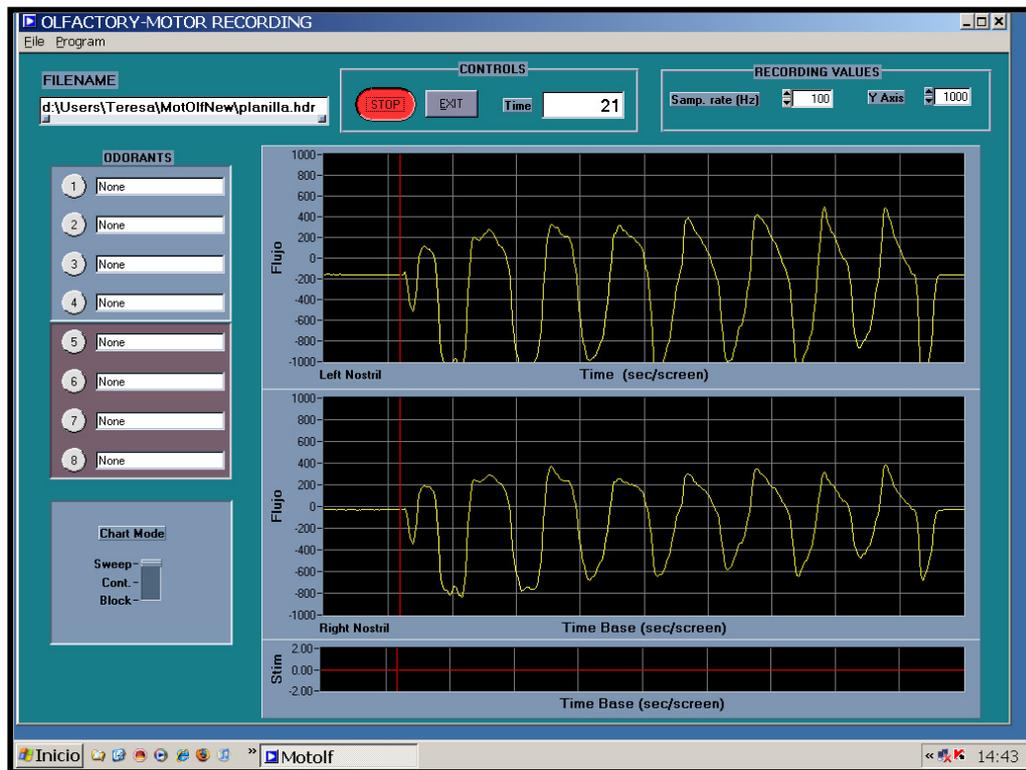


**Fig. N° 17:** En esta figura se pueden ver la conexión de los sensores con una interfase (a). Y luego como ésta se conecta a un computador (b).

Las medidas de flujo de aire, duración, y volumen fueron extraídas con un software comercialmente disponible, diseñado específicamente para estas medidas (Chart 3.6.3, A.D Instruments). (Ver Fig. N° 18). Los valores y parámetros obtenidos se analizaron posteriormente con el software Matlab.

Se realizaron 3 pruebas para la medición de la conducta motora olfativa:

- **Primera Prueba:** el sujeto debía oler el odorante presentado en concentración umbral (isoamil acetato / ácido propiónico).
- **Segunda Prueba:** el sujeto debía oler el odorante presentado en concentración supraumbral (isoamil acetato/ácido propiónico).
- **Tercera Prueba:** indujimos verbalmente al sujeto a realizar su mejor desempeño olfativo (isoamil acetato/ácido propiónico).



**Fig. N° 17:** Aquí se puede ver la señal en tiempo real. En el extremo izquierdo de la imagen se ubican los 6 odorantes que se muestran al sujeto, mientras se registra la información acerca de la conducta motora olfativa.

### Evaluación del estado motor

Cada paciente fue evaluado por un médico especialista en Neurología, quién realizó una historia clínica, examen físico y neurológico. Para la medición del estado motor administró las siguientes escalas:

#### **Escala UPDRS-III** (Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Parte III Examen Motor):

Es una escala que permite medir el curso longitudinal de la enfermedad de parkinson. El ítem motor mide el avance de los aspectos motores de la enfermedad [Fhan, 1987].

#### **Escala Hoehn & Yahr** (Hoehn and Yahr Staging of Parkinson's Disease):

Escala que permite identificar el estadio de la enfermedad dependiendo de la sintomatología presentada por el paciente. Los estadios se encuentran divididos en 5, siendo el primero el mas leve [Hoen M & Yahr M, 1967].

### **Evaluación del estado cognitivo**

Se aplicó una batería de Test Neuropsicológicos, los que permitan dar a conocer el estado cognitivo del paciente. Se realizó por un psicólogo/a experto en la aplicación de test neuropsicológicos, en un lugar especialmente destinado para ello. Serán utilizados los test neuropsicológicos que se describe a continuación. (Información sobre la validez y confiabilidad de éstos instrumento están disponibles en Anexo N°4).

1. **Test de Sortear Cartas de Wisconsin:** Es un instrumento de medición de las habilidades de desarrollo y aplicación de nuevos conceptos y los subsecuentes cambios de estrategia, el cuál requiere que el sujeto suprima una respuesta correcta aprendida previamente y responda y aprenda una nueva alternativa.
2. **Weschler Memory Scale – III (Ítems de Atención):** Permite una medida de la atención a través de Ítems de secuencias de letras y números, control mental y span de dígitos.
3. **Test de Figura Compleja de Rey (Copia):** Este instrumento permite la medición de habilidades y estrategias constructivas dirigidas a un objetivo.
4. **Test de Memoria de Grober y Buschke:** Es un instrumento que permite medir el aprendizaje verbal y memoria durante múltiples tareas de aprendizaje. El paciente escucha una lista de palabras aprendiendo también a que categoría semántica corresponde. El paciente debe evocar las palabras aprendidas y luego reconocerlas dentro de una variedad de otras palabras.
5. **Fluidez Verbal:** Esta tarea evalúa la producción espontánea de palabras bajo restringidas condiciones de búsqueda.
6. **Torre de Londres – Universidad de Drexel (TOL DX):** permite valorar la capacidad de planificación y estrategia.
7. **Trail Making Test Forma A y B:** fue diseñado originalmente, para medir la capacidad de atención. Sin embargo, los estudios posteriores han permitido determinar que el TMT A mide; atención sostenida, búsqueda visual, coordinación y velocidad visomotriz. Mientras que el TMT B, además de las funciones evaluadas en el TMT A, mide; flexibilidad cognitiva, atención dividida, memoria de trabajo e inhibición.

## **Análisis de Datos**

Para el análisis de los datos se utilizó el Software Estadístico *Statmost*, para Windows.

En primer lugar se realizó un el test de Normalidad para todos los datos obtenidos con el test *Lilliefors test* el que arrojó un valor  $p < 0,05$  en todas las variables analizadas, por lo que debemos rechazar la Hipótesis Nula (HO), de éste modo podemos concluir que los datos obtenidos son no paramétricos, es decir, no siguen una distribución normal. Por lo tanto, para la determinación de una diferencia significativa en los grupos experimentales se utilizó el método estadístico no paramétrico *U Mann Whitney* en caso de dos variables y en caso de 3 o más se utilizó el estadístico *ANOVA no paramétrica*. Para determinar diferencias significativas de un grupo se utilizó un test post hoc.

Los distintos parámetros olfativos, motores y cognitivos se estudiarán utilizando una regresión lineal simple entre 2 parámetros. Para ello obtuvimos el Coeficiente de Correlación de Spearman.

## Resultados

### 1. Características de la muestra

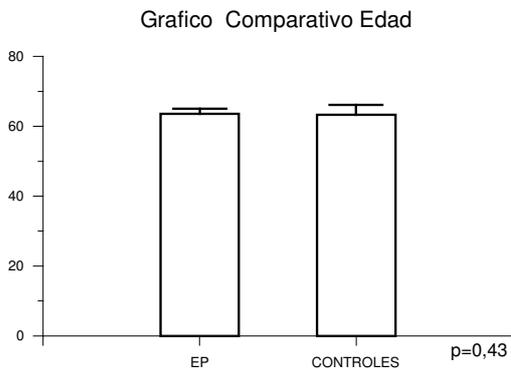
La muestra estudiada consistió en un grupo de **44 pacientes** que padecen de Enfermedad de Parkinson, al que llamamos **Grupo 1 (G1)**. Los pacientes fueron evaluados en estado "on", todos se encontraban en tratamiento farmacológico con Levodopa, en todos los casos asociada a agonistas dopaminérgicos, el 63% de los casos con una media de  $817 \pm 428$  mg equivalentes de Levodopa (100 mg de levodopa carbidopa equivalen a 1 mg de pramipexole, 1 mg de pergolide o 10 mg de bromocriptina). Se estudió además a un grupo de sujetos controles sanos (11 sujetos), al que llamamos **Grupo 2 (G2)**.

En la Tabla N° 1 se muestran las características demográficas y clínicas de los grupos estudiados. Y en los gráficos N° 1 y N° 2 se muestran los valores medios y el error estándar de ambos grupos, donde se evidencia que no hay diferencias estadísticas entre ambos grupos, respecto de la edad (*U de Mann-Whitney,  $p=0,43$* ), ni la escolaridad (*U de Mann-Whitney,  $p=0,051$* ).

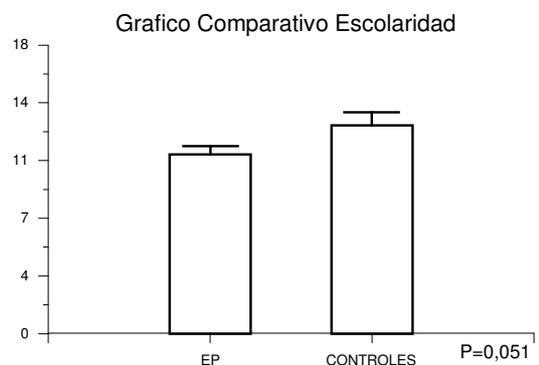
Respecto del género, en el gráfico N° 3 se muestra que no hay diferencias significativas en el desempeño olfativo entre hombre y mujeres pertenecientes al G1 (*U de Mann-Whitney,  $p=0,2$* ).

	Edad	Años de escolaridad	Años de evolución	UPDRS III	Hoen & Yhar	Levodopa Equivalente (mg)
<b>Grupo 1</b>	$63,7 \pm 10,2$	$11,3 \pm 3,6$	$5,8 \pm 4,9$	$16,1 \pm 10,1$	$2,2 \pm 0,7$	$817 \pm 428$ mg
<b>Grupo 2</b>	$62,3 \pm 9,3$	$13,9 \pm 2,7$	----	----	----	----

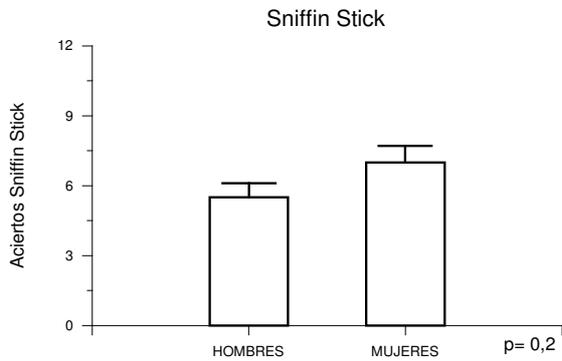
**Tabla N° 1:** muestra las características demográficas de los grupos estudiados y las características clínicas del grupo de pacientes con EP.



**Grafico N° 1:** muestra los valores medios y error estándar de ambos grupos, respecto de la edad.



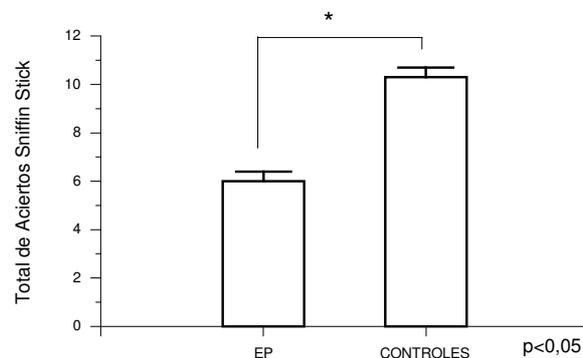
**Grafico N° 2:** muestra los promedios y error estándar de ambos grupos, en cuanto a los años de escolaridad.



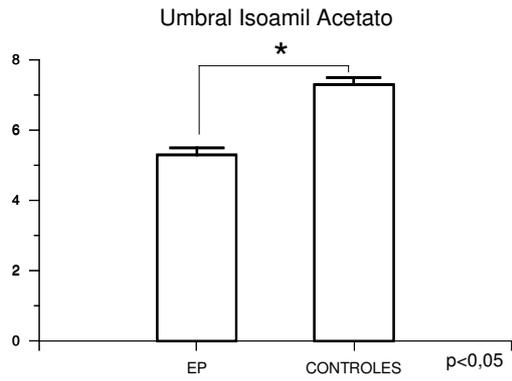
**Grafico N°3:** muestra el rendimiento del G1 separado por género. No hay diferencias significativas.

## 2. Los pacientes con Enfermedad de Parkinson presentan déficit olfativo sensorial

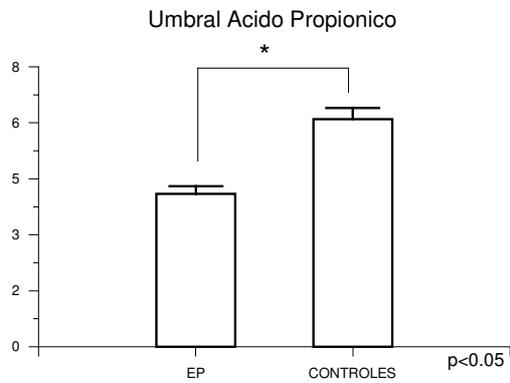
Existe una gran cantidad de evidencia durante las últimas 3 décadas que muestran la presencia de déficit olfativo en pacientes con EP. Uno de los objetivos de nuestra investigación es detectar la presencia de déficit olfativo en el grupo de estudio, el que fue medido por la capacidad de identificar correctamente los odorantes presentados, utilizando el Test Sniffin Stick y a través de la detección del umbral olfativo de Isoamil Acetato y Acido Propiónico. Los gráficos N° 3, 4 y 5 muestran el valor promedio y el error estándar de los grupos estudiados, que manifiestan una diferencia significativa entre ambos grupos (G1 Y G2) (*U de Mann-Whitney*,  $p < 0,05$ ) para todas las medidas mencionadas previamente. En el grafico N° 6 se muestra el estado olfativo de los sujetos del G1, luego de que el rendimiento fue ajustado por edad. Las clasificaciones clínicas corresponden a **Anosmia Funcional, Hiposmia y Normosmia**.



**Grafico N° 3:** Cada barra representa los valores promedios y error estándar de los dos grupos estudiados (EP y Controles) en cuanto a la capacidad de identificación de odorantes en el test Sniffin Stick. Se muestra que ambos grupos presentan una diferencia estadísticamente significativa en la capacidad olfativa sensorial.



**Grafico N° 4:** Cada barra representa los valores promedios y error estándar de los dos grupos estudiados (EP y Controles) en la capacidad de detectar el umbral del odorante Isoamil Acetato. Se muestra en el gráfico que ambos grupos presentan una diferencia estadísticamente significativa.



**Grafico N° 5:** Cada barra representa los valores promedios y error estándar de los dos grupos estudiados (EP y Controles) en la capacidad de detectar el umbral de Acido Propiónico. Se muestra en el gráfico que ambos grupos presentan una diferencia estadísticamente significativa.

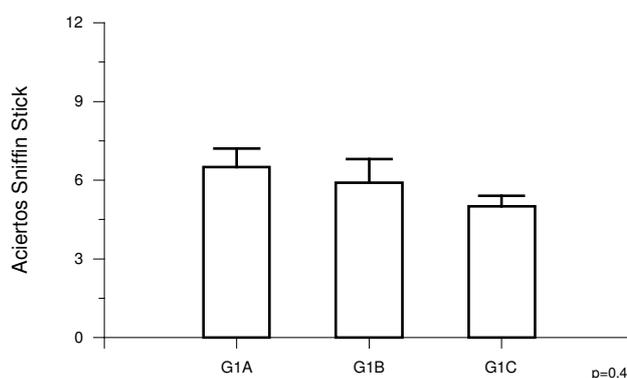


**Grafico N° 6:** Este grafico de torta, muestra que el desempeño olfativo de los sujetos del G1 en el Test Sniffin Stick ubica al 85 % de los sujetos en un rango que indica déficit olfativo (anosmia o hiposmia). Los datos fueron ajustados por edad.

Al hacer un análisis intra-grupal de las capacidades olfativas, en *relación a los años de evolución*, podemos ver que no hay diferencias estadísticamente significativas en los distintos subgrupos. Los pacientes fueron agrupados de la siguiente manera:

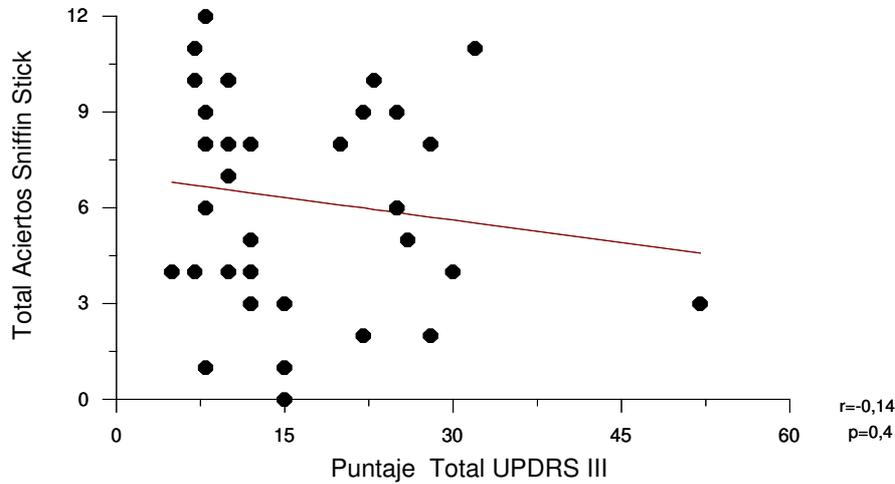
- **Grupo G1A:** tiene un período de evolución de la enfermedad de 0 a 2 años.
- **Grupo G1B:** tiene un período de evolución de la enfermedad de 6 a 8 años
- **Grupo G1C:** tiene un período de evolución de la enfermedad de 11 años o más

Se realizó un ANOVA de una vía para los datos de 44 pacientes, divididos en 3 grupos según los años de evolución de la enfermedad, para la tarea de identificación de odorante en el Test Sniffin Stick. Los resultados indican que los grupos no son diferentes, basado en el cálculo del valor de  $(F=3,2)$  y una probabilidad de 0.4 ( $p=0,4$ ). Los resultados se muestran en el gráfico N° 7.



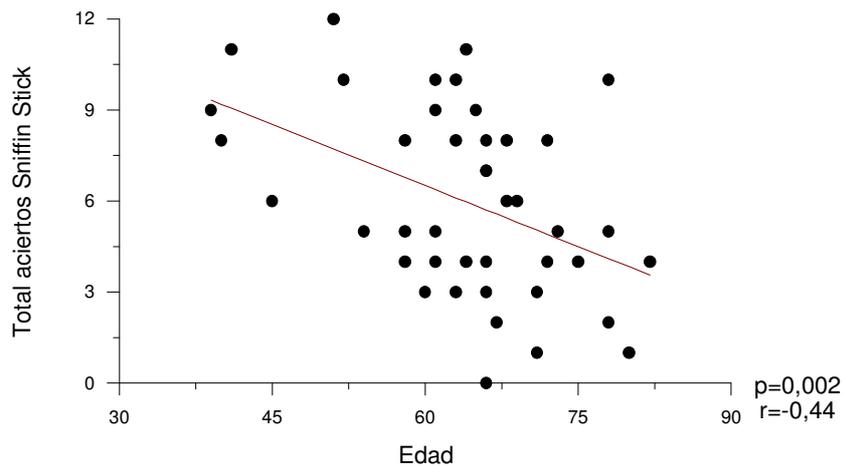
**Grafico N° 7:** Las barras de ésta grafico muestran el desempeño de los 3 subgrupos en la tarea de identificación de odorantes. Los sujetos de G1 fueron separados según años de evolución de la enfermedad, se agruparon en G1A, G1B y G1C. Se muestra que no existe una diferencia significativa entre los 3 grupos, según ANOVA de una vía con un  $p=0,4$  y  $F= 3,2$ .

Analizamos la progresión de la enfermedad y su correlación el déficit olfativo y no encontramos una correlación significativa entre éstas variables. Se realizó un análisis de correlación de Spearman entre los '**valores de la escala UPDRS- parte III**' y el '**total de aciertos en test Sniffin Stick**'. Los resultados indican que no existe asociación con un coeficiente de correlación  $r= -0,14$  y un  $p=0,4$ . (Ver Grafico N° 8).



**Grafico N° 8:** El grafico muestra el rendimiento de G1 en identificación de odorantes y la relación con el puntaje obtenido en la Escala UPDRS, en la subescala motora parte III. Se evidencia que no hay una asociación estadísticamente significativa según el análisis de correlación de Spearman, con un coeficiente de correlación  $r = 0,14$  y un  $p = 0,4$ .

La literatura científica muestra que la edad es un factor fuertemente relacionado con la pérdida olfativa. En nuestro grupo de estudio encontramos una correlación significativa entre estas dos variables. Se realizó un análisis de correlación de Spearman que arrojó un  $r = -0,44$  con un  $p = 0,002$ . Valores se muestran en grafico N° 9.



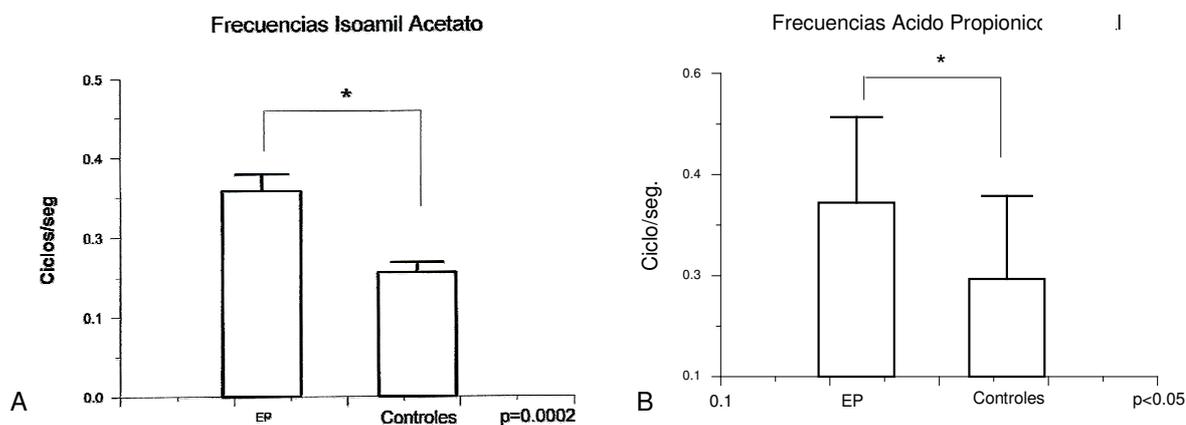
**Grafico N° 9:** El grafico muestra el rendimiento de G1 en identificación de odorantes y la relación con la edad de los sujetos. Se manifiesta que hay una correlación estadísticamente significativa según el análisis de correlación de Spearman, con un coeficiente de correlación  $r = -0,44$  y un  $p = 0,002$ .

### 3. Los pacientes con Enfermedad de Parkinson presentan diferencia en el olfateo, comparados con el grupo control

Uno de los objetivos relevantes de éste estudio es conocer las diferencias en el patrón de olfateo presentado por los pacientes con EP, en comparación con el grupo control. El sniff puede ser operacionalmente definido como una serie de rápidas y rítmicas inhalaciones realizadas con el objeto de obtener información acerca de los odorantes en el medio ambiente [Kepecs, 2006]. Sobel y cols., publicaron en el año 2001 los resultados del estudio del patrón de olfateo en pacientes con EP, llegando a la conclusión que todas las medidas de olfateo están alteradas en pacientes con EP al ser comparados con sujetos controles.

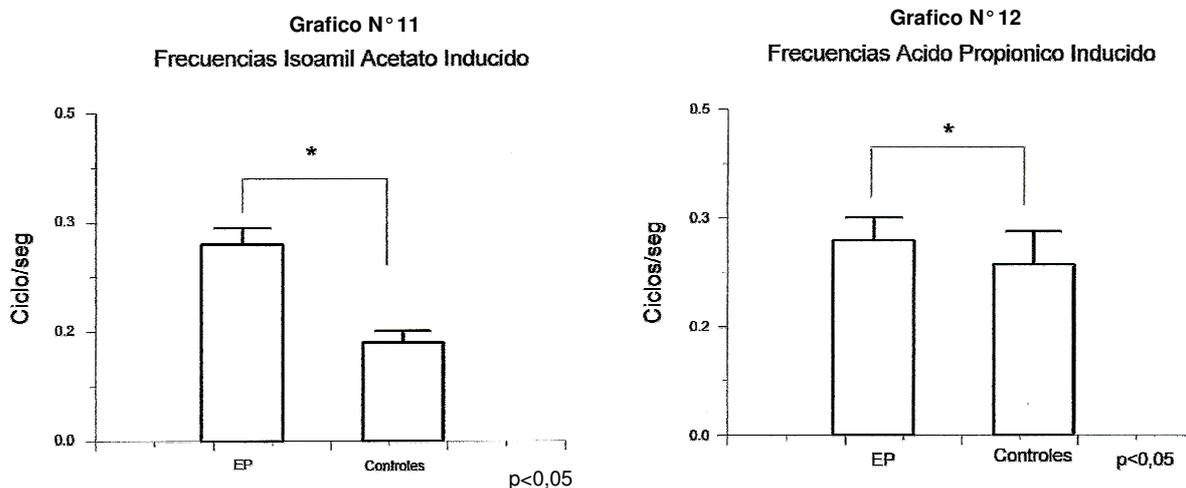
En nuestra investigación, incluimos el estudio de la conducta motora olfativa. Para la medición del olfateo utilizamos dos medidas: i) tasa de frecuencia e ii) integral del desempeño olfativo motor de los sujetos estudiados, durante 3 pruebas descritas previamente (ver metodología). Los resultados de estos experimentos muestran que:

Los pacientes con EP presentan una mayor frecuencia de “olfateos” que los sujetos controles en tareas de olfateo espontáneo frente a isoamil acetato en la prueba 1 (umbral) (U de Mann-Whitney,  $p < 0,05$ ) (ver Grafico N°10a) y en tareas de olfateo espontáneo frente a ácido propiónico en nivel umbral (prueba 1) (U de Mann-Whitney,  $p < 0,05$ ) (ver Grafico N°10b).



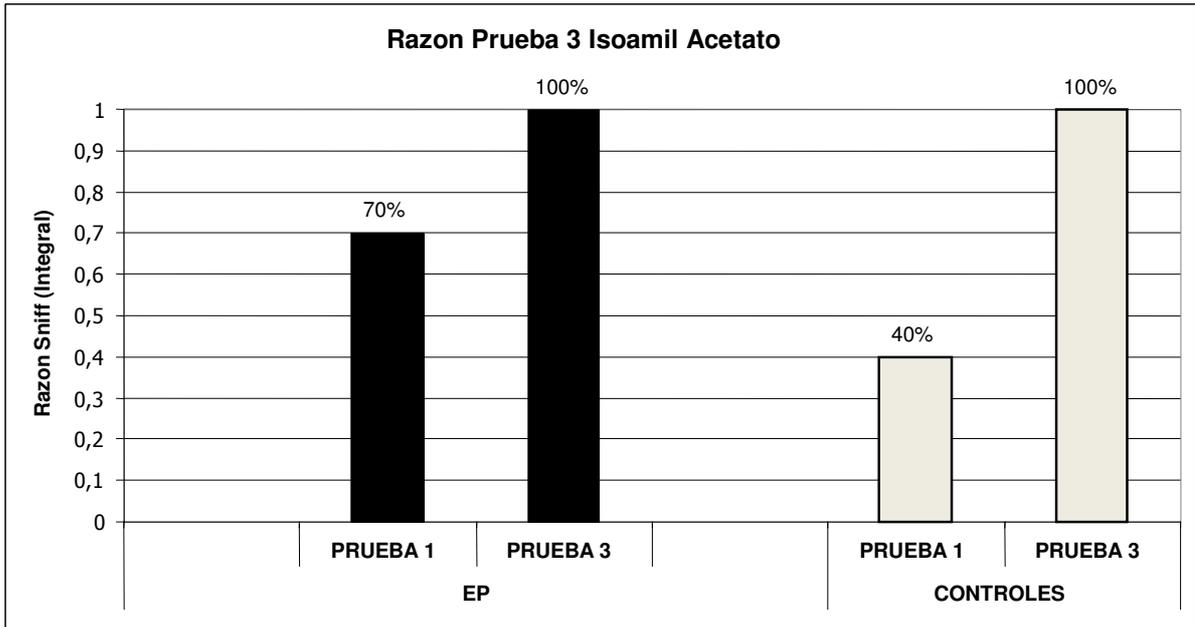
**Grafico N° 10 A y B:** Los gráficos muestran el rendimiento de ambos grupos en cuanto a las tasas de frecuencia en las prueba 1 para isoamil acetato y ácido propiónico, utilizadas para medir la conducta motora olfativa. Para isoamil acetato (A) y ácido propiónico (B), los resultados indicaron que hay diferencias significativas al comparar G1 versus sujetos sanos (U de Mann-Whitney,  $p < 0,05$ ), ya que éste último presenta una menor tasa de frecuencia motora olfativa, en comparación con el grupo de pacientes.

Los pacientes con EP presentan diferencias significativas en la tasa de frecuencia en tareas motora olfativa frente a isoamil acetato y ácido propiónico, cuando se le induce a entregar el mejor desempeño posible. (Ver Gráficos N° 11 y N° 12).

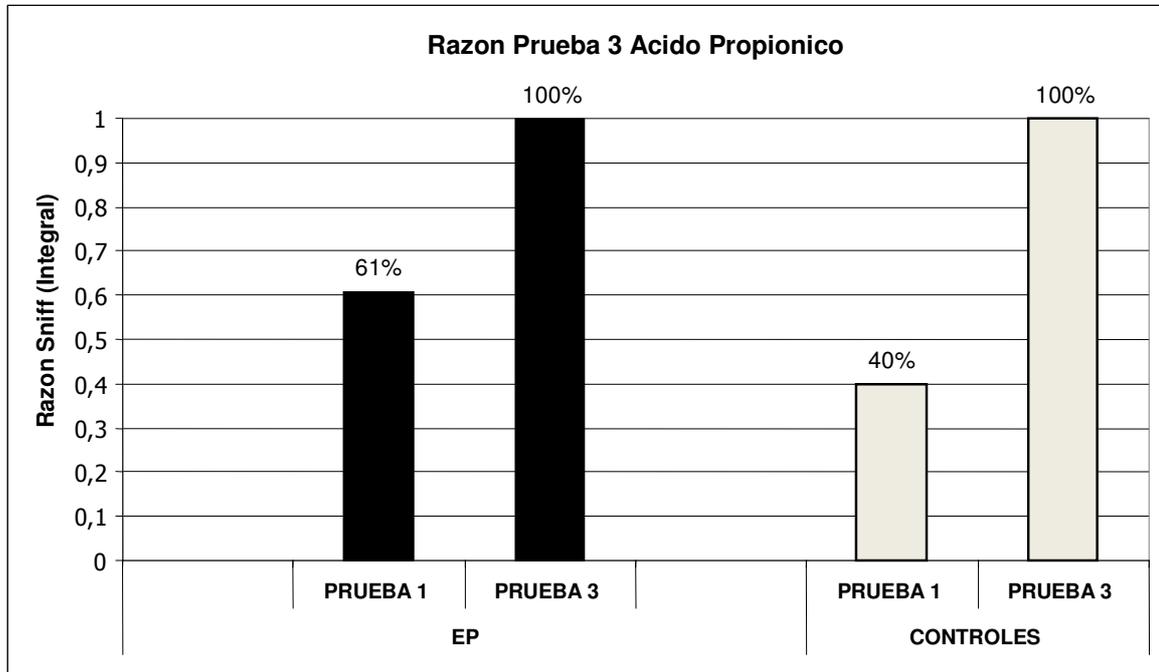


**Graficos N° 11 y 12:** Los gráficos muestra el rendimiento de ambos grupos en cuanto a las tasas de frecuencia en la prueba 3 para isoamil acetato y la prueba 3 para ácido propiónico. En ambas ocasiones indujimos verbalmente al paciente a entregar el mejor desempeño olfativo posible. Se muestra que hay diferencias significativas al comparar ambos grupos, para las pruebas con isoamil acetato (**Grafico N° 11**) y con ácido propiónico (**Grafico N° 12**) (*U de Mann-Whitney,  $p < 0,05$* ).

Luego comparamos el valor correspondiente a la integral de cada ciclo respiratorio que está relacionado directamente a la amplitud y la duración de cada ciclo para ambos grupos. Esta medida nos da una relación comparativa del volumen de aire que el individuo inspira en cada ensayo. Como hay muchos factores que influyen en el desempeño de la tarea, por ejemplo la distancia entre la nariz y los sensores, que no pudimos controlar por el diseño del sistema de medición de olfato utilizado, no obtuvimos un valor absoluto, por lo que mostraremos la razón de olfateo obtenida al dividir el volumen (integral) de olfateo en la pruebas 1, por el volumen (integral) total obtenido en la prueba 3, donde indujimos verbalmente al paciente a entregar el mejor desempeño posible, éste será entonces considerado nuestro 100%. En los gráficos N° 13 A y B podemos ver el desempeño de los dos grupos de estudio frente a Isoamil Acetato y a Acido Propiónico. Lo interesante aquí, es notar las diferencias que presentan los grupos al comparar la prueba 1 (oler de forma espontánea) y la prueba 3 (inducidos a entregar su mejor desempeño olfativo). Como se evidencia en el grafico N° 13 A, los pacientes con EP varían su capacidad motora olfativa en un 30% frente a isoamil acetato a diferencia del grupo de los sujetos sanos, el que muestra una variación en su capacidad olfativa motora de un 60% cuando se les induce a entregar su mejor desempeño. En el grafico N° 13 B se muestran las diferencias en el desempeño motor de ambos grupos, frente a ácido propiónico.



**Grafico N° 13 A:** El grafico muestra las diferencias en la razón de variación del volumen (medido por la integral), cuando ambos grupos son inducidos a entregar el mejor desempeño posible (prueba 3). Como muestran las barras, la capacidad motora olfativa varió en un 60% en los sujetos controles frente a isoamilacetato, en cambio el grupo de pacientes lo hizo solo en un 30%.



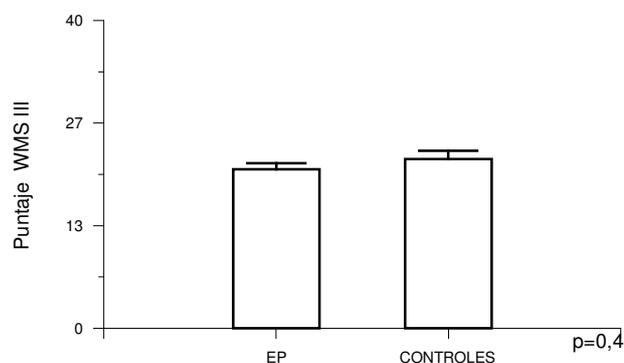
**Grafico N° 13 B:** El grafico muestra la razón de aumento del volumen (medido por la integral), cuando ambos grupos son inducidos a entregar el mejor desempeño posible y se compara con el desempeño en la prueba 1. Como muestran las barras, el grupo de sujetos controles aumentó en un 60% su capacidad motora olfativa, en cambio el grupo de pacientes solo lo hizo en un 39%.

#### 4. Los pacientes con EP presentan déficits cognitivos

Otro de los objetivos relevantes de éste estudio, es conocer el estado cognitivo de los pacientes con Enfermedad de Parkinson, para lo cuál se aplicó una batería de test neuropsicológicos. Mostraremos los datos según la función cognitiva examinada.

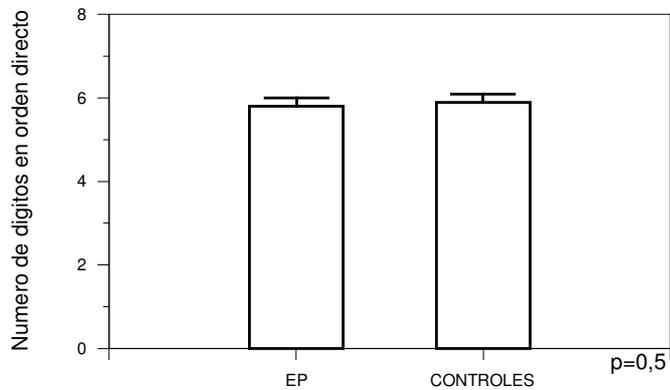
##### a. Atención

Se aplicó el ítem de Control Mental de la Escala de Memoria de Weschler (WMS II); que muestra que ambos grupos presentaron rendimientos similares, sin que exista entre ellos alguna diferencia significativa (*Mann-Whitney Test*  $p=0,4$ ) (Grafico N° 14).

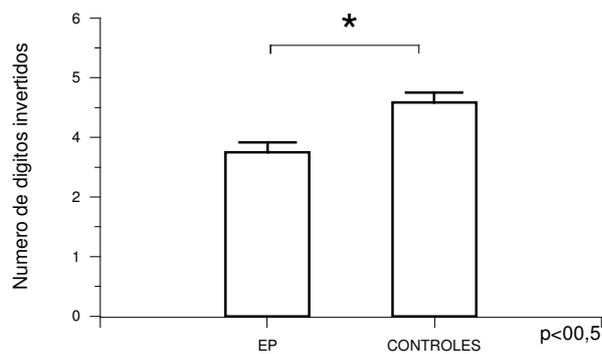


**Grafico N° 14:** El grafico muestra el rendimiento de ambos grupos estudiados (EP y Controles) en tareas de control mental. El análisis estadístico muestra que no hay diferencias significativas.

Continuando con el estudio de la capacidad atencional, se realizó además la tarea de Span de Dígitos directos e inversos, una tarea que requiere de memoria inmediata y memoria de trabajo, dos funciones directamente relacionadas con la capacidad de atención. En dígitos directos los pacientes con EP presentan rendimientos similares con los sujetos controles (Grafico N° 15), sin que exista una diferencia estadísticamente significativa (*Mann-Whitney Test*,  $p=0,5$ ), lo que si ocurre en la tares de inversión de dígitos inversos (*Mann-Whitney Test*,  $p<0,05$ ). (Grafico N° 16).



**Grafico N° 15:** En este grafico se muestran los rendimientos de ambos grupos en una tarea de atención. Los resultados indican que ambos grupos presentan rendimientos similares estadísticamente.

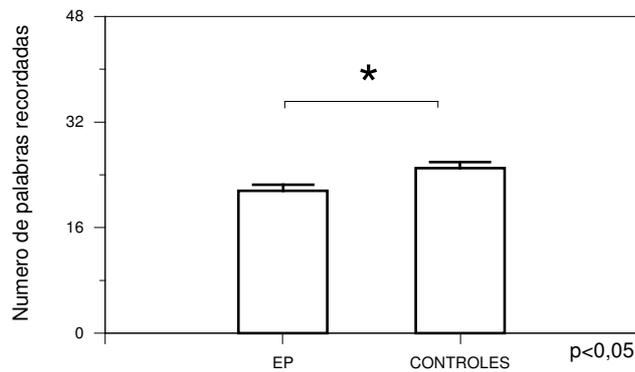


**Grafico N° 16:** En este grafico se muestran los valores promedios y error estándar de ambos grupos en tareas de atención. Los resultados indican que ambos grupos se diferencian significativamente en la capacidad de invertir dígitos, indicando que el grupo de paciente con EP presenta un rendimiento inferior en memoria de trabajo.

**b. Memoria**

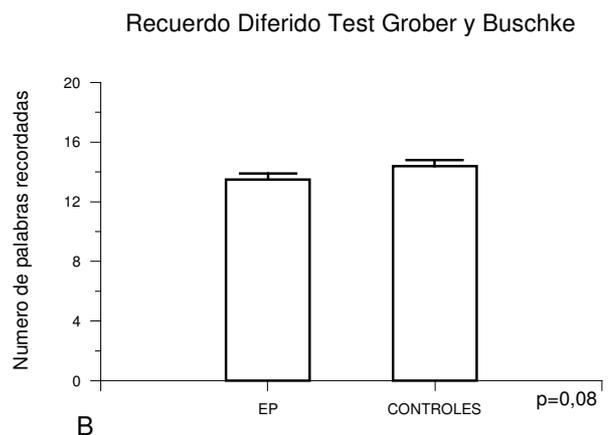
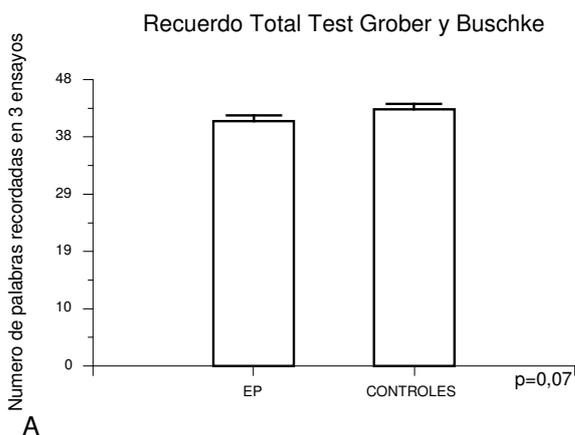
Para el estudio de la memoria, se utilizó un test de memoria episódica que permite conocer la capacidad de registrar información verbal y luego recuperarla. La recuperación de la información ocurre de forma inmediata y luego un período de 20 minutos. Una vez que la información verbal es aprendida el sujeto tiene dos formas de recuperar la información, en primer lugar se le pide que recupere de forma espontánea las palabras aprendidas lo que llamaremos *‘recuerdo libre’* y una segunda instancia en que le entregamos claves semánticas al paciente para conocer si el paciente se beneficia, a lo que llamaremos *‘recuerdo inducido’*. La comparación de ambos grupos nos muestra que G1 presenta un rendimiento inferior al grupo control en el total de *‘recuerdo libre’*, (*Mann-Whitney Test*,  $p < 0,05$ ) lo que indica que los pacientes con EP presentan dificultades en recuperar la información de forma espontánea. Los resultados se muestran en gráfico N°17.

### Recuerdo Libre Test Grober y Buschke



**Gráfico N° 17:** En este gráfico se muestran los valores promedio y error estándar de ambos grupos en tareas de recuerdo libre. Los resultados indican que los pacientes con EP presentan un rendimiento significativamente inferior en ésta tarea que los sujetos controles.

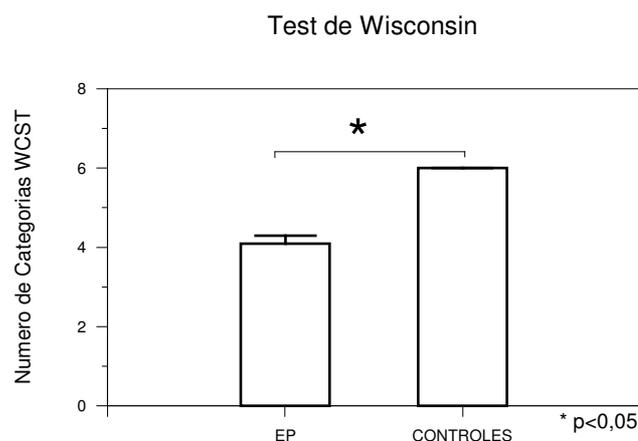
Hay una gran cantidad de evidencia [D'Esposito, 2003], que propone que la recuperación de la información aprendida previamente requiere de la participación de los hipocampos y de la corteza frontal, teniendo ésta última zona particular relevancia en la evocación espontánea. Se han descrito casos en que pacientes con alteraciones de la corteza frontal presentan déficit en recuerdo libre, sin embargo aumentan considerablemente su rendimiento cuando se incorporan claves semánticas, llegando a la normalización del rendimiento, esto debido a que la corteza frontal permite organizar el modo en el que se recupera la información almacenada previamente. Esta diferencia en el rendimiento no la vemos en la capacidad de 'recuerdo total' de los grupos estudiados, que incluye la información recuperada de forma espontánea y con claves semánticas, lo que indica que ambos grupos presentan rendimientos sin diferencias significativas (*Mann-Whitney Test*  $p > 0,05$ ) en tareas de memoria de evocación. Lo mismo ocurre en la evocación de palabras luego de un intervalo de 20 minutos (*Mann-Whitney Test*  $p > 0,05$ ). Los gráficos N° 18 A y B muestran lo expuesto anteriormente.



**Gráficos N° 18 A y B:** Estos gráficos muestran los rendimientos ambos grupos en tareas de memoria de evocación, los que no arrojan diferencias significativas.

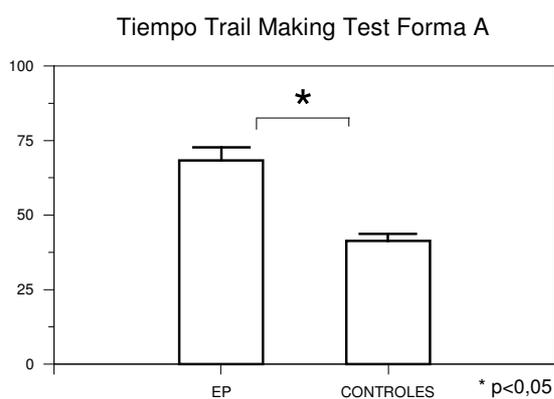
### c. Funciones Frontales

Existe evidencia acumulada de que uno de los principales déficit cognitivos presentados en los pacientes con EP es el de las funciones frontales, donde destaca déficit en flexibilidad cognitiva, en capacidad de planificación y baja velocidad de procesamiento de la información. Para ello se aplicó una batería neuropsicológica con énfasis en las funciones frontales. Como se muestra en el Grafico N° 19, los rendimiento de ambos grupos difieren significativamente (*Mann-Whitney Test*  $p > 0,05$ ), mostrando el grupo de los pacientes un rendimiento inferior que los sujeto sanos en la capacidad de flexibilidad cognitiva medida a través del numero de categorías encontradas en el Test de Wisconsin.

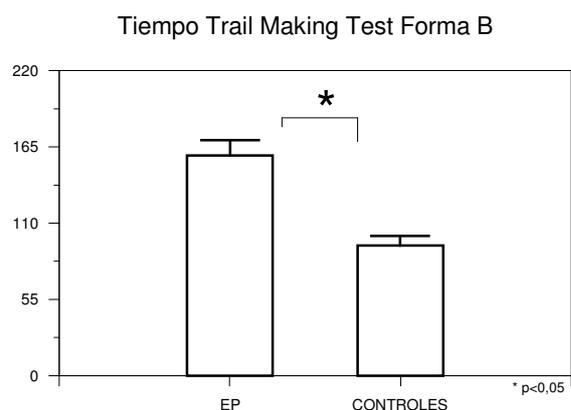


**Grafico N° 19:** muestra la diferencia entre ambos grupos (*Mann-Whitney Test*  $p < 0,05$ ), respecto de las categorías encontradas durante la aplicación del Test de Wisconsin. Es un indicador de la flexibilidad cognitiva y capacidad de abstracción.

A continuación mostramos los resultados obtenidos en tareas en las que se mide la velocidad de procesamiento de la información. Vemos en gráficos N° 20 y 21 que los pacientes con EP presentan un rendimiento significativamente inferior a los sujetos del grupo control (*Mann-Whitney Test*,  $p < 0,05$ ), en los test Trail Making Forma A y B.

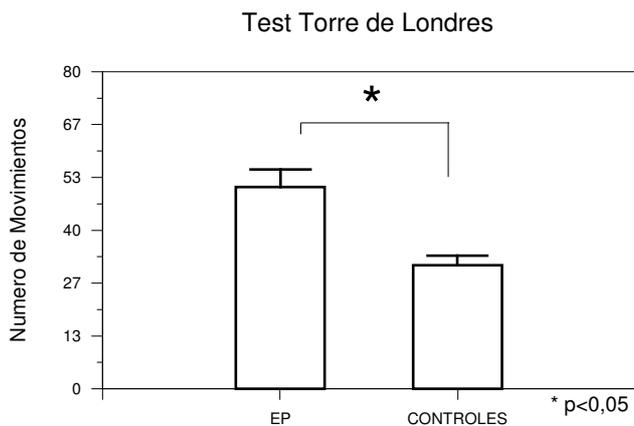


**Grafico N° 20:** muestra los valores medios de ambos grupos en la tarea Trail Making Forma A. Se puede ver que los grupos presentan diferencias significativas.

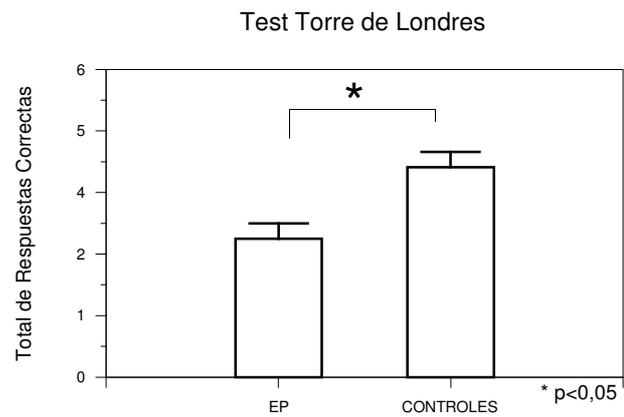


**Grafico N° 21:** muestra los valores medios de los grupos estudiados. Se observan diferencias significativas en test Trail Making, forma B.

Para el estudio de la capacidad de planificación se aplicó el Test Torre de Londres, que nos permite una medida de la capacidad de planificar una estrategia para resolver una tarea, siendo este otro indicador de las funciones frontales. Los gráficos N° 22 y 23 muestran los rendimientos de ambos grupos en cuanto a la cantidad de movimientos necesarios para alcanzar el objetivo (grafico N° 22), y en cuanto al numero de ensayos correctos (mínimo de movimientos posibles) (grafico N° 23), obtenidos durante los 10 ensayos realizados. Como se representa en la grafica, estos indicadores muestran rendimientos significativamente diferentes en los dos grupos estudiados, siendo los pacientes con EP lo que presentan el rendimiento inferior (*Mann-Whitney Test, p<0,05*).



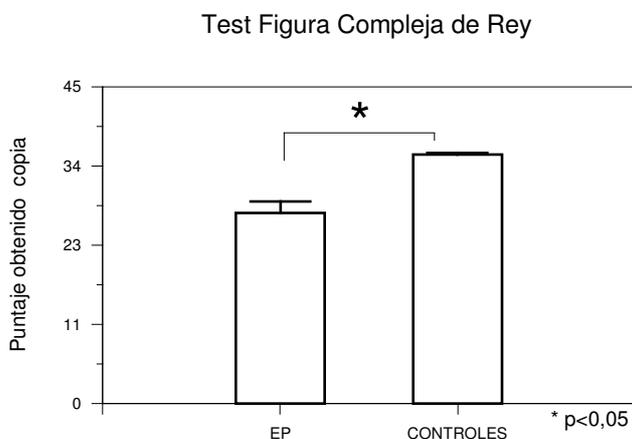
**Grafico N° 22:** muestra los valores medios de ambos grupos en el Test Torre de Londres. Se puede ver que los grupos presentan diferencias significativas respecto de la cantidad de movimientos utilizados para lograr el objetivo de la tarea.



**Grafico N° 23:** muestra los valores medios de los grupos estudiados con el Test Torre de Londres. Se observan diferencias significativas en el total de respuestas correctas.

#### d. Habilidades Visoespaciales

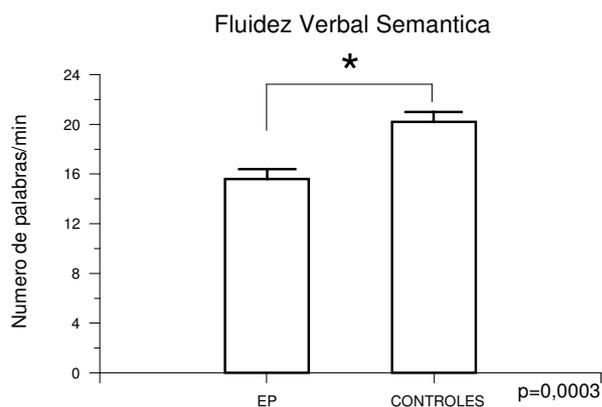
Junto a las funciones ejecutiva, las habilidades visoespaciales son las consignadas en la literatura como las típicamente afectadas en Enfermedad de Parkinson. Tal como lo muestra el gráfico N° 24, los pacientes con EP presentan un rendimiento inferior que el grupo control (*Mann-Whitney Test, p<0,05*).



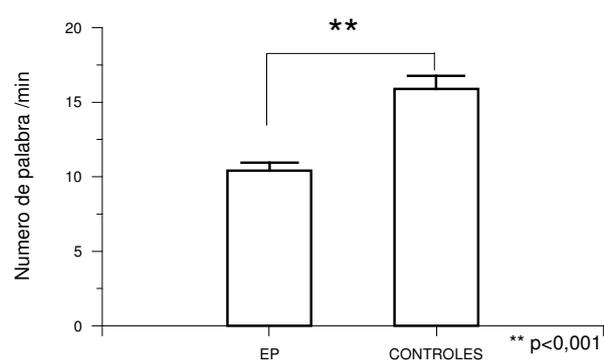
**Grafico N° 24:** este gráfico muestra los valores medios y el error estándar de los dos grupos estudiados, donde es posible ver que las diferencias son significativas.

### e. Fluidez Verbal

La última función cognitiva presentada es la fluidez verbal, en sus dos modalidades, semántica y fonológica. El análisis estadístico (*Mann-Whitney Test*,  $p < 0,05$ ), muestra que el rendimiento de los sujetos controles es significativamente superior al rendimiento presentado por los pacientes con EP. Los resultados se muestran en los gráficos N° 25 y N° 26.



**Grafico N° 25:** muestra los valores medios de ambos grupos en la tarea de fluencia verbal semántica. Se puede ver que los grupos presentan diferencias significativas en la cantidad palabras emitidas en un periodo de 1 minuto.

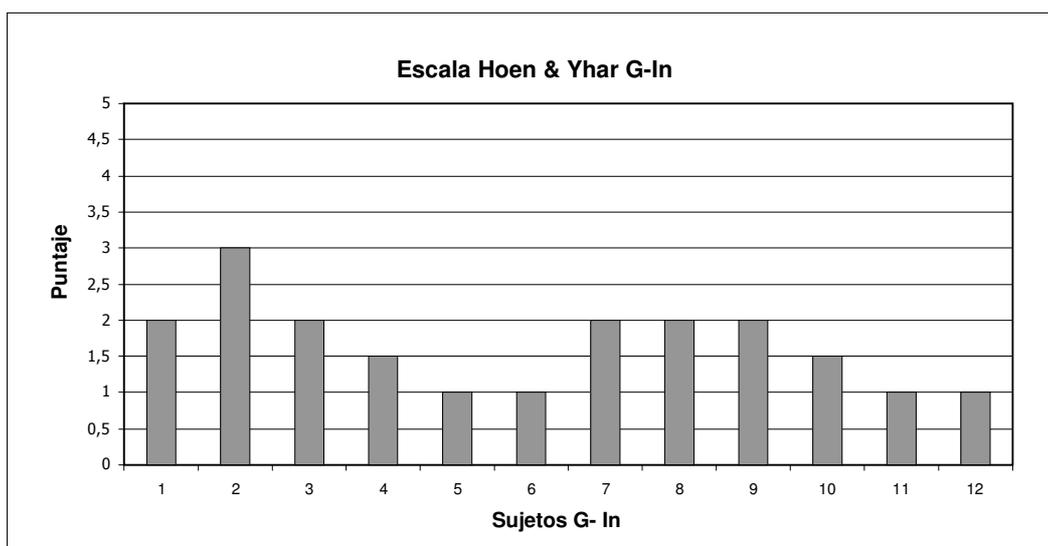


**Grafico N° 26:** muestra los valores medio de los grupos estudiados con la tarea de fluidez verbal fonológica. Se observan diferencias significativas en rendimientos de ambos grupos.

## 5. Los pacientes con EP presentan déficit olfativos y cognitivos, probablemente desde antes del inicio de los síntomas motores

Para realizar este análisis, separamos a los sujetos pertenecientes al G1 y analizamos los datos de aquellos sujetos que presentaron los primeros síntomas durante *el último año previo a la evaluación*. A este grupo, que presenta un tiempo de evolución de un año o menos, lo llamamos Grupo Inicial (**G-In**).

En el gráfico N° 27 se muestran los puntajes obtenidos por este grupo en la escala Hoen & Yhar, como se puede ver en él, la mayoría de estos pacientes no sobrepasan el estadio N° 2, lo que indica que los síntomas sin bien son bilaterales, éstos son leves y no provocan problemas de balance. El estadio más grave corresponde al N° 5 y en él, los pacientes se mantienen en un estado de inmovilidad total que requiere asistencia constante.

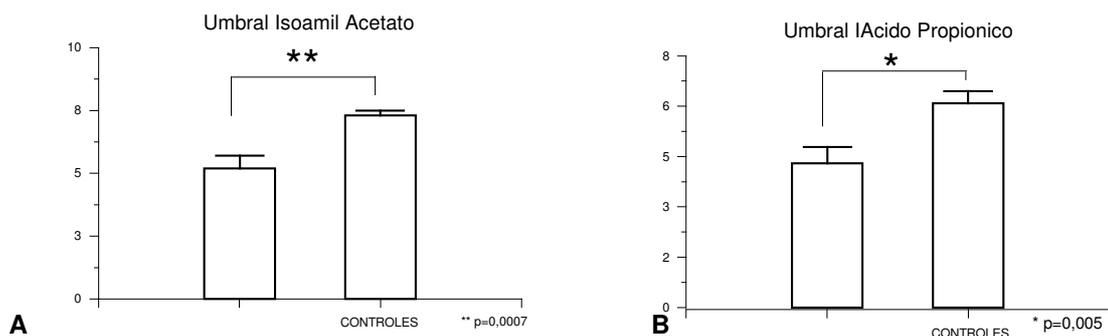


**Gráfico N° 27:** muestra los puntajes obtenidos por los pacientes que presentan un año de evolución o menos. Como muestra la gráfica, la mayoría de los sujetos de éste grupo no sobrepasa el estadio N° 2, lo que indica que los síntomas motores aun son considerados leves.

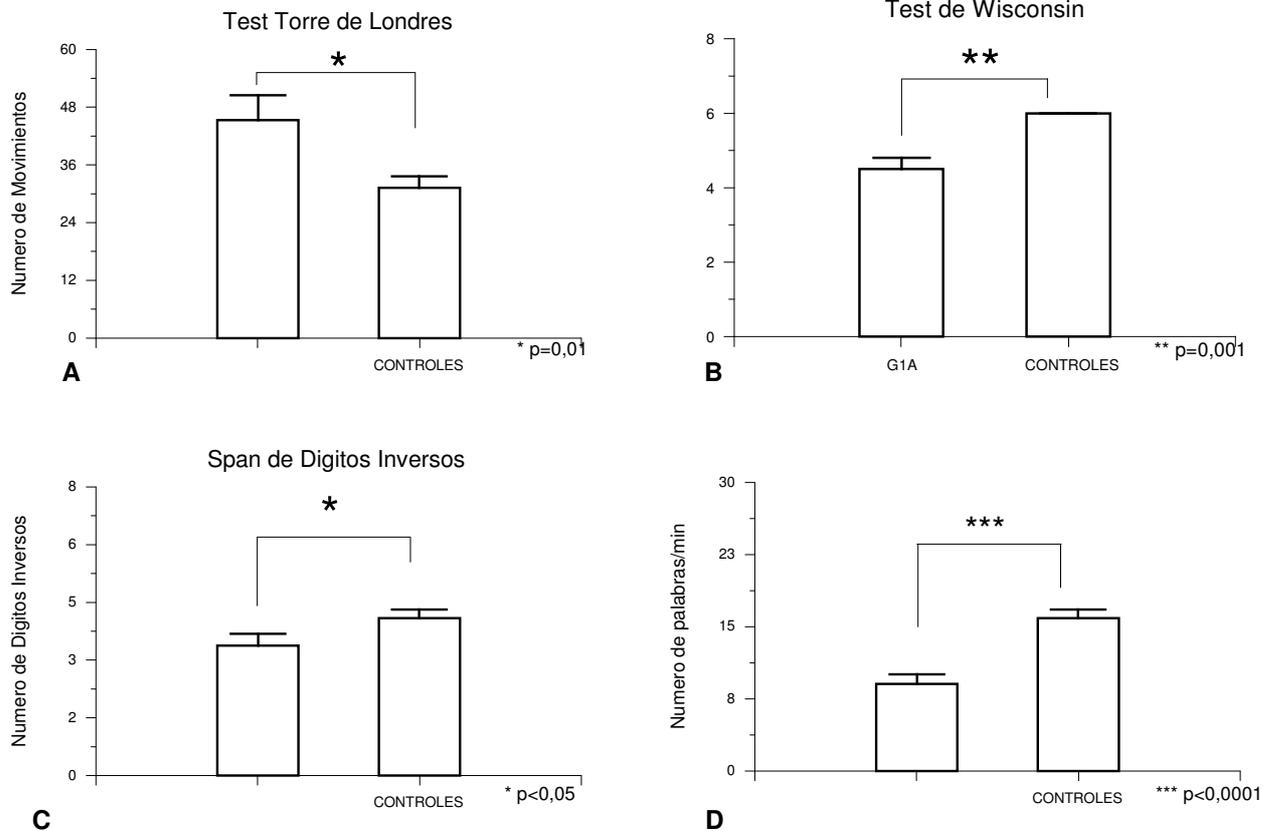
Comparamos los rendimientos en distintos test cognitivos y olfativos de **G-In** con **G2** (Grupo control). Como se muestra en los gráficos a continuación, todos los dominios olfativo (Grafico N°28 y 29), y cognitivos (Grafico N° 30) aquí presentados, muestran diferencias significativas al comparar los rendimientos de ambos grupos (*Mann-Whitney Test*,  $p < 0,05$ ). Cabe notar que todos los dominios cognitivos que presentan diferencias significativas al comparar los grupos, corresponden al dominio de las *funciones ejecutivas o frontales*. Las medidas de memoria y habilidades visoespaciales no presentaron diferencias significativas.



**Grafico N° 28:** muestra el rendimiento olfativo sensorial de sujetos con 1 año o menos de evolución de la enfermedad y sujetos controles.



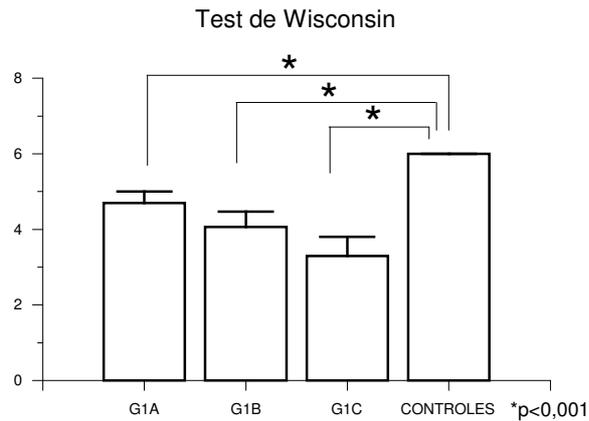
**Grafico N° 29 A y B:** muestra el rendimiento olfativo en detección del umbral olfativo para isoamil acetato (A) y acido propiónico (B). Se evidencian las diferencias estadísticamente significativas.



**Grafico N° 30 A, B, C y D:** muestra el rendimiento cognitivo de los dos grupos estudiados, donde se hace evidente las diferencias significativas. Todas las medidas que presentan diferencia corresponden al dominio de las funciones frontales o ejecutivas; se muestran los rendimientos en test Torre de Londres (A), Test de Wisconsin (B), Span de Dígitos Inversos (C) y Fluencia Fonológica (D).

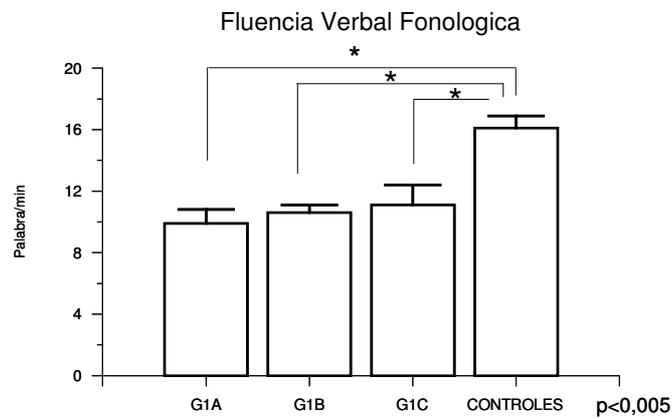
Finalmente y con el objetivo de buscar otra medida para conocer el estado cognitivo y olfativo en el inicio de la enfermedad, comparamos el rendimiento cognitivo en tres tareas frontales al separar a los sujetos del G1 en tres subgrupos (G1A, G1B, G1C) (Detalle disponible en Metodología), según los años de evolución y los comparamos además con el grupo control. Se realizó una ANOVA de una vía para comparar éstos grupos en cuanto al desempeño cognitivo en Test de Wisconsin, Test Torre de Londres, Fluencia Fonológica y Span de Dígitos Inversos y luego se realizó el análisis post-hoc de Duncan.

Los resultados muestran que en el desempeño obtenido en el Test de Wisconsin, la mayor cantidad de respuestas correctas se concentró en el grupo control, el que es significativamente diferente de todos los demás (ANOVA una-vía de Duncan,  $F= 2,79$ ,  $p<0.001$ ). (Grafico N° 31)



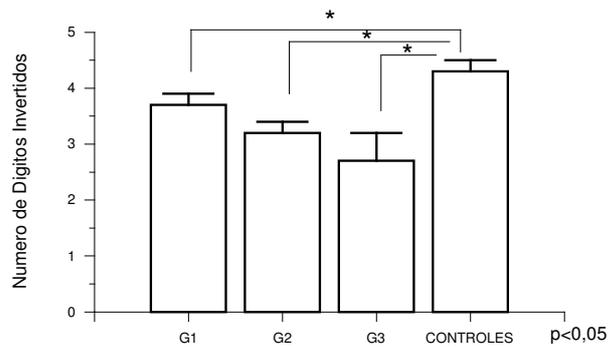
**Grafico N° 31:** muestra el rendimiento cognitivo de los grupos estudiados, donde se hace evidente las diferencias significativas. El grupo que presenta el mejor rendimiento corresponde al grupo control y todos los demás grupos presentan una diferencia estadísticamente significativa respecto del grupo control.

En la tarea de Fluencia Fonológica, se observan diferencias significativas entre los grupos (ANOVA una vía,  $F=7,27$   $p<0.005$ ), siendo el grupo de los controles lo que representan el mejor rendimiento, mostrando diferencias con todos los restantes grupos. (Grafico N° 32).



**Grafico N° 32:** muestra el rendimiento cognitivo de los dos grupos estudiados, luego de realiza una ANOVA, que mostró diferencias significativas en fluencia fonológica.

En la tarea Span de Dígitos Inversos, se observan diferencias significativas entre los grupos (ANOVA una vía,  $F=3,81$   $p<0.005$ ), siendo el grupo de los controles los que representan el mejor rendimiento, mostrando diferencias con todos los restantes grupos. (Grafico N° 33).

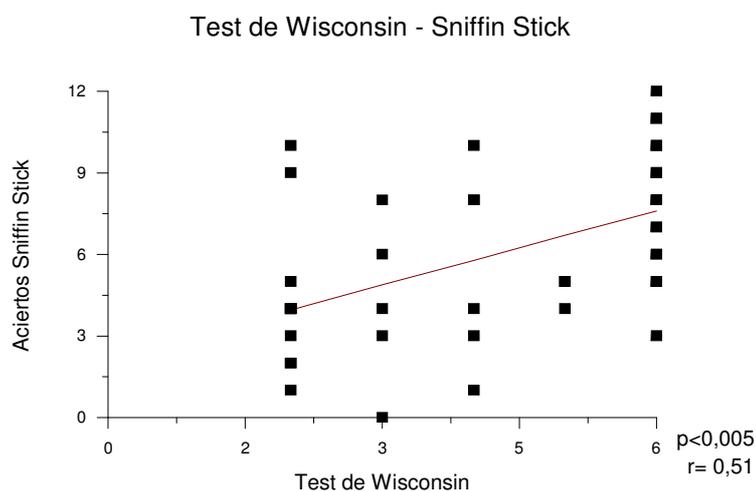


**Grafico N° 33:** muestra el rendimiento cognitivo de los dos grupos estudiados, luego de realiza una ANOVA, que mostró diferencias significativas en la tarea de inversión de dígitos.

El test post hoc de Duncan no mostró diferencias significativas para los grupos G1, G2, G3 y controles para el Test de Torre de Londres ( $F= 1,96$  y  $p= 0,1316$ ).

## 6. El déficit olfativo presentado por los pacientes con EP se correlaciona con al presencia de déficit de funciones ejecutivas

Considerando los resultados obtenidos en nuestro estudio, vemos que el estado cognitivo y olfativo de los pacientes los pacientes con EP es distinto de los sujetos sanos, a pesar de que la enfermedad se haya iniciado recientemente. Por eso, pretendemos conocer si existe alguna correlación que sea estadísticamente significativa entre estas dos funciones. Para ello cruzamos distintas variables y las estudiamos con el análisis de correlación de Spearman. Como resultado obtuvimos que el déficit olfativo sensorial (Test Sniffin Stick), presenta una correlación positiva (Spearman's Rank Correlation = 0,51 y  $p < 0,001$ ) con el rendimiento de los pacientes en el Test de Wisconsin, una medida de las funciones ejecutivas. En el grafico N° 34 se muestra dicha correlación.



**Grafico N° x:** este gráfico muestra el grado de correlación entre la identificación de odorantes y la flexibilidad cognitiva, medida a través del Test de Wisconsin. Como muestra el gráfico, éstas variables presentan una correlación positiva según la correlación de Spearman ( $r=0,49$  y  $p < 0,005$ ).

No encontramos correlaciones estadísticamente significativas entre otras variables en cuanto al estado olfativo y cognitivo.

## **Discusión**

*“La disfunción olfativa, parece ser el mas temprano y saliente de los síntomas de la EP, que alcanza una prevalencia cercana al 90%, lo que inclusive es más alto que el temblor, uno de los síntomas cardinales de la enfermedad [Doty, 2007]”.*

En este trabajo exploramos la relación entre el déficit olfativo y cognitivo en pacientes con enfermedad de Parkinson, mediante dos aproximaciones: (i) análisis del estado olfativo sensorial y motor y (ii) análisis de las capacidades cognitivas de los sujetos evaluados.

Las evaluaciones realizadas en esta tesis corresponden a los primeros estudios realizados en nuestro país orientados a conocer la capacidad olfativa y su relación con el déficit cognitivo, si bien existen estudios publicados [Miranda et al. 2006] acerca de la capacidad olfativa, no se han realizado estudios que investiguen la posible relación con la capacidad cognitiva, ni otros que analicen la influencia del componente motor en la disfunción del olfato. Uno de los principales aportes en ésta investigación, es conocer la interrelación de éstas variables.

A través de los resultados obtenidos, demostramos que los pacientes de la población estudiada presentan un importante déficit olfativo sensorial, al ser comparados con el grupo de sujetos sanos. Presentan también diferencias en el patrón de olfateo o sniff cuando son sometidos a dos tareas distintas. Al mismo tiempo demostramos que los pacientes con EP presentan disfunciones cognitivas que se caracterizan por una alteración de las funciones ejecutivas, atencionales (memoria de trabajo) y una baja velocidad de procesamiento de la información. Finalmente encontramos indicadores que nos permiten concluir que hay una correlación positiva entre la disfunción ejecutiva y la disminución en el desempeño olfativo.

Consistentemente con la literatura [Doty, 2007, Tolosa 2009, Aransi 1975], en esta investigación observamos que los pacientes con EP presentan una disminución de la capacidad de identificar odorantes, que representa una diferencia significativa al compararlos con un grupo de sujetos sanos. En un estudio publicado por Haehner y cols., en el año 2008 se muestran los resultados de un estudio multicéntrico en 3 poblaciones independientes, (pacientes provenientes de Australia, Alemania y Holanda) donde se utilizó la misma medida olfativa sensorial que en este estudio (Test Sniffin Stick). Los resultados obtenidos por los investigadores les permitió concluir que del total de la población estudiada (400 sujetos), el 45% presentó una anosmia funcional, el 51,7% presenta hiposmia y solo el 3,3 % presentó un normal desempeño en tareas olfativas. Lo anterior indica que el 96,7% de los pacientes estudiados presenta déficit olfatorio significativo. Cuando los resultados son ajustados por edad, este porcentaje cae al a 74,5%. En la población que hemos estudiado y luego de

ajustar los resultados por edad encontramos que el 58% de los pacientes con EP presenta deterioro olfativo posible de considerar *anosmia*, el 27% presenta *hiposmia* y el 15 % presenta rendimientos normales.

El deterioro en la capacidad de identificar odorantes, se vio reflejado también en la población estudiada a través del rendimiento presentado por los pacientes con EP en la capacidad de detectar el umbral olfativo de isoamil acetato y ácido propiónico. Siguiendo la tendencia que muestra la literatura, y tal como lo muestran Doty [1992], Hawkes [1997] y otros autores, los sujetos estudiados presentan menor capacidad de detectar el umbral olfativo, al ser comparados con el grupo de sujetos sanos.

La gran cantidad de evidencia a favor de ésta disfunción en EP, nos motiva a investigar que factores pueden influir en este desempeño olfativo anormal. Por primera vez en el año 2001 se estudia el “*olfateo*” como un componente que influiría en éste fenómeno. La importancia del “*olfateo*” ha sido sugerida en estudios que usan técnicas psicofísicas, fisiológicas y neuroimagen [Sobel, 2001]. Estos estudios han mostrado que el “*sniff*” no solo transporta el estímulo, si no que también afecta los patrones de actividad neural en todos los niveles del sistema olfativo, los que son modulados por las diferentes concentraciones de odorantes, por lo que es un componente fundamental de la percepción olfativa. A pesar de la evidencia, hay muy pocos estudios dedicados al estudio de la influencia de éste componente en el trastorno olfativo presentado por los pacientes con EP.

En nuestro estudio nos dirigimos al estudio de la conducta motora olfativa y los resultados muestran que los pacientes con EP presentan una conducta motora olfativa distinta que los sujetos sanos, medidos a través de la tasa de frecuencias y el valor de la integral (que nos da una medida del volumen). Sin embargo, no podemos establecer una relación causal entre deterioro del *sniff* y déficit olfativo en EP. Tal como lo indican Sobel y cols., los hallazgos no sugieren que el deterioro olfativo se base en ésta relación. Los autores concluyen además que los sujetos en estudio fueron capaces de aumentar en un 72% el volumen del *sniff*, llegando casi al mismo nivel que los controles, en otras palabras mientras que en los individuos sanos el *sniff* es una respuesta automática implícita, en los pacientes con EP el *sniff* depende de una clave explícita. Para los autores, éste patrón olfativo motor se relaciona con la carencia de una pauta interna de acción y en específico con un trastorno de la capacidad de generar las claves internas necesarias para lograr la secuencia de movimientos que permiten alcanzar un objetivo. En consecuencia, los autores proponen que más que un “deterioro motor” *per se* el deterioro del *sniff* representa un deterioro en la coordinación **sensorial, atencional y motora** que se combina para producir un *sniff*.

A diferencia del trabajo realizado por Sobel y publicado en 2001, nosotros no obtuvimos valores absolutos en la medición del *sniff*, debido a las características propias del sistema de medición de olfato utilizado, por lo que no podemos conocer si los pacientes con EP lograron igualar el

desempeño de sujetos sanos. Sin embargo, pudimos mostrar que los sujetos sanos varían su capacidad motora olfativa (medida por el volumen) en un 60%, cuando se les induce a entregar el mejor desempeño olfativo posible, a diferencia de los pacientes con EP que solo logran una variación en su desempeño del 30%. En éste sentido podemos estar de acuerdo con lo propuesto por Sobel acerca de que el trastorno motor propio del Parkinson probablemente afecta la capacidad de “olfatear” adecuadamente, sin embargo discrepamos con su propuesta en otro aspecto, ya que nuestros pacientes no mejoran su desempeño en la misma proporción que lo hacen los sujetos sanos, por lo tanto, a pesar de que le entreguemos *claves externas*, el desempeño de los pacientes no mejora en la misma proporción que lo hace el grupo control. En síntesis, concluimos con esta investigación que es muy probable que elementos propios de la patología (como el trastorno motor) afecten el olfateo del paciente, sin embargo si manipulamos las claves externas, no logramos que ambos grupos varíen en la misma proporción.

Estos hallazgos nos obligan a considerar el papel del estado cognitivo en el desempeño olfativo de pacientes con EP. Son escasos los estudios que se proponen como objetivo el estudio de las capacidades cognitivas y su relación con el déficit olfativo en ésta patología. En el año 1989 Doty *et al.*, pretenden conocer ésta relación y estudian a un grupo de 58 pacientes con EP. El protocolo de estudio incluyó la aplicación de una batería de test neuropsicológicos incluyendo el test de Inteligencia de Weschler (WAIS-R), el test de memoria “Randt Memory Test”, y un test de cancelación de números. Para la evaluación olfativa utilizaron el Test de Identificación de Olores de Pennsylvania, (UPSIT) y una prueba de la detección de umbral olfativo. Los resultados arrojados por éste estudio muestran que el déficit olfativo es independiente de las manifestaciones cognitivas de la enfermedad, al no encontrar una relación estadísticamente significativa entre éstas dos variables. Sin embargo, es importante considerar los test cognitivos utilizados en éste estudio, ya que escalas como el WAIS R permiten un estudio global de las capacidades intelectuales y cognitivas, sin llegar a un análisis específico de las funciones cognitivas.

En el estudio publicado por Sobel en el año 2001, previamente descrito, se realizó una evaluación de las capacidades cognitivas de los sujetos estudiados, sin embargo se utilizó el test Minimental State Examination (MMSE), que se caracteriza por entregar información acerca de un breve screening global del funcionamiento neuropsicológico, sin que se haya reportado una relación significativa entre éstas dos variables. Otros estudios, como los presentados por Rupp y cols., en el año 2003 muestran independencia entre el déficit olfativo e instrumentos neuropsicológicos como MMSE, y apunta a la escasa sensibilidad que tiene éste test en el estudio de las funciones frontales. Recientemente publicado, un estudio realizado por Ponsen y cols. [Ponsen, 2009], tuvo como objetivo estudiar la relación entre hiposmia y funciones ejecutivas y además conocer su posible valor predictivo en pacientes con EP. Luego de hacer una análisis prospectivo de 361 familiares de primer grado de pacientes con EP, concluyeron que las funciones ejecutivas en familiares de primer grado de

pacientes con EP, asintomáticos, no están asociadas con el riesgo de desarrollar la enfermedad dentro de los siguientes 5 años, por lo que las tareas de funciones ejecutivas no serían útiles en el diagnóstico preclínico de la enfermedad. Sin embargo, es de relevancia consignar que los instrumentos utilizados en el estudio de las funciones ejecutivas (Viena Perseveration Task, en la cuál se examinan perseveraciones motoras y el test Viena adaptation of The Corsi Block-Tapping Task, utilizada para evaluar la memoria secuencial visoespacial), no se ajustan a los test neuropsicológicos tradicionalmente propuestos para el análisis de las funciones ejecutivas [Slachevsky., 2005]. Por lo mismo, los autores concluyen que sus resultados *no excluyen* que otros test de funciones ejecutivas podrían ser mejores como predictores para el desarrollo futuro de la enfermedad. Finalmente, manifiestan que sus resultados apoyan la evidencia existente hasta el momento sobre el valor predictivo del desempeño olfativo, manifestando que la discriminación de odorantes parece ser el mejor predictor de la presencia futura de Parkinson.

Si bien los estudios que relacionan déficit cognitivos y olfativos son escasos en EP, es posible encontrarlos en otras patologías. En el año 2006, Rupp y *cols.*, investigan la posible relación en estado cognitivo y olfativo en pacientes que padecen de Alcoholismo. Para ello utilizaron una medida de las funciones ejecutivas, el Test de Wisconsin y una medida de la capacidad de memoria, el Test de Aprendizaje Verbal de California. Tras la inclusión de 32 sujetos que padecían de alcoholismo y 30 sujetos sanos, similares en edad, compararon el rendimiento cognitivo y su relación con el desempeño en tareas de identificación, discriminación y detección del umbral olfativo. Luego de los análisis estadísticos, los autores observan una asociación entre la discriminación olfativa y un deterioro de las funciones ejecutivas usando el Test de Wisconsin.

La evidencia en cuanto a la relación de éstas variables (estado cognitivo y olfativo) llega también de los estudios realizados en pacientes Esquizofrénicos. Estos estudios han reportado una asociación entre déficit olfativos y medidas de memoria más que déficit de las funciones ejecutivas. En Esquizofrenia, la mayoría de los estudios usando el Test de Wisconsin, han mostrado en una independencia de las funciones ejecutivas y la identificación de odorantes (reconocimiento). Lo anterior sugiere que el déficit olfativo en esquizofrenia podría estar más asociado con una disfunción temporal más que frontal, como lo han confirmado recientemente los estudios con neuroimágenes. En el año 2002 Rupp et al., usando Resonancia Magnética (MRI) concluyó que no hay asociación entre déficit olfatorio y volumen del lóbulo frontal, sin embargo si encontraron asociación entre atrofia hipocámpal y discriminación olfatoria.

En nuestro estudio, analizamos en detalle la mayoría de las funciones cognitivas. Para ello utilizamos una extensa batería neuropsicológica que nos permitió analizar las funciones ejecutivas, las capacidades atencionales, la memoria verbal y las habilidades visoespaciales. Los resultados obtenidos nos indican que el grupo de pacientes con EP presenta déficit cognitivos, mostrando un

perfil neuropsicológico disejecutivo, donde destacan déficit de flexibilidad cognitiva y abstracción, planificación, memoria de trabajo y baja velocidad de procesamiento de la información. Se agregan además déficit visoconstructivos con rendimientos similares al grupo control en tareas de memoria verbal. Cuando buscamos una relación entre estas variables cognitivas y la capacidad olfativa solo encontramos una asociación entre la capacidad de identificación de odorantes y las funciones ejecutivas medidas a través del test de Wisconsin. Esta asociación encuentra sustento neuroanatómico y funcional con lo publicado hasta el momento en la literatura.

Las investigaciones neuropsicológicas realizadas en pacientes con EP muestran deterioro específico de las funciones ejecutivas en pacientes con EP en etapas iniciales, [Stoffers et al. 2003; Stoffers et al., 2001], por lo que es posible especular que el déficit de las funciones ejecutivas podría también ocurrir en el estado pre-motor de la enfermedad, una noción apoyada por las observaciones en monos que presentan déficit de las funciones ejecutivas antes de la presentación clínica de los síntomas motores [Schneider et al., JS, 1995] y por las investigaciones en familiares de pacientes con EP [Dujardin et al., 1999].

Desde el punto de vista anatómico, es ampliamente aceptado que la corteza orbitofrontal representa el principal objetivo de la corteza olfatoria primaria, por lo que no resulta difícil pensar que es posible encontrar una relación funcional entre éstas dos estructuras cerebrales. Braak y Braak en el año 2006, proponen que el patrón fisiopatológico característico de la EP se inicia con la degeneración de neuronas dopaminérgicas en núcleo olfatorio anterior y los bulbos olfatorios, alterando su normal funcionamiento. Basado en ésta premisa ha sido ampliamente aceptada la presencia de trastornos olfativo en etapas premotoras de la enfermedad. Si consideramos entonces la estrecha relación anatómica corteza orbitofrontal – núcleo olfatorio anterior, es posible pensar que la alteración de uno de los dos componentes de éste subsistema puede llevar a la disfunción del otro. Si bien, la corteza orbitofrontal ha sido clásicamente relacionada con tareas de inhibición y toma de decisiones, se ha postulado que todas las subregiones de la corteza prefrontal juegan un rol en las funciones ejecutivas, por lo tanto, la alteración del circuito fronto-estriatal en EP, podría explicar la presencia de éstos dos elementos (trastornos disejecutivo y olfativos) en etapas pre-motoras, indicando que probablemente éstos dos síntomas se presenten antes de la aparición de los síntomas motores o por lo menos, en el caso de la disfunción ejecutiva, de forma paralela. La destrucción neuronal de estructuras como ganglios basales puede generar la disrupción de las proyecciones que envían la información hacia la corteza frontal, de este modo, aun sin ser alterada esta corteza, podría expresar sintomatología disfuncional.

En este sentido, un aporte muy relevante de nuestra investigación, se relaciona con los resultados que muestran la asociación entre el deterioro cognitivo y olfativo en etapas sintomáticas muy tempranas de la enfermedad, lo que apoya fuertemente lo expuesto anteriormente. Cuando

comparamos el desempeño olfativo y cognitivo de los pacientes que han presentado los primeros síntomas motores dentro del último año, que se encuentran en su mayoría en un estado de progresión motora que podría considerarse leve, podemos establecer que presentan diferencias significativas con el grupo de sujetos sanos, lo que nos permite concluir que estos déficit estaban probablemente presentes antes de la presentación de los síntomas motores o en su defecto, se presentan de forma paralela.

Los resultados aquí descritos tienen importancia en la actualidad y probablemente cobren mayor relevancia a futuro. Si la ciencia es capaz de encontrar un cura para la Enfermedad de Parkinson, la existencia de sofisticadas herramientas de detección precoz permitirá disminuir la prevalencia y las consecuencias en la salud de las personas que padecen de ésta patología. En lo inmediato, es posible plantear que la utilización de instrumentos de medición del estado olfativo y cognitivo en pacientes con probable EP, entrega una sólida herramienta a considerar a la hora de realizar un diagnóstico diferencial, ya que los resultados de nuestro estudio demostraron que un gran porcentaje de pacientes con EP presenta trastornos olfativos en conjunto con trastornos cognitivos del tipo disejcutivos, a pesar de que los síntomas motores se hallan presentado recientemente.

## **ANEXOS**

### **Anexo 1**

#### **Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson idiopática.**

**Primer paso:** establecer el diagnóstico de síndrome parkinsoniano

a) Bradicinesia

Y al menos uno de los siguientes puntos:

1. Rigidez muscular
2. Temblor de reposo
3. Inestabilidad postural

**Segundo paso:** Criterios de exclusión para enfermedad de Parkinson, la presencia de cualquiera de ellos excluye el diagnóstico:

- Historia de accidentes vasculares a repetición con un cuadro de parkinsonismo instalado en escalera.
- Historia de traumas de cráneos repetidos
- Historia de encefalitis
- Crisis oculogiras
- Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas
- Más de un paciente con parkinsonismo en la familia
- Remisión sustancial espontánea
- Cuadro unilateral estricto por más de tres años
- Parálisis supranuclear de la mirada
- Signos cerebelosos
- Síntomas severos de disautonomía de presentación temprana
- Presentación temprana y severa de demencia con alteraciones de la memoria, lenguaje y praxias
- Signo de Babinski
- Presencia de un tumor cerebral o hidrocéfalo comunicante en TC o RM
- Sin respuesta a dosis altas de levodopa descartando alteraciones de la absorción

**Tercer paso:** Criterios positivos que soportan en forma prospectiva el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson. Presencia de al menos tres de ellos para establecer el diagnóstico definitivo:

- Inicio unilateral
- Temblor de reposo presente
- Enfermedad progresiva
- Persistencia de asimetría afectando más el lado por el que se inicio la enfermedad
- Excelente respuesta (70-100%) a la levodopa
- Corea inducida por la levodopa severa
- Respuesta a la levodopa por 5 años o más
- Curso clínico de 10 años o más

**Anexo 2 (Pacientes)**  
**AQUÍ PONER LAS FOTOCOPIAS**

**Anexo 2 (Sujetos controles)**  
**AQUÍ PONER LAS FOTOCOPIAS**









### Anexo 3

**Resultados de aplicación de Test de Normalidad, de todas las variables utilizadas en ésta investigación a través del Lilliefors Normality Test:**

Column Name: [EDAD]

Sample Size = 44

Number of Missings = 0

Data Mean = 63.6512

Standard Deviation = 10.2327

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.1187

Probability = 0.5000

---

Column Name: [EVO]

Sample Size = 44

Number of Missings = 0

Data Mean = 5.7674

Standard Deviation = 4.9127

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.2435

Probability = 0.0100

---

Column Name: [ESC]

Sample Size = 44

Number of Missings = 0

Data Mean = 11.2791

Standard Deviation = 3.5746

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.2078

Probability = 0.0100

---

Column Name: [WMS]

Sample Size = 44

Number of Missings = 0

Data Mean = 20.7674

Standard Deviation = 5.3311

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.1120

Probability = 0.5000

---

Column Name: [DIG-DIR]

Sample Size = 44

Number of Missings = 0

Data Mean = 5.9535

Standard Deviation = 1.4134

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.1658  
Probability = 0.0100

---

Column Name: [DIG-INV]

Sample Size = 44  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 3.3488  
Standard Deviation = 1.3253

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.2000  
Probability = 0.0100

---

Column Name: [REY]

Sample Size = 44  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 27.1628  
Standard Deviation = 10.7658

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.2059  
Probability = 0.0100

---

Column Name: [GB\_RLT]

Sample Size = 44  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 21.6977  
Standard Deviation = 6.5448

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.1093  
Probability = 0.5000

---

Column Name: [GB\_RLI]

Sample Size = 44  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 19.3953  
Standard Deviation = 3.9949

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.0814  
Probability = 0.5000

---

Column Name: [GB\_RTT]

Sample Size = 44  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 41.0698

Standard Deviation = 6.7661

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.1529  
Probability = 0.0131

---

Column Name: [GB\_RDT]

Sample Size = 44  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 13.5581  
Standard Deviation = 3.0884

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.1913  
Probability = 0.0100

---

Column Name: [WCST]

Sample Size = 44  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 4.1860  
Standard Deviation = 1.7079

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.2513  
Probability = 0.0100

---

Column Name: [SMELL]

Sample Size = 44  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 6.0000  
Standard Deviation = 3.0842

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.1271  
Probability = 0.0856

---

Column Name: [UmAA]

Sample Size = 44  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 5.3095  
Standard Deviation = 1.7319

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.2148  
Probability = 0.0100

---

Column Name: [UmPP]

Sample Size = 44

Number of Missings = 0  
Data Mean = 4.1667  
Standard Deviation = 1.7379

Lilliefors Normality Test:  
DIF = 0.1776  
Probability = 0.0100

---

Column Name: [ED-C]  
Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 63.1000  
Standard Deviation = 9.5969

Lilliefors Normality Test:  
DIF = 0.2134  
Probability = 0.5000

---

Column Name: [ESC-C]  
Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 13.1000  
Standard Deviation = 2.8460

Lilliefors Normality Test:  
DIF = 0.3504  
Probability = 0.0100

---

Column Name: [WMS-C]  
Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 22.2000  
Standard Deviation = 3.6148

Lilliefors Normality Test:  
DIF = 0.3300  
Probability = 0.0100

---

Column Name: [DIGDIR-C]  
Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 5.8000  
Standard Deviation = 0.7888

Lilliefors Normality Test:  
DIF = 0.4001  
Probability = 0.0100

---

Column Name: [DIGINV-C]  
Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 4.4000  
Standard Deviation = 0.8433

Lilliefors Normality Test:  
DIF = 0.2824  
Probability = 0.0231

---

Column Name: [REY-C]  
Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 35.6000  
Standard Deviation = 0.8433

Lilliefors Normality Test:  
DIF = 0.4824  
Probability = 0.0100

---

Column Name: [GB\_RLT-C]  
Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 25.2000  
Standard Deviation = 3.2249

Lilliefors Normality Test:  
DIF = 0.1317  
Probability = 0.5000

---

Column Name: [GB\_RLI-C]  
Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 20.0000  
Standard Deviation = 4.5704

Lilliefors Normality Test:  
DIF = 0.2000  
Probability = 0.5000

---

Column Name: [GB\_RTT\_-C]  
Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 45.2000  
Standard Deviation = 3.6757

Lilliefors Normality Test:  
DIF = 0.2769  
Probability = 0.0287

-----  
Column Name: [GB\_RDT\_-C]  
Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 18.8000  
Standard Deviation = 10.3473

Lilliefors Normality Test:  
DIF = 0.4308  
Probability = 0.0100

-----  
Column Name: [WCST]  
Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 6.0000  
Standard Deviation = 0.0000

Lilliefors Normality Test:  
DIF = 0.0000  
Probability = 1.0000

-----  
Column Name: [TMTAT-C]  
Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 40.0000  
Standard Deviation = 7.2877

Lilliefors Normality Test:  
DIF = 0.4000  
Probability = 0.0100

-----  
Column Name: [TMTAE-C]  
Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 0.0000  
Standard Deviation = 0.0000

Lilliefors Normality Test:  
DIF = 0.0000  
Probability = 1.0000

-----  
Column Name: [TMTBT]  
Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 94.4000  
Standard Deviation = 23.7637

Lilliefors Normality Test:  
DIF = 0.1292

Probability = 0.5000

---

Column Name: [TMTBE]

Sample Size = 11

Number of Missings = 0

Data Mean = 0.9000

Standard Deviation = 0.9944

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.2599

Probability = 0.0540

---

Column Name: [TOL\_TL\_-C]

Sample Size = 11

Number of Missings = 0

Data Mean = 51.1000

Standard Deviation = 23.3021

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.1812

Probability = 0.5000

---

Column Name: [TOL\_TE-C]

Sample Size = 11

Number of Missings = 0

Data Mean = 200.2000

Standard Deviation = 49.5845

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.2059

Probability = 0.5000

---

Column Name: [TOL\_TT-C]

Sample Size = 11

Number of Missings = 0

Data Mean = 252.9000

Standard Deviation = 54.6940

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.2570

Probability = 0.0599

---

Column Name: [TOL\_TC-C]

Sample Size = 11

Number of Missings = 0

Data Mean = 4.2000

Standard Deviation = 1.2293

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.3646  
Probability = 0.0100

---

Column Name: [TOL\_TM-C]

Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 30.8000  
Standard Deviation = 8.3772

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.2095  
Probability = 0.5000

---

Column Name: [TOL\_V\_-C]

Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 0.0000  
Standard Deviation = 0.0000

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.0000  
Probability = 1.0000

---

Column Name: [F\_LETRA-C]

Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 16.1000  
Standard Deviation = 3.0350

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.2415  
Probability = 0.5000

---

Column Name: [F\_ANI-C]

Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 20.3000  
Standard Deviation = 2.9833

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.2401  
Probability = 0.5000

---

Column Name: [SMELL\_-\_C]

Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 10.3000  
Standard Deviation = 1.2517

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.2505  
Probability = 0.0752

---

Column Name: [UmAA-C]

Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 7.3000  
Standard Deviation = 0.8233

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.3024  
Probability = 0.0100

---

Column Name: [UmPP-C]

Sample Size = 11  
Number of Missings = 0  
Data Mean = 6.0000  
Standard Deviation = 1.2472

Lilliefors Normality Test:

DIF = 0.3000  
Probability = 0.0111

---

StatMost Report Created by Lab, Lab

---

## Anexo 4

### Información de Valides y Confiabilidad de los Test Neuropsicológicos utilizados

#### Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST):

El test de clasificación de cartas de Wisconsin, fue diseñado originalmente como una medida para evaluar **capacidad de formular conceptos y razonar**. Este test se aplica en forma individual en sujetos de 6 a 89 años y consta de 4 cartas estímulo y un total de 128 cartas respuesta (distribuidas en dos mazos de 64 cartas), las cuales van siendo entregadas al examinado de a una por vez. La administración consiste en que el sujeto clasifique las tarjetas-respuestas en cuatro bloques con las tarjetas-estímulos, atendiendo a unas normas que se deducen a través de las respuestas del evaluador (“acierto o error”) ante la ejecución del sujeto. El evaluador mantiene el criterio de clasificación hasta que el sujeto ha clasificado correctamente y de forma consecutiva 10 tarjetas de una categoría determinada. Las categorías que se utilizan son color, forma, número. La prueba continúa hasta que el sujeto completa seis categorías o finaliza las 128 cartas de la prueba. Se valora el total de respuestas correctas, las categorías terminadas, el número de cartas necesarias para realizar las 6 categorías, las perseverancias y el número de errores.

En lo que respecta a los estudios psicométricos del WCST, cabe señalar que se han realizado dos estudios de confiabilidad interjuez, encontrándose en ambos casos “índices de correlación de 0,93 para las respuestas perseverativas, 0,92 para errores perseverativos y 0,88 para errores no perseverativos. La coherencia de los puntuadores respecto a las puntuaciones de los 30 casos fue 0,96; 0,94 y 0,91 para respuestas perseverativas” [Heaton et al, 2001, p. 49].

En lo que respecta a la validez del WCST, cabe destacar que también se han realizado dos estudios, destinados a determinar la validez concurrente. En ambos estudios se encontró evidencia de la validez del WCST, como medida de la FE en adultos [Shute, Berman, & Canavan en Heaton et al, 2001].

### **Memory Weschler Scale 3° Edición (Items de Control Mental).**

Esta batería fue diseñada para evaluar la memoria declarativa auditiva y visual y la memoria de trabajo auditiva y visual en adultos. Nosotros utilizamos solo un ítem de los 11 que contiene ésta batería. Las edades de aplicación fluctúan entre los 16 y 89 años. Respecto de los estadísticos de éste ítem, se han estudiado la confiabilidad y la validez. Los índices de confiabilidad van entre 0.00 y 0.89 [Strauss et al. 2006]. En nuestro país esta prueba fue validada por Carolina Pérez Jara, quien obtuvo datos para la población chilena adulta. (Tesis para optar al título de Psicóloga. Universidad de Chile).

### **Torre de Londres – Universidad de Drexel (TOL DX)**

La torre de Londres, fue diseñada originalmente por Shallice en 1982, para valorar la **capacidad de planificación** en sujetos con daño frontal y rápidamente paso a ser aceptado como una medida fiable de las FE en general; razón por la cual Culbertson & Zillmer (2001), llevaron a cabo su estandarización y normalización en la Universidad de Drexel. La TOL Dx, se administra en forma individual desde los 7 a 60 años. La prueba consiste en presentarle al examinado un total de 10 problemas, los cuales debe construir a partir de una estructura tridimensional, que consiste en una base con tres soportes y tres piezas, las cuales debe ordenar siguiendo un cierto orden y siguiendo ciertas reglas. El objetivo es que el examinado realice el diseño presentado por el examinado, utilizando su propia estructura tridimensional, haciendo el menor número de movimientos posible. Se evalúa el tiempo, número de respuestas correctas, número de ensayos requeridos, las perseveraciones y violaciones de regla.

En lo que respecta a las características psicométricas de la TOL (DX), se ha estudiado la validez de contenido y de criterio, encontrándose en ambos casos que la prueba evalúa eficientemente las disfunciones ejecutivas y más específicamente la capacidad de planificación [Culbertson & Zillmer, 2001]. La confiabilidad en tanto fue estudiada por medio de test-retest, encontrándose una confiabilidad para el puntaje total de la prueba de 0,80 [Owen en Culbertson & Zillmer, 2001].

### **Trail Making Test Forma A y B (TMT)**

El trail making test ó test del trazo, fue diseñado originalmente para medir la capacidad de atención. Sin embargo posteriormente se ha demostrado que la parte B, mide particularmente flexibilidad cognitiva. La aplicación de el TMT, se realiza en forma individual de 15 a 84 años, y consta de dos partes: La parte A consiste en una hoja de tamaño carta en la cual se encuentran distribuidos números al azar del 1 al 25, la tarea consiste en que el sujeto debe unir números en orden ascendente con líneas rectas, lo más rápido posible y sin levantar el lápiz. La parte B, es similar en formato a la parte A, pero con una diferencia que demanda de otras funciones cognitivas. Para desarrollar ésta parte de la tarea el sujeto debe unir números (1 al 13) y letras (A a L) en forma alternada, respetando el orden numérico ascendente y el alfabético (ej.: 1-A; 2-B, etc.). Al igual que en la forma A, al sujeto se le pide que lo haga, tan rápido como le sea posible y sin levantar el lápiz. Esta prueba, no ha sido adaptada ni validada para nuestra población, no obstante los estudios de validez predictiva y de contenido [Tierney et al & Ehrenstein en Struss et al, 2006] realizados en diversas poblaciones, han mostrado que es altamente sensible a las disfunciones ejecutivas [Struss et al. 2006]. Los estudios de confiabilidad Test-Retest, han mostrado que varía de acuerdo al rango etario y la población, siendo para la mayor parte adecuada especialmente para la parte B [Strauss et al, 2006]. Para el TMT, la confiabilidad interjueces ha sido reportada como 0.90, tanto para la parte A como B [Fals-Stewart en Strauss et al, 2006].

### **Figura compleja de Rey- Osterrieth**

Este test gestáltico fue creado por Andres Rey en 1942 y posteriormente Osterrieth realiza sus baremos para la figura. La prueba se aplica desde los 8 a los 80 años, en forma individual y consiste en la copia de la figura compleja. Existen varias versiones para la administración y la puntuación, la más usada es la que divide la figura en 18 ítems o detalles constructivos y asigna puntajes de 2, 1, 0.5 o 0 según la precisión en el dibujo del detalle y su ubicación. Osterrieth clasificó 7 tipos de estrategias visoconstructivas, considerando la sucesión en que el sujeto dibuje y el tipo de errores que cometa. La administración estándar comprende una reproducción de memoria a los 3 minutos y otra a los 30 minutos [Burin et al, 2007]. La figura reúne las siguientes propiedades: ausencia de significado evidente, fácil realización gráfica, estructura de conjunto lo suficientemente complicada como para exigir una actividad analítica y organizadora. Para comprobar si los criterios creados para la corrección de la prueba eran confiables se recurrió a un estudio interjueces, analizándose a través de la concordancia de Kendall, dando como resultado un coeficiente, concentrado entre los valores 0,95 y 0,99 [Rey, 1999].

#### **Test Selectivo de memoria libre y con claves**

Propuesto por Grober en el año 1987, es un test que mide el aprendizaje verbal, utilizando el paradigma de aprendizaje en múltiples ensayos. Permite conocer la capacidad de recuerdo libre y luego el desempeño del paciente cuando se incorporan claves semánticas. Es ampliamente utilizado en el estudio de las demencias. La sensibilidad del recuerdo total en una muestra combinada de sujetos mostró una sensibilidad de 0,94 y una especificidad de 0,99, cuyo valor predictivo positivo fue de 0,98 y el valor predictivo negativo de 0,98 [Grober et al., 1988].

## **BIBLIOGRAFIA**

Alonso E, Esteban E, Trujillo C, Lara G, Roussó T, Cordero A. "Alteraciones específicas de la atención en estadios tempranos en Enfermedad de Parkinson". *Rev Neurol*; 36 (11): 1015-1018 (2003).

Ansari K., Johnson A. "Olfactory function in patients with Parkinson's disease". *J Chronic Dis*; 28:493-7. (1975)

Barbas N. "Cognitive, Affective, and Psychiatric Features of Parkinson's Disease" *Clin Geriatr Med* 22, 773-796. (2006)

Bosboom J, Stoffers D, Wolters C. "Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease". *J Neural Transm* 111: 1303-1315 (2004).

Braak H, Bohl J, Müller C, Rüb U, de Vos R, Del Tredici K. "Stanley Fahn Lectura 2005: the staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's Disease Reconsidered" *Mov Disord*; 21: 2042-2051 (2006).

Braak H, Braak E. "Phatoanatomy of Parkinson's disease". *J Neurol*; 247 (Suppl 2): 3-10 (2000).

Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos R, Jansen Steur E, Braak E. "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease". *Neurobiol Aging*; 24: 197 - 211 (2003).

- Brown RG, Marsden CD. "Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease". *Brain* 111:323–345 (1988).
- Brown RG, Marsden CD. "Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory". *Trends Neurosci* 13 :21 -29 (1990).
- Brown RG, Soliveri P, Jahanshahi M. "Executive processes in Parkinson's disease – random number generation and response suppression". *Neuropsychol* 36 :1355–1362 (1998).
- Burin, D., Drake, M. y Harris, P. "Evaluación neuropsicológica en adultos". Paidós. Buenos Aires. Argentina (2007).
- Calabresi P, Picconi B, Parnetti P, Di Filippo M. "A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine–acetylcholine synaptic balance". *Lancet Neurol*; 5: 974–83 (2006).
- Chana P. "Trastornos del Movimiento". Departamento de Ciencias Médicas. Universidad de Santiago de Chile. (1999)
- Chaudhuri R, Martínez-Martín P, Schapira A, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. "International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest Study". *Mov Disord*; 21: 916-23. (2006).
- Chaudhuri R, Naidu Y. "Early Parkinson's disease and non-motor issues" *J Neurol* 255 [Suppl 5]:33–38 (2008).
- Cho J, Min N, Franzen L, Baker H. "Rapid down-regulation of tyrosine hydroxylase expression in the olfactory bulbo of naris occluded adults rats". *J Comp Neurol*, 614;109-116. (1996).
- Culbertson, W., Zillmer, E. "Tower of London-Drexel University (TOLDx). Canada. Multi-Health Systems Inc. (2001).
- D'Esposito M. "Neurological Foundation of Cognitive Neurosciencies". Massachusetts Institute of Technology. (2003)
- Damier P, Hirsch E, Agid Y, Graybiel M. "The substancian igra of the human brain II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's Disease". *Brain*; 122: 1437-1448. (1999)
- Demakis G. "The Neuropsychology of Parkinson's Disease" *Dis Mon*;53:152-155. (2007)
- Doty R, Perl D, Steele J, Chen K, Pierce J, Reyes P, Kurland L. "Odor identification déficit of the parkinsonism-dementia complejo of Guam: Equivalente to that of Alzheimer's and idiopathic Parkinson's disease". *Neurology*; 41 (Suppl 2): 77-80 (1991).
- Dubois B, Pillon B. "Cognitive deficits in Parkinson's disease" *J Neurol* 244 : 2–8 (1997)
- Dujardin K, Duhamel A, Becquet E, Grunberg C, Defebvre L, Destee A. Neuropsychological abnormalities in first degree relatives of patients with familial Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;67: 323–328) (1996) .
- Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park,NJ:MacMillan; *J Neurol Neurosurg*; 18: 153-63. (1987)
- Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. "Hallucinations in Parkinson\_s disease: prevalence, phenomenology and risk factors". *Brain*; 123(Pt 4): 733–745. (2000)

- Fitzgerald P, Jankovic J. "Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology". *Mov Disord*; 4:249–60 (1989)
- Frank R, Dulay M, Gestenland R. "Assessment of the sniff magnitude test as clinical test of olfactory function" *Physiology & Behavior*; 78: 195-204. (2003)
- Gibb WR, Lees AJ. "The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson disease". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:745-752. (1988)
- Glosser G, Clark C, Freundlich B, et al. "A controlled investigation of current and premorbid personality: characteristics of Parkinson's disease patients". *Mov Disord*;10: 201–206. (1995)
- Grahn J, Parkinson J, Owen A. "The role of the basal ganglia in learning and memory: Neuropsychological studies" *Behavioural Brain Research* 199 (2009) 53–60. (2009)
- Grober, H. Buschke, H. Crystal, S. Bang and R. Dresner. "Screening for dementia by memory testing". *Neurology*; 38;900 (1988).
- Hardy J. "No Definitive Evidence for a Role for the Environment in the Etiology of Parkinson's Disease" *Mov Disord*; 21: 1790-1791. (2006)
- Hawkes C, Shepard B, Daniel S. "Is Parkinson's Disease a primary olfactory disorder? *Q J Med*; 92:473 – 480. (1999)
- Hawkes C. "Olfaction in neurodegenerative disorder". *Mov Disord* 18:364 –372. (2003)
- Heaton, R., Chelune, G., Talley, J., Kay, G., Curtiss, G., "Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin. 2ª edición". España; TEA (2001).
- Helkala EL, Laulumaa V, Soininen H "Recall and recognition memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease". *Ann Neurol*; 24: 214-7 (1988).
- Hoen M & Yahr M. "Parkinsonism: onset, progression and mortality". *Neurology*; 17:427 – 442. (1967)
- Hudry J, Thobois S, Broussolle E , Adeleine P, Royet J. "Evidence for deficiencies in perceptual and semantic olfactory processes in Parkinson's disease". *Chem Senses* 28; 537-543. (2003)
- 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*; 55:181-4. 15. 1992
- Huisman E, Uylings H, Hoogland P. " A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's Disease". *Mov Disord*; 19: 687-692. (2004)
- Hummel T, Welge-Lüssen A.. "Taste and Smell. An Update". *Adv Otorhinolaryngol*. Basel, Karger, 2006, vol. 63, pp 44-69. (2006)
- Jankovic J. "Parkinson's disease: clinical features and diagnosis". *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*;79;368-376 (2008)
- Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl D. "The evolution of diagnosis in early Parkinson disease". *Arch Neurol* ; 57:369–7). (2000)
- Jellinger K. " Neuropathological Spectrum of Synucleinopathies" *Mov Disord*; 18 Suppl 6: S2-S12. (2003)
- Khan N, Katzenschlager R, Watt H, Bhatia K, Wood N, Quinn N, Lees A. "Olfaction differentiates parkin disease from early-onset parkinsonism and Parkinson disease. *Neurology*; 62: 1224-1226. (2004)

- Koller W. "When does Parkinson's disease begin" *Neurology*; 42 (Suppl 4): 27-31. (1992)
- Levy R, Dubois B. *Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex--Basal Ganglia Circuits. Cerebral Cortex.* Oxford University, Press. Oct. 2005.
- Mainland J, Sobel N. "The sniff is part of the olfactory percept" *Chem Senses*; doi:10.1093/chemse/bjj012. (2005)
- Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, et al. "[123I] \_-CIT /SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease". *Neurology*; 46:231-237. (1996 ).
- Marras C, Goldman S, Smith A, Barney P, Aston D, et al. "Smell identification ability in twin pairs discordant for Parkinson's Disease". *Mov Disord*; 20: 687-693. (2005)
- Merello M. "Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson". *Rev Neurol*; 47 (5): 261-270 (2008).
- Meshulam R, Moberg P, Mahr R, Doty R. "Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases" .*Arch Neurol* ;55(1):84-90. (1998)
- Michell A, Lewis S, Foltynie T, Barker A. "Biomarker's and Parkinson Disease". *Brain*; 127, 1693-1705. (2004).
- Miranda M., Slachevsky A., Perez C. "Alteraciones del olfato en enfermedad de Parkinson: validacion preliminar de un test diagnostico en poblacion adulta sana y con sintomas parkinsonianos". *Rev Med Chil.* Aug;134(8):1071-2. Epub 2006 Nov 14. (2006)
- Moberg PJ, Duda JE, et al. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc*;52:784 -788. (2004).
- Morris RG, Downes JJ, Robbins TW. "The nature of the dysexecutive síndrome in Parkinson's disease". In: Gilhooly KJ, Leane MTG, Logie RH, Erdos G, editors. *Lines of thinking*, vol. 2. Chichester: John Wiley & Sons; p. 247-58. (1990).
- Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. "The rate of progression of Parkinson's disease. A longitudinal [18F]DOPA PET study". *Adv Neurol*;69:427- 431. (1996)
- Mozzell K, Murphy S. "The effect of flor rate upon the magnitude of the olfactory response differs for the different odorants" *Chem Senses*; 16: 631-649. (1991)
- Mueller A, Abolmaali N, Hakimi A, Gloeckler T, Herting B, Reichmman H, Hummel T. "Olfactory bulb volumen in paciente with idiopathic Parkinson's disease - a pilot study" *J Neural Transm*; 112: 1363-1370. (2005).
- Müller A, Reichmann H, Livermore A, Hummel T. "Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients". *J Neural Transm*; 109: 805-811. (2002)
- Obeso J, Rodríguez M, Lera G. "Evolución de la enfermedad de Parkinson. Problemas Actuales". En "Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson" Obeso J, Olanow C, Schapira A, Tolosa E. (editores). Adis. Madrid. Cap.2, pp:21-38. (1999)
- Ondo W, Laib D. "Predictors of impulsivity and reward seeking behavior with dopamine agonists" *Parkinsonism and Related Disorders*; 14; 28-32 (2008).
- Owen A. "Cognitive Dysfunction in Parkinson's Disease: The Role of Frontostriatal Circuitry. *Neuroscientist* 10(6):525-537, 2004. (2004)

- Pandya M, Kubu C, Giroux M. Parkinson disease: Not just a movement disorder. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Vol 75; 12. (2008)
- Pearce RK, Hawkes CH, Daniel SE. "The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease". *Mov Disord*; 10:283–287. (1995).
- Perea M. "Deterioro cognitivo en Enfermedad de Parkinson",. *Rev Neurol*; 32 (12): 1182-1187. (2001)
- Pillon B, Deweer B, Agid Y, et al. "Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's disease". *Arch Neurol*; 50: 374-9. (1993).
- Pluck G, Brown R. "Apathy in Parkinson's Disease". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 73:636-642. (2002)
- Poewe W. "Non-motor symptoms in Parkinson's disease" . *European Journal of Neurology*, 15 (Suppl. 1): 14–20. (2008)
- Politis M, Piccini P, Pavese N, Brooks DJ. "Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: an in vivo 11C-raclopride study". *Exp Neurol*; 214: 112–16 (2008)
- Posin K, Filoteo V "Spatial and Object Working Memory Deficits in Parkinson's Disease Are due to Impairment in Different Underlying Processes". *Neuropsychology*, Vol. 22, No. 5, 585–595. (2008).
- Potagas C, Dellatolas G, Ziegler M, Levetau J, Bathien N, Mac Leod P, Rondot P. "Clinical Assessment of Olfactory Dysfunction in Parkinson's disease". *Mov Disord*; 13: 394-399. (1998)
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. "A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa". *New England Journal of Medicine*; 342: 1484–1491. (2000)
- Remy P, Doder M, Lees A, et al. "Depression in Parkinson's disease. Loss of dopamine and noradrenaline innervations in the limbic system". *Brain*; 128: 1314–22. (2005)
- Rey, A. "Test de Copia y de Reproducción de memoria de figuras geométricas complejas". Manual. 7ª Edición. TEA. Publicaciones de Psicología Aplicada. Serie menor núm. 93. Madrid. España (1999)
- Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. "Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia". *Sleep*; 9: 293–308(1986).
- Schneider JS, Pope-Coleman A. Cognitive deficits precede motor deficits in a slowly progressing model of parkinsonism in the monkey. *Neurodegeneration*;4:245–255. 1995
- Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. "What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease?". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:308-312. (2000)
- Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. "Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease". *Mov Disord*;16:507–510. 2001
- Siderwof A. "Parkinson's disease Clinical features, epidemiology, and genetics" *Neurologic Clinics*. Vol. 19, Issue 3. (2001)
- Simuni T, Sethi K. Nonmotor Manifestations of Parkinson's Disease. *Ann Neurol*;64 (suppl):S65–S80 (2008)
- Slachevsky, A., "Córtex prefrontal y trastornos del comportamiento: Modelos explicativos y métodos de evaluación". *Rev. Chil. Neuro-psiquiat*; 43 (2): 109-121 (2005).

- Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, "Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease". *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*;13: 187–196. (2000).
- Sobel N, Prabhakaran V, Hartley K, Desmond J, Zuo Zhao, Glover G, Goode R, , Gabrieli J, Sullivan E. "Odorant-Induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human" *J Neurosci*; 18: 8990 – 9001. (1998)
- Sobel N, Prabhakaran V, Desmond J, Glover G, Goode R, Sullivan E, Gabrieli J "A method for functional magnetic resonante imaging of olfaction" *J Neurosci Methods*; 78: 115-121. (1997)
- Sobel N, Thomason N, Stappen I, Tanner C, Tetrud J, Bower J, Sullivan E, Gabrieli J. "An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease". *Proc Natl Acad Sci USA*; 98: 4154-4159. (2001)
- Starkstein S, Mayberg H, Preziosi T, et al. "Reliability, Validity and Clinical correlates of Apathy in Parkinson's Disease". *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.*; 3: 243-254. (1991)
- Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. "A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease". *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 55: 377–382. (1992)
- Stoffers D, Berendse HW, Deijen JB, Wolters EC. Deficits on Corsi's block-tapping task in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*;10:107–111. 2003
- Stoffers D, Berendse HW, Deijen JB, Wolters EC. Motor perseveration is an early sign of Parkinson's disease. *Neurology*;57: 2111–211. 2001
- Tanner C, Toman R, Ellenberg J, Goldman S, Mayeux R, Chan P, et al. "Parkinson's Disease concordance in ederly male monozygotic and dizygotic twinz. *Neurology*; 48: Suppl 2. (1997)
- Tapia J, Chana P. "Diagnosis of Parkinson's disease" *Rev Neurol*;38(1):61-7. (2004)
- Taylor A. "The Neuropsychology of Parkinson's Disease". *Brain and cognition* 28, 281-296. (1996).
- Tissingh G, Berrendes H, Bergmans P, De Ward R, Drukarch B, Stoof J, Wolters E. "Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis" *Mov Disord*; 16: 41-46. (2001)
- Tolosa E, Gaig C, Santamaría J and Compta Y. "Diagnosis and the promotor phase of Parkinson disease" *Neurology*;72;S12-S20 (2009)
- Tolosa E, Wenning G, Poewe W. "The diagnosis of Parkinson's disease" *Lancet Neurol*; 5: 75–86 (2006)
- Ward C, Hess W, calne D. "Olfactory impairment in Parkinson's Disease" *Neurology*; 33: 943.6. (1983)
- Warren D, Walker J, Drake A y Lutz R. "Effects of odorants and irritants on respiratory behavior" *Laryngoscope*; 104: 623-626. (1994)
- Webster G, Petrovic H, Abbott R, Tanner C, Popper J, Masaki K, Launer L, White L. Association of Olfactory Dysfunction with Risk for Future Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 2008;63:167–173. (2008).
- Williams-Gray C, Foltynie T. Cognitive Deficits and Psychosis in Parkinson's Disease. A Review of Pathophysiology and Therapeutic Options. *CNS Drugs* ; 20 (6): 477-505 (2006)
- Ziemssen T, Reichmann H. "Non-motor dysfunction in Parkinson's disease" *Parkinsonism and Related Disorders* 13 323–332. (2007)

