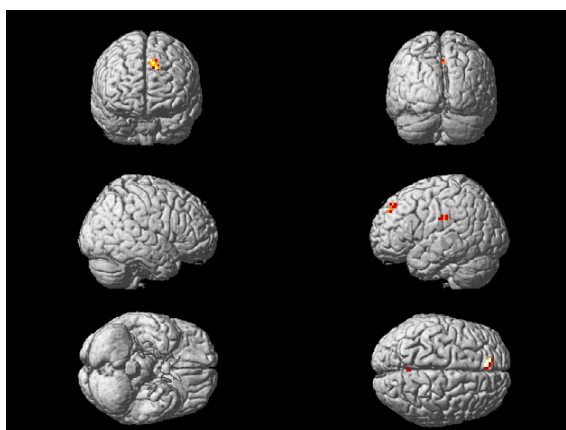




**ALTERACIONES COGNITIVAS EN LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON.
EVALUACIÓN DE LA PLASTICIDAD CEREBRAL CON
RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL.**



Trabajo presentado por Cristina Nombela Otero como
Tesis Doctoral

*“Dicen los que dicen saber, que el primer gesto humano es el abrazo;
y dicen los que dicen saber, porque lo vieron, que a eso se reduce todo”.*

Eduardo Galeano - Bocas del tiempo

AGRADECIMIENTOS.

A mi madre, porque ella es, de nuevo y siempre, el amor.

A mi padre, por su claridad, por su vehemencia, por todo lo que significa para mí.

A mi hermana Irene, por apoyarme y “admirarme” en la distancia, por sus llamadas y preguntas gramaticales, porque hace que me sienta muy especial. Espero conseguir hacerte sentir lo mismo.

A mi hermano Alejandro, porque me conoce muy bien y nuestras conversaciones a deshoras siempre saben tocar la tecla justa. Eres fantástico.

A Mariu, la cenicienta de las 12 en punto, por haberse convertido en una hermana más.

A mi queridísima Angeli, porque, a pesar de no saber todavía qué es lo que hago, ella forma parte activa de la alegría de mis días.

A Fernando Sanchez Gascón, por su delicadeza, su alegría, su arrollador encanto. Te recuerdo siempre con profundo cariño.

A Pedro Castell, por su inestimable ayuda e interés, porque responde a la verdadera definición de AMIGO.

A Pedro Bustillo, porque desde el principio mostró interés y se atrevió, con sinceridad, a abordar algo nuevo. Tú y yo nos hemos entendido siempre a la perfección.

A Vicente García Medina, porque su colaboración ha sido CONSTANTE e INCANSABLE.

A Stephane Lehèricy porque en el centro que él dirige conocí lo que es un gran grupo de neuroimagen. Por la experiencia.

A Jaime Kulisevsky Bojarsky, por sus sabios consejos y por su dulzura al darlos.

A los pacientes, por su colaboración, porque algunos son ya amigos, por confiar en mí.

Al Hospital Universitario Reina Sofía por permitir que este proyecto se llevase a cabo en sus instalaciones.

A las técnicas de la resonancia magnética, porque hemos aprendido juntas y porque hemos investigado juntas.

A Luz y a Javier, porque han estado siempre cerca y han mostrado tal entusiasmo que, en ocasiones, ha superado el mío propio.

A Francisco Rivero, porque no dudó en poner su conocimiento informático al servicio de su amiga Cristina, soportando las consultas telefónicas a deshoras.

A todos los amigos que me han alegrado con su presencia: Elena, Natalia, Pascual, Noelia, Bárbara, Sunci, los chicos de teatro, Fernando, Isabel, Belén y a Stefano.

A mis compañeros de laboratorio:

- Aurora, la futura mamá, porque su sabiduría no tiene límites.

- Paco, por su conocimiento y apoyo informático, moral, cultural y anglofilológico; porque nuestros cafés a las 6.30 de la tarde han sido un bastión en todos estos años. Ojalá que nuestra amistad, a veces incomprensible e incomprendida, perdure el mismo tiempo que nuestra insistencia.

- Carlos, porque es la imagen del “científico” más viva que conozco.
- Víctor, porque él sabe cuánto le quiero y porque puede que algún día me compre un Mac.
- David, por “ser uno más” y porque, aunque diferentes, nos entendemos bien.
- M^a Ángeles, porque su candidez es encantadora.

Y a Trini: apoyo, ayuda, consejo de todo tipo, ideas, impulso, entusiasmo. Todo eso y mucho más es ella; todo eso, pase lo que pase, bajo cualquier circunstancia.

Muchas gracias a todos, de corazón.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	9
1. 1. Generalidades.....	10
1. 1. 1. Justificación del estudio.....	10
1. 1. 2. Introducción a la enfermedad de Parkinson (EP).....	10
1. 1. 3. Sintomatología clínica de la EP.....	14
1. 1. 4. Epidemiología de la EP.....	20
1. 1. 5. Neuropatología de la EP.....	21
1. 1. 6. Patofisiología de la EP.....	26
1. 1. 7. Tratamiento de la EP.....	28
1. 1. 8. Alteraciones no motoras en EP.....	33
1. 1. 8. 1. Alteraciones cognitivas.....	35
1. 1. 8. 2. Alteraciones emocionales.....	36
1. 1. 9. Bases anatómicas de las alteraciones no motoras en la EP.....	38
1. 2. La prueba <i>Stroop</i> y mecanismos cognitivos implicados en la “resolución del conflicto”	40
1. 2. 1. Test <i>Stroop</i> , Resonancia Magnética funcional y edad.....	42
1. 3. Principios teóricos de la Resonancia Magnética.....	44
1. 3. 1. El átomo.....	44
1. 3. 2. Fundamentos físicos de la espectroscopia de Resonancia Magnética.....	44
1. 3. 3. Tipos de secuencias de Resonancia Magnética.....	49
1. 3. 4. Resonancia Magnética funcional.....	50
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	57
2. 1. Hipótesis y Objetivos.....	58
III. MATERIAL Y MÉTODOS	61
3. 1. Introducción.....	62
3. 2. Grupo Experimental	63

3. 3. Prueba Experimental.....	67
A) <i>Stroop</i> test.....	67
B) Situación Experimental.....	69
C) <i>StroopEx</i>	71
D) Secuencias de fMRI.....	72
3. 4. Análisis de los datos.....	73
IV. RESULTADOS	77
4. 1. Resultados de la Fase PILOTO Tipo I y Fase PILOTO Tipo II.....	78
A) Test <i>Stroop</i> clásico.....	80
B) Test <i>Stroop</i> emocional.....	85
4.2. Resultados Pruebas DEFINITIVAS (Test-Retest).....	91
A) Fase Test	91
B) Fase ReTest.....	98
C) Test-ReTest.....	113
V. DISCUSIÓN	125
5.1. Discusión del método	126
5.1.1. Discusión del Paradigma.....	126
a) Resonancia Magnética funcional.....	126
b) <i>Stroop</i>	127
c) Sistema de visualización del estímulo.....	131
d) El sistema de respuesta.....	132
5.1.2. Discusión del <i>Software SPM</i>	133
5.1.3. Discusión del grupo experimental.....	134
5.1.4. Discusión del programa de entrenamiento cognitivo:	
<i>Sudoku</i>	135
5.2. Discusión de los resultados	137
5.2.1. Resultados del test <i>Stroop</i> en la fase Piloto Tipo I y Tipo II.....	137
5.2.2. Activaciones cerebrales durante la fase Piloto.....	139
5.2.3. Resultados cromáticos en la fase Experimental.....	141
5.2.4. Activaciones cerebrales durante la fase Experimental.....	145
VI. CONCLUSIONES	157

VII. ANEXO.....	163
7.1. Información para el paciente.....	164
7.2. Informe del Comité de Ética	170
7.3. Consentimiento informado	180
7.4. Parámetros de la secuencia de resonancia magnética funcional de la fase Piloto.....	181
7.5. Parámetros de la secuencia de resonancia magnética funcional de la fase Test y ReTest.....	183
7.6. Coordenadas de Talairach de las áreas activadas durante la fase Piloto..	185
7.7. Coordenadas de Talairach de las áreas activadas durante la fase Test.....	196
7.8. Coordenadas de Talairach de las áreas activadas durante la fase ReTest..	200
7.9. Coordenadas de Talairach de las áreas activadas durante la fase Test-ReTest.....	218
7.10. Correspondencia entre la nomenclatura anatómica y las áreas de Brodmann.....	221
 VIII. BIBLIOGRAFÍA	 225
 REPORT FOR EUROPEAN MENTION.....	 257

I. Introducción.

I. Generalidades.

1.1. Justificación del estudio.

El creciente envejecimiento de la población mundial va unido inherentemente a un aumento de las enfermedades neurodegenerativas. Dichas enfermedades implican una serie de correlatos físicos, emocionales y cognitivos, no siempre estudiados en todas sus dimensiones. En lo que se refiere a la enfermedad de Parkinson, las variables motoras han sido más estudiadas que las cognitivas y emocionales. Como consecuencia, los esfuerzos por conocer la enfermedad y tratarla han desembocado especialmente en lo que a aspectos motores se refería. Esto quiere decir que la presencia, detección y tratamiento de alteraciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson no se ha tenido en cuenta hasta épocas muy recientes. Además, la verdadera evolución de la ejecución cognitiva puede ser evaluada con test *ad hoc*, pero si queremos conocer realmente las funciones cognitivas no deberíamos limitarnos a sus manifestaciones sino a los procesos funcionales subyacentes.

En el presente trabajo se aboga por el estudio funcional de los correlatos cerebrales de índole atencional que acompañan a esta enfermedad y a sus posibilidades de rehabilitación.

1. 1. 2. Introducción a la enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson (EP) es una alteración multisistémica (sistemas serotoninérgico, noradrenérgico, colinérgico y dopaminérgico, Agid *et al.*, 1997), en la que grupos neuronales con una predisposición determinada en regiones específicas del sistema nervioso (central, periférico y entérico) humano se ven progresivamente afectadas (Braak *et al.*, 2006). Las implicaciones de esta afectación se manifiestan a nivel motor, cognitivo y emocional. La EP es la

segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer (Thobois *et al.*, 2001). Aunque su estudio y divulgación fue bastante posterior, la primera descripción de esta enfermedad como síndrome la llevó a cabo el doctor James Parkinson en el año 1817 en su *Essay on the Shaking Palsy* donde él mismo la denominó “parálisis agitante”. En su ensayo el paciente parkinsoniano se caracteriza clínicamente por “... movimiento tembloroso involuntario, con poder muscular reducido, que se presenta en reposo e incluso estando apoyado; con tendencia a doblar el tronco hacia delante y pasando del paseo al ritmo de carrera: los sentidos y el intelecto permanecen intactos...” (Parkinson, 1817; Stern, 1989).

Buscando en los anales históricos, sobre un papiro egipcio de la XIX dinastía (1292-1183 A.C.) aparece escrito “... la edad había aflojado su boca, escupía continuamente”. Es posible encontrar otras referencias en el libro Charaka Samhita (III a.C.), origen de la antigua medicina india (García, 1996), y en la milenaria China (Canon del señor amarillo, capítulo “Chan Zhen”, siglo I a.C), en el que se describe a un anciano enfermo con un temblor invalidante, incapaz de alimentarse por sí mismo y con “un parpadeo lento y perezoso” (Hutton *et al.*, 1998).

En la Biblia, Eclesiastés 12; 3-8, se puede leer: “... En el día que tiemblen los guardianes de la casa (las manos) y se encorven los hombres fuertes (los hombros)...”. En esencia, se refiere al anciano que tiembla y se encorva, imagen que recuerda a la del enfermo parkinsoniano.

En el siglo II d.C. Galeno, médico personal de Marco Aurelio, describió unos síntomas que hacen referencia a lo que actualmente denominamos EP. Así, en cuanto al temblor describe “...una condición lamentable, en la cual el movimiento es inestable y no obedece al control voluntario...”, y a continuación, “... este tipo de parálisis impide al enfermo deambular con rectitud, como si caminara por una fuerte pendiente...”.

El concepto de *parálisis agitante* se vio modificado sustancialmente desde 1817 con las aportaciones de los neurólogos de la escuela francesa, aunque siguieron centrados en la semiología motora: en 1861, Trousseau describió el concepto de rigidez muscular, definió la bradicinesia, atribuyó la marcha festinante al trastorno postural e incluyó el deterioro cognitivo y la pérdida de memoria al cuadro patológico (Trousseau, 1861). Charcot, entre 1880 y 1882, precisó las características del temblor parkinsoniano (Charcot, 1880; Charcot, 1882). Posteriormente, en 1917, Von Economo (Bogaert *et al.*, 1917) describió la fisiopatología de una serie de casos de encefalitis letárgica en los que su preciso estudio de la alteración de la sustancia negra propició la comprensión de las mismas características fisiopatológicas encontradas por Tretiakoff en un paciente parkinsoniano dos años después (Tretiakoff, 1919). Este hecho puso de manifiesto la diferencia entre la EP (EP idiopática) y el concepto de parkinsonismo (cualquier otra enfermedad provocada por un agente infeccioso, un medicamento o un tóxico que da lugar a manifestaciones clínicas similares a la EP idiopática). En 1923 Friedrich H. Lewy describió la presencia de lo que él mismo definió como “cuerpos de Lewy” en una gran proporción de pacientes con parálisis agitante. Años después se encontraría la relación entre los cuerpos de Lewy y las alteraciones cognitivas (Förstl., 2005), relación que ya adelantó el propio Lewy.

Entre los hechos que marcaron la historia del tratamiento de la EP cabe destacar en 1960 a Ehringer y Hornykiewicz, quienes demostraron que era el déficit dopaminérgico uno de los factores determinantes en la EP (Ehringer y Hornykiewicz, 1960); un año después suministraron precursores de la dopamina por vía endovenosa y observaron mejoría de la sintomatología acinética (Ehringer y Hornykiewicz, 1961). Cotzias y sus colaboradores describieron las implicaciones de la dopamina como neuromodulador en la función motora y su influencia en la EP a través del tratamiento crónico con L-DOPA (Cotzias *et al.*, 1969).

Poco después, Chase comprobó los efectos beneficiosos de la L-DOPA (Weiss y Chase, 1971), seguido de Barbeau y Boetz, quienes describieron los efectos secundarios de este tipo de tratamiento (Boetz y Barbeau, 1973), dando paso a la experimentación con otras sustancias como carbidopa, amantadina, inhibidores de la MAO y agonistas dopaminérgicos. Calne trabajó con el primer agonista dopaminérgico, bromocriptina, que se halló efectivo en modelos animales y en la práctica clínica (Calne *et al.*, 1974). Poco después se comprobó que la administración de fármacos antiparkinsonianos en pequeñas y repetidas dosis a lo largo del día aminoraba los efectos negativos del final de dosis (Mawdsley, 1975). Fue de nuevo Chase quien en los años 90 experimentó la combinación de L-DOPA con tolcapone en dosis únicas de 50-400 mg, observando una prolongación de los efectos antiparkinsonianos (Chase *et al.*, 1993). Por cuanto se refiere al tratamiento farmacológico, entre los diferentes agonistas dopaminérgicos (Pergolide, Lisuride,...), y a fin de mantener los niveles plasmáticos más estables, la rotigotina en forma de parches transdérmicos constituye la elección más novedosa en cuanto al tratamiento farmacológico de la enfermedad (LeWitt *et al.*, 2007). Actualmente se continúa avanzando en tratamientos como la estimulación subtalámica (Maltete *et al.*, 2004) o conociendo la genética de la enfermedad (Lucking *et al.*, 2003), especialmente en lo referente al diagnóstico presintomático (Gandhi *et al.*, 2006).

Por lo que se refiere a la investigación sobre la EP destacan en 1963 Carlsson y Lindquist, que propusieron por primera vez la presencia de receptores dopaminérgicos en el cerebro (Carlsson y Lindquist, 1963). Otro hito importante en la investigación parkinsoniana fue la descripción de varios casos de jóvenes menores de 20 años que desarrollaron un síndrome parkinsoniano, posteriormente atribuido a una intoxicación por MPTP (Langston *et al.*, 1983). A partir de aquel hecho apareció el modelo experimental con MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) que permitió desarrollar parkinsonismo en animales con fines experimentales (Davis *et al.*, 1979).

En lo referente a los trastornos cognitivos que acompañan a la EP es importante destacar que su consideración ha comenzado en los últimos años, siendo destacables Lang, Marsden o Gotham... (Lang *et al.*, 1986; Lang, 1987, Marsden, 1984; Gotham *et al.*, 1988) y la labor del grupo de investigación de Yves Agid en Francia: desde los años 70 trabajan sobre los efectos de sustancias como la morfina y la monoamino oxidasa (MAO) en los terminales sinápticos dopaminérgicos del estriado (Gau *et al.*, 1973).

Otro hecho remarcable de la investigación básica fue la descripción anatómica de los ganglios basales asociada a su función y a los circuitos implicados (Marsden, 1992). En los años 80 se postuló la existencia de 5 circuitos corticobasales involucrados en tareas motoras, cognitivas y emocionales, cada uno de ellos con orígenes corticales precisos (Alexander *et al.*, 1986; Alexander y Crutcher, 1990; Alexander *et al.*, 1990), con posteriores contribuciones respecto a la implicación en la organización motora y su influencia en la patofisiología de la EP (Marsden, 1992).

1. 1. 3. Sintomatología clínica de la EP.

La EP es un trastorno tradicionalmente considerado de índole prevalentemente motora, que suele debutar en la quinta década de la vida (aunque existen excepciones), y presenta tiene cuatro signos clave:

Bradicinesia. Consiste en lentitud para iniciar y ejecutar un movimiento, por lo que el sujeto necesita un intervalo de tiempo mayor del normal desde la orden de movimiento a la primera contracción muscular. Además, durante la ejecución de cualquier tarea motora el tiempo requerido se ve prolongado respecto al de un sujeto sano. La bradicinesia puede evolucionar hasta acinesia (imposibilidad de realizar el movimiento). Esta acinesia podría manifestarse inicialmente en la cara (amimia o hipomimia).

Rigidez (o resistencia al movimiento). Habitualmente afecta a todos los grupos musculares tanto flexores como extensores pero suele ser más pronunciada en los músculos que mantienen una postura en flexión (antigravitatoria), esto es, los músculos flexores del tronco y de las extremidades.

Uno de los principios de la locomoción de los vertebrados es que todos los músculos tienen su antagonista, de modo que cuando un músculo se activa su antagonista se relaja. La hipertonía (contracción muscular permanente) característica de la EP impide esta combinación muscular.

La falta de alternancia produce incoordinación motora y es típico en estos pacientes el signo de la “rueda dentada”: al mover el antebrazo relajado de un paciente, pasando de la supinación a la pronación, combinado con la flexoextensión, se perciben movimientos cortos y abruptos, como los de un engranaje.

Así, tanto la rigidez como el temblor y la bradicinesia contribuyen al bajo rendimiento de estos pacientes en tareas de precisión motora. El exceso en la acción de los músculos flexores del tronco provoca la inclinación del tronco hacia delante, de forma que durante la marcha parecen “perseguir su centro de gravedad”.

Temblor de reposo. En estos pacientes es habitual que la mano sea la parte afectada más evidente, adoptando un característico movimiento rítmico hacia atrás y hacia adelante del pulgar y el índice a 4-6 oscilaciones por segundo (“rodar de la píldora” o “contar monedas”).

El temblor se manifiesta cuando la mano está en descanso (temblor de reposo) o cuando una persona está sometida a tensión; usualmente desaparece durante el sueño y mejora con el movimiento intencional. El típico temblor

parkinsoniano debe diferenciarse bien de otros tipos de temblor que, en principio, nada tienen que ver con la EP (Vailancourt *et al.*, 2001) (Figura 1).

TIPO DE TEMBLOR	CARACTERÍSTICAS
Temblor fisiológico	Leve oscilación de las extremidades (8-12 cps). Debido a la cantidad de adrenalina en sangre y al pulso cardíaco (Marsden, 1983)
Temblor benigno familiar	No es temblor de reposo sino de actitud; de evolución muy lenta. Se presenta en miembros de una misma familia
Temblor rúbrico	Tiene su origen en la destrucción del núcleo rojo (por infarto o degeneración) Temblor de 4 cps. que se acentúa con el movimiento (Fahn, 1972)
Temblor cerebeloso	Debido a alteraciones del cerebelo por esclerosis múltiple, tumores,... Temblor de movimiento que se acentúa al final de la actividad (Cooper, 1960)
Temblor ortostático	En tronco y piernas cuando el sujeto está de pie. Es una variante del temblor benigno familiar.
Temblor Parkinsoniano	Suele afectar las extremidades superiores (4-6 cps). Comienza habitualmente en las extremidades inferiores aunque se hace evidente cuando se extiende hacia las extremidades superiores.

Figura 1. Diagnóstico diferencial: Tipos de temblor alternativos al temblor de reposo parkinsoniano. Los cinco tipos de temblor descrito son diferentes al típico temblor parkinsoniano. El especialista debe diferenciarlos bien para realizar un buen diagnóstico clínico (Shukla y Behari, 2004).

Inestabilidad postural (o pérdida de reflejos posturales). Este síntoma no es específico de la EP y en muchos casos no está presente en las primeras etapas, sobre todo entre los pacientes más jóvenes (Samii *et al.*, 2004). La marcha del paciente parkinsoniano suele ser en pasos cortos, rápidos, con el tronco inclinado hacia delante y sin braceo. Si se detienen pueden no poder reiniciar la marcha de nuevo y se quedan como “congelados”. Esto último es más frecuente en casos avanzados de la enfermedad. Este típico caminar en pequeños pasos se denomina “*petit pas*” o festinación. Un fenómeno muy llamativo en relación a la marcha parkinsoniana es la “cinesia paradójica”: el modo de caminar puede ser normal si sufren un fenómeno emocional como, por ejemplo, oír un disparo cercano, saliendo entonces a la carrera y sin caída alguna.

Otro fenómeno relacionado con la incoordinación motora es la llamada adiadococinesia o disdiadococinesia: incapacidad para reproducir correctamente movimientos alternantes de pronación y supinación.

La hipertonía de los miembros inferiores dificulta el movimiento de los pacientes, haciendo que arrastren los pies. Esto exige un movimiento de flexión más fuerte del normal para despegarlos del suelo que, asociado a la lentitud de los movimientos de corrección, les lleva a caídas frecuentes con gran incapacidad para levantarse dada su dificultad para coordinar simultáneamente una cadena de movimientos simples.

Inicialmente, las manifestaciones clínicas son unilaterales (y asimétricas) y con el curso de la enfermedad se extienden al resto del cuerpo, aunque lo habitual es que siempre persista un lado con afectación mayor (Visser-Vanderwalle *et al.*, 2003).

Todos estos síntomas pueden ser explicados por defectos en los circuitos córtico-estriado-tálamo-corticales, inervados por dopamina y en los que están localizadas las alteraciones funcionales y anatomopatológicas. La falta de dopamina en el estriado y las lesiones en serie secundarias a ello son el sustrato fisiológico de la alteración del funcionamiento de los circuitos basales en la EP.

La sospecha de la EP idiopática suele comenzar por uno de los 4 síntomas descritos en la Figura 2 pero, como ninguno de ellos es específico de la EP, el diagnóstico definitivo se realizará al practicar la necropsia del paciente (Hughes, *et al.*, 1992). Hasta ese momento el especialista debe guiarse por criterios clínicos semejantes a los descritos en la Figura 2, observando atentamente, entre otras cosas, cómo el paciente responde a la medicación antiparkinsoniana (ELEP, 2006).

Además de los síntomas primarios hay síntomas más tardíos llamados síntomas secundarios del parkinsonismo que incluyen: la ya nominada disminución de la expresión facial (hipomimia) o “cara de pocker”, disminución del volumen de la voz (hipofonía) y de la entonación (disprosodia), disminución del tamaño de las letras al escribir (micrografía) y calambres musculares. Algunos pacientes pierden incluso el automatismo de la deglución, provocando que la saliva se desborde por la comisura de los labios (sialorrea).

Diagnóstico del síndrome parkinsoniano:

- Bradicinesia unilateral
- Rigidez muscular
- Temblor de reposo
- Inestabilidad postural, no causada por disfunción propioceptiva, cerebelosa, vestibular o visual.

Criterios de apoyo en el diagnóstico de la EP (se requieren 3 o más de los siguientes criterios para el diagnóstico de la EP definida):

- Comienzo unilateral
- Temblor de reposo presente
- Trastorno progresivo
- Asimetría persistente que afecte el lado de comienzo + respuesta evidente y duradera al tratamiento con levodopa y/o agonistas dopaminérgicos.
- Corea intensa causada por levodopa

Criterios de exclusión para la EP:

- Hª de ictus repetidos con con progresión escalonada de los rasgos parkinsonianos.
- Hª de traumatismos craneoencefálicos de repetición
- Hª de encefalitis definida
- Crisis oculogiras
- Tratamiento con neurolépticos al comienzo de los síntomas
- Remisión persistente
- Rasgos exclusivamente unilaterales durante más de 3 años.
- Parálisis supranuclear de la mirada
- Signos cerebelosos
- Afectación autonómica precoz y grave
- Demencia precoz con afectación de la memoria, praxis y lenguaje.
- Signo de Babinski
- Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en la TAC
- Respuesta negativa a la levodopa, una vez excluida la mala absorción
- Exposición a MPTP

Figura 2. Criterios de diagnóstico clínico para la EP idiopático del grupo ELEP (Estudio Longitudinal de pacientes con EP), que forma parte del proyecto internacional SCOPA Propark (*Scale for outcomes in Parkinson's Disease*). Se trata de un proyecto nivel europeo para la revisión, diseño y análisis de medidas específicas para la EP (ELEP, 2006).

Es habitual que los pacientes refieran insomnio, disminución del apetito, desorientación, pérdida de concentración, aumento de la secreción sebácea de la piel de la cara, estreñimiento, hipotensión ortostática (Jost, 2003), discinesias

(movimientos involuntarios, habituales como secundarios al tratamiento), alteraciones del sueño (Arnulf *et al.*, 2002), disfunciones sexuales (Bronner *et al.*, 2004) y trastornos de micción (prostatismo). Además, es muy frecuente que desarrollen un cuadro de depresión, que se engloba dentro de la psicopatología parkinsoniana (Golab y Honczarenko, 2003), si bien durante algún tiempo fue considerado un cuadro secundario (Robinson *et al.*, 1999) a consecuencia de la imposibilidad de acción a la que muchos de los pacientes se ven sometidos en poco tiempo (Aarsland y Cummings, 2002).

La demencia es otro de los síntomas de naturaleza controvertida. Se calcula que un tercio de los pacientes con EP desarrollan demencia a lo largo de la enfermedad aunque, dependiendo de los estudios consultados, los valores oscilan entre el 24 y el 31% (Aarsland *et al.*, 2005). La demencia de origen parkinsoniano suele iniciarse con bradifrenia, alteraciones de la atención, de las funciones visoespaciales, de las funciones ejecutivas (realización, mantenimiento y secuencialidad de una tarea específica) o alteraciones de la memoria; estas últimas se manifiestan en forma de dificultades para realizar tareas de nominación espontánea, beneficiándose de ayudas visuales y acústicas (Bernatzky *et al.*, 2004). La degeneración de estructuras corticales y subcorticales, así como las alteraciones bioquímicas que acompañan a la EP, explicarían la sintomatología cognitiva que frecuentemente aparece (Pondal *et al.*, 1999).

Por tanto, la imagen típica de un paciente parkinsoniano es la de un sujeto al que le cuesta iniciar el movimiento, camina despacio, con pasos cortos (hipometría), ritmo alterado (acronometría), arrastrando los pies y con disminución del balanceo habitual de los brazos durante la marcha. La comunicación con él se ve dificultada por su mínima expresividad facial: el parpadeo lento, el volumen bajo y el habla monótona. También es habitual que perciba disminución de la precisión en las tareas que, hasta hacía poco tiempo, ejecutaba con absoluta normalidad (por ejemplo, enhebrar una aguja o abotonarse

la camisa). Pero si se tiene en cuenta que los signos clínicos de la EP suelen aparecer en torno a la quinta década de la vida, la pérdida de fuerza o de precisión se suelen atribuir a la edad del paciente y hasta que no se manifiestan otros signos, como temblor o rigidez severa, no se consulta al especialista.

1. 1. 4. Epidemiología de la EP.

Un reciente estudio epidemiológico sobre la EP en España indica que la prevalencia en población anciana (mayor de 65 años) es de 2.2% para diferentes tipos de parkinsonismo y de 1.5% específicamente para la EP (Bermejo-Pareja, 2007). La prevalencia estimada de parkinsonismo y EP aumenta con la edad hasta que alcanza un punto de inflexión en torno a los 85 años. Por sexos, la incidencia es ligeramente superior entre los varones. El 28.4% de la muestra padecía EP sin haber sido diagnosticado previamente (Benito-León *et al.*, 2003). Estos valores coinciden con los encontrados en población europea y no europea para los mismos grupos de edad (Tandberg *et al.*, 2003).

En relación a la incidencia, un estudio europeo metaanalítico que partía de los resultados de diferentes investigaciones epidemiológicas a nivel nacional en diferentes países, ha establecido que en Europa, de media, aparecen entre 16 y 19 nuevos casos de EP por cada 100.000 habitantes cada año (Twelves *et al.*, 2003) y se estima que un 1.5% de las personas mayores de 50 años presenta síntomas de la enfermedad. La incidencia anual en España de la EP es de 86/100.000 habitantes (Vines *et al.*, 1999).

No existe predominio racial claro aunque parece menos frecuente entre individuos de origen africano. Se ha detectado una frecuencia mayor de la enfermedad en ambiente rural, con una incidencia anual de 10-20/100.000 habitantes mayores de 60 años (Grau Veciana *et al.*, 1999). El creciente aumento de la esperanza de vida en los países occidentales ha producido un

envejecimiento de la población con el consiguiente incremento de las enfermedades propias de las décadas más avanzadas de la vida, entre ellas la EP (Tanner y Goldman, 1996).

También existen casos de EP en población menor de 50 años (el 15% del total); es la denominada EP de inicio temprano, que aparece antes de los 40 años (Chacón *et al.*, 2007) y que cursa con características similares a las de la EP en ancianos pero con implicaciones clínicas y sociales diferentes (Lucking *et al.*, 2000); por ejemplo, la bradicinesia es el síntoma más incapacitante en este grupo de pacientes y frecuentemente desarrollan discinesias como efecto secundario del tratamiento.

1. 1. 5. Neuropatología de la EP.

La principal característica neuropatológica de la EP es la afectación de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra que proyectan al putamen y al núcleo caudado (sistema nigroestriatal), al circuito mesocórtico-límbico (Javoy-Agid *et al.*, 1984) y al circuito hipotalámico (Gotham *et al.*, 1973), provocando una respuesta hipofuncionante de los mismos.

Cuando empiezan a manifestarse clínicamente los síntomas motores ya han degenerado el 70-80% de los terminales dopaminérgicos estriatales -parte dorsolateral principalmente- (Bernheimer *et al.*, 1973) lo que equivale a la muerte del 50-60% de las neuronas dopaminérgicas (Riederer *et al.*, 1976), el 50% del área tegmental ventral, el 31% de la región peri y retrorrubral y, en menor medida, las neuronas dopaminérgicas del núcleo rojo y de la región periacueductal (7%) (Hirsch *et al.*, 1998).

Las primeras autopsias practicadas a pacientes con EP (Tetriakoff, 1919) mostraron que la sustancia negra había perdido las neuronas pigmentadas (cuyo

color oscuro es debido a los depósitos intracelulares de neuromelanina) y estudios posteriores localizaron con precisión la afectación más importante en la sustancia negra pars compacta (Hassler *et al.*, 1938), especialmente en su porción ventral y lateral (Fearnley y Lees, 1991). En el modelo MPTP en macacos la mayor pérdida de neuronas neuromelaninérgicas afecta a la sustancia negra pars compacta (81.5%), la sustancia negra pars lateralis (70%), al grupo de neuronas catecolaminérgicas A8 (50%), al área tegmental ventral (41.5%) y en el locus coeruleus (20%), además de una afectación mínima de las neuronas TH⁺ de la sustancia gris central (Herrero *et al.*, 1993; German *et al.*, 1996). En humanos, el envejecimiento natural sigue un patrón diferente al de la degeneración propia de la EP: un sujeto sano de avanzada edad pierde de media un 4.7% /década de neuronas pigmentadas en la pars compacta de la sustancia negra caudal (con afectación mayor de la zona dorsal, en menor medida de la zona medial ventral y levemente en la zona lateral ventral). En cambio un paciente con EP durante la primera década de la enfermedad pierden un 45% de neuronas pigmentadas, siendo el daño mayor en la zona lateral ventral, seguido de la zona medial ventral y en menor medida la zona dorsal (German *et al.*, 1986, Kempster *et al.*, 2007).

Además del sistema dopaminérgico, hay otros sistemas de neurotransmisión alterados, a saber:

- Pérdida de neuronas noradrenérgicas y de norepinefrina (NE) en el locus coeruleus, origen de la vía noradrenérgica. Una de las vías más afectadas es la que proyecta al neocortex y al sistema límbico (Agid *et al.*, 1987).
- Disminución de serotonina (5-HT) en el núcleo dorsal del Rafe, origen de la vía serotoninérgica (Noe *et al.*, 2001).
- Reducción significativa de células colinérgicas (Ach) en el núcleo basal de Meynert y en el núcleo pedúnculo pontino, puntos de origen de las vías colinérgicas (Hirsch *et al.*, 1988; Herrero *et al.*, 2002). Se encuentra especialmente afectada la vía innominado-cortical (Dubois *et al.*, 1985), fuertemente implicada en las tareas mnésicas.

Las lesiones histológicas fundamentales en la EP son la degeneración y pérdida de neuronas dopaminérgicas con gliosis reactiva (alteración de los astrocitos mediante proliferación celular con producción de fibras gliales). El segundo aspecto característico de la EP es la presencia de “cuerpos de Lewy” (Lewy, 1912). Los cuerpos de Lewy son estructuras eosinofílicas (que se tiñen con colorantes ácidos), neurofilamentosas, localizadas en el citoplasma de las neuronas. Su forma característica, aunque no siempre se presentan de este modo, es circular con un núcleo proteico denso y rodeado de un halo periférico. Una sola neurona puede contener varios cuerpos de Lewy. Estas estructuras no son específicas de la EP ya que están presentes en otros procesos degenerativos del sistema nervioso como en la demencia por cuerpos de Lewy. Los cuerpos de Lewy poseen ubiquitina y α -sinucleína (Spillantini *et al.*, 1997), pueden aparecer a nivel cortical, en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y de otros núcleos subcorticales como son la sustancia innominata de Meynert, núcleos de rafe, núcleo motor dorsal del vago, núcleo pedúnculo pontino, área tegmental, núcleo de Edinger-Westphal, locus coeruleus, tálamo, hipotálamo, columna internomedial de la médula, ganglios simpáticos y parasimpáticos y en el plexo entérico, además de en las terminaciones dopaminérgicas del sistema mesocórtico límbico. Las inclusiones de α -sinucleína se detectan principalmente en las regiones prosencefálicas: amígdala, tálamo, septum, núcleo estriado, claustrum y corteza cerebral. La evolución de estas inclusiones correlaciona significativamente con la aparición y la evolución de los síntomas cognitivos y motores parkinsonianos (Braak *et al.*, 2006).

Agregaciones proteicas similares se encuentran también en las proyecciones de las neuronas al estriado. La evidencia de que todas estas alteraciones dopaminérgicas pueden ser previas a la manifestación de los síntomas clínicos indica que el organismo establece una serie de mecanismos compensatorios tanto presinápticos como postsinápticos en el sistema dopaminérgico nigrostriatal (Zigmond *et al.*, 1990), por lo que el paciente puede haber permanecido en un estadio pre-clínico durante 20 años o más (Scherman *et al.*, 1989).

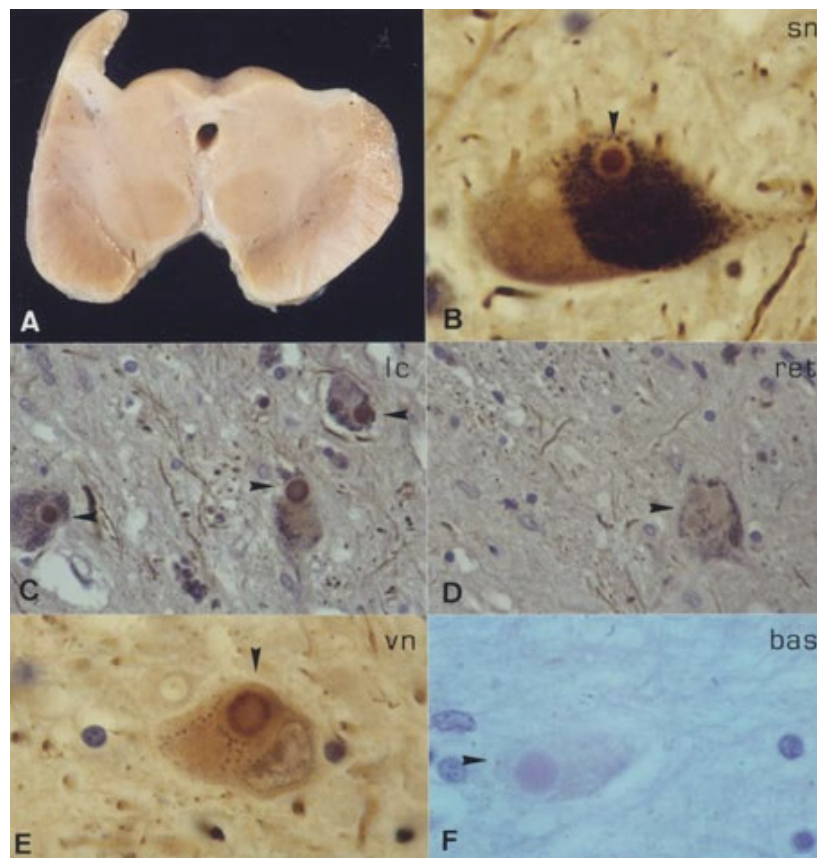


Figura 3. Se observa la presencia de cuerpos de Lewy en diferentes áreas encefálicas. Los cuerpos de Lewy son estructuras eosinofílicas (que se tiñen con colorantes ácidos), neurofilamentosas, localizadas en el citoplasma de las neuronas. Su forma característica, aunque no siempre se presentan de este modo, es circular con un núcleo proteico denso y rodeado de un halo periférico. Figura 3A. Imagen macroscópica de un corte transversal a nivel del tronco del encéfalo de un paciente con EP; es evidente la pérdida de intensidad de la sustancia negra. Figura 3B. Imagen al microscopio de un cuerpo de Lewy en la sustancia negra (señalado por la flecha). Figura 3C. Imagen al microscopio del locus coeruleus. Se observa la presencia de cuerpos de Lewy (señalado por la flecha). Figura 3D. Imagen de la formación reticular. Se observa la presencia de cuerpos de Lewy (señalado por la flecha). Figura 3E. Imagen del núcleo motor del nervio trigémino (V par craneal). Se observa la presencia de cuerpos de Lewy (señalado por la flecha). Figura 3F. Imagen del núcleo Basal de Meynert. Se observa la presencia de cuerpos de Lewy (señalado por la flecha). La tinción se ha llevado a cabo con α -synucleína). Cortesía del Prof. Dr. Isidro Ferrer.

Cuando comienza la sintomatología clínica de la enfermedad, los terminales nigrostriales siguen degenerando progresivamente a una velocidad de 10-12% al año (Morrish *et al.*, 1996), simultáneamente al empeoramiento de los síntomas motores.

En la EP los cuerpos de Lewy están presentes en el núcleo motor dorsal del vago, el núcleo pedúnculo pontino, el área tegmental, el núcleo de Edinger-Westphal, el hipotálamo, la columna intermediolateral de la médula, los ganglios simpáticos y parasimpáticos y en el plexo entérico, incluso con anterioridad a su aparición en la sustancia negra pars compacta. El desarrollo y la evolución de los depósitos de α -sinucleína en relación al proceso patológico de la EP viene explicado por la teoría de Braak y Braak (Braak y Braak, 2000; Braak *et al.*, 2004; Braak *et al.*, 2006a; Braak *et al.*, 2006b; Braak *et al.*, 2007). De acuerdo con ella, la EP evoluciona a través de un proceso neuropatológico cerebral en el que hay determinadas neuronas (amielínicas de axón largo) que están predispuestas a la acumulación anormal de la proteína α -sinucleína (en forma de cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy). Estas inclusiones siguen un patrón preciso a su paso, a saber:

- 1) Las primeras inclusiones aparecen en el bulbo olfatorio, el núcleo olfatorio anterior y en el núcleo dorsal motor del vago.
- 2) Las inclusiones se extienden hasta la parte inferior de los núcleos del Rafe, en la porción magnocelular de la formación reticular y en el locus coeruleus.
- 3) La afectación alcanza el tegmentum mesencefalicum y la porción basal del prosencéfalo (núcleo magnocelular de la región basal, amígdala, sustancia negra pars compacta).
- 4) La patología se extiende hasta el mesocortex anteromedial temporal y tálamo.
- 5) Corteza prefrontal y áreas corticales de asociación sensorial de alto orden.
- 6) Esta progresión finaliza con la afectación de las áreas sensoriomotoras primarias, áreas de asociación sensitiva primaria y área promotora de la corteza cerebral (Braak y Braak, 2000; Braak *et al.*, 2007).

1. 1. 6. Patofisiología de la EP.

La severidad de los síntomas motores en la EP está directamente relacionada con la pérdida de actividad dopaminérgica tónica de los ganglios basales (núcleo subtalámico-globo pálido interno/globo pálido externo), junto a la interrupción de sus mecanismos homeostáticos de compensación.

La sustancia negra de los adultos humanos cuenta con 320.000 neuronas pigmentadas y 64.000 neuronas no pigmentadas (Cabello *et al.*, 2002); la sustancia negra pars compacta de un adulto joven contiene 214.000 neuronas dopaminérgicas (Chu *et al.*, 2002) que proyectan al estriado y a otros núcleos de los ganglios basales (Francois *et al.*, 2000). Tras un potencial de acción las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta segregan dopamina y la liberan al espacio postsináptico. La liberación puede ser de dos tipos: i) en condiciones normales es una liberación tónica y la dopamina permanece un tiempo medio en el espacio postsináptico. Este tipo de liberación no está vinculada a los cambios rápidos de descarga en la sustancia negra pars compacta pero está modulada por los terminales glutamatérgicos corticoestriatales (Grace *et al.*, 2000); ii) frente a estímulos inesperados o ante una recompensa, la dopamina se libera fásicamente (con una adaptación rápida a las nuevas exigencias): las concentraciones extracelulares de DA aumentan rápidamente y permanece en el espacio postsináptico durante más tiempo (Lavin *et al.*, 2005).

La dopamina se libera en los circuitos córticobasales actuando a través de tres vías: la vía directa, la vía indirecta y la vía hiperdirecta de las neuronas dopaminérgicas del sistema nigrostriadopalidal:

- La vía directa tiende a transformar la idea abstracta de un movimiento en la realización del mismo (DeLong *et al.*, 1990). La idea abstracta se origina en la corteza asociativa y se transmite a través de las conexiones activadoras con el

caudado y putamen (ambos núcleos tienen una estructura parecida, y podrían considerarse funcionalmente como un mismo núcleo dividido en dos partes por la cápsula interna). Las neuronas de proyección del núcleo estriado al globo pálido interno y a la parte reticular de la sustancia negra posee receptores dopaminérgicos D1, de tipo inhibitorio, lo que condiciona que la activación del núcleo caudado provoque una inhibición del globo pálido interno y de la parte reticular de la sustancia negra (Albin *et al.*, 1998). El globo pálido interno y la parte reticular de la sustancia negra tienen conexiones inhibitorias con los núcleos talámicos. Por tanto, cuando se activan el caudado y el putamen, se inhiben el globo pálido interno y la parte reticular de la sustancia negra, que a su vez no ejercen inhibición sobre los núcleos talámicos. De este modo, los núcleos talámicos activan la corteza motora suplementaria, que conecta con la corteza precentral o motora y ésta, finalmente, envía la orden a las motoneuronas de la médula espinal para que se ejecute el movimiento. Por esta vía la idea de un movimiento se transforma en ejecución del mismo (Lang y Obeso, 2004). Desde el punto de vista cognitivo, la vía directa estaría implicada en la facilitación de la toma de decisiones, de la estrategia cognitiva a aplicar.

- La vía indirecta (Parent *et al.*, 2000) tiende a producir el efecto contrario, inhibir movimientos colaterales, no deseados, consiguiendo una focalización exacta de los movimientos que se ha planeado realizar. Las neuronas del caudado y del putamen con receptores para la dopamina de tipo D2 tienen conexiones con el globo pálido externo; al activarse éste, envía mensajes inhibitorios al núcleo subtalámico. El núcleo subtalámico, a su vez, posee conexiones excitatorias con el globo pálido interno y con la parte reticular de la sustancia negra. La activación de estas dos estructuras implica el envío de mensajes de inhibición a los núcleos talámicos. Los movimientos que se minimizarían en este caso serían los no deseados, consiguiendo una “depuración” del movimiento (Wichmann y DeLong, 1996). Desde el

punto de vista cognitivo, la vía indirecta estaría implicada en la inhibición de patrones cognitivos de resolución de tareas.

- La vía hiperdirecta comunicaría la corteza cerebral con el núcleo subtalámico (neurotransmisor glutamato), de ahí al globo pálido interno/sustancia negra *pars reticulata* (neurotransmisor glutamato) quienes proyectan al tálamo (neurotransmisor GABA); cuyas neuronas proyectan a la corteza motora (neurotransmisor glutamato). Esta vía excitaría la actividad de las neuronas inhibitorias del globo pálido interno antes de que lo hiciesen la vía directa e indirecta, por lo que sería la vía más rápida en impedir los movimientos indeseados a través de la inhibición del tálamo (Nambù *et al.*, 2002). Desde el punto de vista cognitivo, la vía hiperdirecta estaría implicada en un aprieta facilitación de la decisión cognitiva a abordar.

En la EP la desregulación de DA provoca la alteración del normal funcionamiento de las vías: en condiciones normales, la vía hiperdirecta contribuye a la inhibición de programas motores indeseados; después, la vía directa desinhibe los programas motores que se desean llevar a cabo y, finalmente, la vía indirecta, inhibe los programas motores concomitantes. En la EP, las vías hiperdirecta e indirecta inhiben tanto los programas concomitantes como los que se desea realizar, provocando las akinesias, mientras que la vía directa libera movimientos indeseados, que dan lugar a las discinesias (Nambú, 2005).

1. 1. 7. Tratamiento de la EP.

i) Farmacológico. El tratamiento farmacológico de la enfermedad comienza cuando los síntomas son molestos para el paciente o le impiden realizar sus actividades diarias con normalidad.

Tipos:

- L-DOPA: Es el aminoácido precursor inmediato de la dopamina. Se administra L-dopa en lugar de dopamina porque la dopamina no puede atravesar la barrera hematoencefálica, en cambio la levodopa sí puede atravesarla por transporte facilitado. En población anciana y en sujetos de constitución frágil se administra L-DOPA, un precursor de la dopamina. Se trata del antiparkinsoniano más potente que se conoce hasta el momento. Muchos de los pacientes que empiezan con agonistas dopaminérgicos acaban necesitando su combinación con L-DOPA en menos de 5 años (Romrell *et al.*, 2003). Es común que la L-DOPA se combine con carbidopa o benserazida (LeWitt, 1999); estas dos sustancias son inhibidores de la DOPA-descarboxilasa periférica que no traspasan la barrera hematoencefálica (por lo que no alteran la actividad de la L-DOPA, que sí la atraviesa) y permite la degradación de aquellas moléculas de L-DOPA que no atraviesan la barrera hematoencefálica y que, una vez en el tejido extracerebral se descarboxilan y se transforman en dopamina; esta dopamina, fuera del tejido extracerebral es causa de los efectos secundarios asociados a la medicación. Así pues, la L-DOPA en combinación con la carbidopa o la domperidona potencia los efectos beneficiosos y disminuye los efectos secundarios (sobre todo la náusea).

El tratamiento a largo plazo con L-DOPA provoca fluctuaciones motoras: al principio pueden notar que los efectos beneficiosos de la medicación prevalecen durante periodos progresivamente más cortos (“*wearing off*”). Con el paso del tiempo, acaban por alternar periodos de movilidad con periodos de inmovilidad absoluta (fenómeno “*on-off*” o fluctuaciones). De hecho, el estudio ELLDOPA encontró que el uso de la L-DOPA está asociado con una disminución de la tasa de biomarcadores de la función nigroestriatal (Olanow *et al.*, 2004). Esto sucede a los 5 años de haber comenzado este tipo de tratamiento en el 50% de los pacientes ancianos y en un 90% a los pacientes de inicio temprano (Schrag *et al.*, 1998). Recientemente se ha publicado que el tratamiento con L-DOPA mejora el

pronóstico, puesto que está relacionado con los procesos de plasticidad cerebral (Lang, 2006).

- Agonistas dopaminérgicos: Los agonistas dopaminérgicos, que tradicionalmente se usaban en la EP de origen temprano para retrasar el empleo de levodopa, se recomienda para el mantenimiento del tratamiento a largo plazo sólo o en combinación con la L-DOPA. La monoterapia de agonistas dopaminérgicos puede provocar discinesias, además de otros efectos secundarios como náuseas, edema, hipotensión, alucinaciones, somnolencia y crisis de sueño repentino. A pesar de que su efectividad es menor que la de otras terapias farmacológicas, resulta suficiente para combatir la enfermedad durante los primeros 2 ó 3 años (Münchau y Bhatia, 2000).
- La apomorfina es un agonista de la L-DOPA utilizado en una sola dosis diaria inyectable. Se emplea para personas que tienen fluctuaciones on-off muy acentuadas ya que su periodo de latencia es muy breve pero tiene el inconveniente de que puede causar vómitos.
- La amantadina, es otro fármaco que se usa en la EP temprana o en pacientes que no responden a otro tipo de medicación. El efecto de la amantadina consiste en estimular la liberación de dopamina; mejora la lentitud y la rigidez muscular, teniendo un efecto directo sobre las discinesias.
- Los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), como la selegilina o la rasagilina, son sustancias antioxidantes que bloquean la enzima monoaminaoxidasa-B, cuya función es degradar la dopamina.
- Los inhibidores de la catecol-o-metil-transferasa (COMT), como la tolcapona y la entacapona, entre otros, aumentan la duración del efecto de

cada dosis de dopamina. Entre sus efectos secundarios se encuentran la colitis ocasional, la hepatotoxicidad y las discinesias.

- Los anticolinérgicos: son útiles para controlar el temblor pero no evitan la bradicinesia ni los problemas posturales (Holloway y Frank, 2004); así, se usan con los pacientes más jóvenes en los que el temblor es el síntoma cardinal. Pero éstos medicamentos tienen gran cantidad de efectos cognitivos secundarios por lo que se desaconsejan en pacientes ancianos (Marras *et al.*, 2004).

ii) El tratamiento quirúrgico considera dos dianas terapéuticas principales: el globo pálido interno (GPi) y el núcleo subtalámico (NST), así como, más recientemente, también el núcleo pedúnculo pontino (NPP).

-La palidotomía reduciría la hiperactividad palidal, reduciendo los temblores, la rigidez y la bradicinesia contralaterales, así como las discinesias inducidas por la medicación. Sin embargo, suele acompañarse de importantes complicaciones del lenguaje (disartria y disfonía) y alteraciones cognitivas y emocionales, como la abulia (Cozzens, 2007).

-La estimulación palidal mejora los síntomas cardinales de la EP y las discinesias pero algunos estudios han descrito que la mejoría de los síntomas desaparece pasados aproximadamente 3 años (Cozzens, 2007).

-La subtalantomía unilateral no produce efectos beneficiosos persistentes pero la bilateral mejora significativamente los síntomas de la enfermedad, permitiendo reducir la medicación en ausencia de efectos cognitivos reseñables. Sin embargo, se ha descrito posibilidad de producir hemibalismo o hemicorea (Guridi *et al.*, 2004).

-La estimulación profunda del NST ofrece mejoría de los signos axiales de la EP, permitiendo la reducción de la medicación. Sin embargo, es frecuente la aparición de síntomas emocionales como cambios de humor o disminución del estado de ánimo (Temel *et al.*, 2007). Actualmente se tiende a preferir la estimulación cerebral profunda bilateral del NST a cualquier otra alternativa quirúrgica (Lozano *et al.*, 2003).

-Recientemente se ha considerado la posibilidad de aplicar estimulación bilateral combinada del STN y el PPN, obteniendo resultados aparentemente positivos en lo referente al inicio de la marcha y a los aspectos posturales (Stefani *et al.*, 2007).

iii) La terapia celular consistente en la restauración neuronal por trasplante de células mesencefálicas (de origen embrionario o autotransplantes) no ha obtenido hasta el momento resultados concluyentes (Olanow *et al.*, 2003; Gordon *et al.*, 2004). Esta alternativa conlleva evidentes problemas éticos (Freed *et al.*, 1995). Han sido publicados resultados positivos, aunque todavía a nivel experimental, con el autotrasplante del cuerpo carotídeo (Arjona *et al.*, 2003) y con el trasplante de médula adrenal, puesto que las células adrenales contienen las enzimas catecolaminérgicas necesarias para producir dopamina en el cerebro (Thompson, 1993). Teóricamente, si se considera el mejor escenario de los posibles, esto es, conseguir una completa reinervación estriatal, restaurando los mecanismos moduladores presinápticos, sería esperable observar mejorías en el tiempo de reacción y en la ejecución de movimientos secuenciales; sin embargo, han sido descritas discinesias de repetición sin tratamiento (Olanow *et al.*, 2004).

iv) La terapia génica se basa en la introducción de genes sanos para suplir la función de genes ausentes o deficientes. El vehículo de estos transgenes son ciertos virus administrados con el fin de infectar células humanas y dejar su carga genética en ellas (Mochizuki y Mizuno, 2003; Castro *et al.*, 2001). Una posible

aplicación de este tipo de intervenciones podría ser la modificación del fenotipo del NST, en lugar de la intervención quirúrgica (Kaplitt *et al.*, 2007).

Las futuras dianas terapéuticas deberían centrarse no solo en la mejoría de los síntomas, sino también en la neuroprotección y el neurorescate, es decir, en proteger las neuronas sanas y en rescatar aquellas que se encuentren en proceso degenerativo. La modificación del curso natural de los síntomas podría favorecer los síntomas motores y no motores de la enfermedad (Sampaio y Rascol, 2007).

1. 1. 8. Alteraciones no motoras en la EP.

El origen de las alteraciones no motoras de la EP resulta polémico. Los estudios sobre los síntomas cognitiva y emocional indican que ésta tendría su origen en sistemas independientes del dopaminérgico (Dubois y Pillon, 1997). En esta línea, diferentes trabajos no encuentran una clara implicación del sistema dopaminérgico en la mejoría de los síntomas no motores de la EP: la creen más bien nula (Pillon *et al.*, 1989, Growdon *et al.*, 1998, Kulisevsky *et al.*, 2000). Por el contrario, en experimentos con primates no humanos parkinsonizados con MPTP se comprobó que las lesiones provocadas se manifestaban tanto en aspectos motores como cognitivos, consecuencia de la pérdida neuronal del 50% de la ATV-área tegmental ventral- y del 20% de las neuronas del locus coeruleus (Lange *et al.*, 1992). Trabajos recientes en el ámbito de las conexiones corticales y subcorticales prefrontales (regiones orbitales y laterales) de marmosets han demostrado la relación entre las alteraciones dopaminérgicas de estos circuitos, la corteza dorsolateral prefrontal (CDLPF) y su relación con las alteraciones cognitivas de tipo atencional (Collins *et al.*, 2000)

Puesto que la EP es definida como una alteración neurológica multisistémica, cabe entender que otros sistemas de neurotransmisión, además del dopaminérgico, estén afectados:

i) El sistema serotoninérgico tiene su origen en el núcleo dorsal del rafe, típicamente alterado en pacientes depresivos. Se ha comprobado que existe una disfunción significativa de esta estructura en pacientes con EP (Mayberg, 2000), así como de la vía dopaminérgica mesolímbica, que proyecta desde el ATV hasta la corteza orbitofrontal, mediando en las emociones, sensaciones de placer y recompensa (Torak y Morris, 1988).

ii) Las neuronas del sistema noradrenérgico situadas en el *locus coeruleus* también sufren una degeneración inversamente proporcional al grado de ejecución cognitiva del paciente (Zweig *et al.*, 1993), especialmente de tipo atencional (Bedard *et al.*, 1998).

iii) El sistema colinérgico en sus proyecciones desde la sustancia innominata y el núcleo basal de Meynert presenta un cierto grado de disfunción que correlaciona con la severidad de las alteraciones cognitivas en los pacientes con EP (Dubois *et al.*, 1983). De hecho, se ha comprobado que la administración de antagonistas colinérgicos en parkinsonianos provoca un empeoramiento en tareas ejecutivas relacionadas con los cambios de estrategia y con tareas de retención mnemotécnica, en comparación con aquellos pacientes a los que se les administró un placebo; sin embargo, no aparecen diferencias en cuanto a la adquisición de datos ni en las tareas de nombramiento (Bedard *et al.*, 1999).

Se ha verificado que los diferentes porcentajes de pérdida dopaminérgica y de degeneración del circuito nigroestriatal pueden correlacionar con la tasa y gravedad del declive cognitivo y comportamental parkinsonianos. De hecho, la degeneración está relacionada con las alteraciones motoras, pero las del núcleo caudado correlacionan más con las alteraciones comportamentales (Carbon *et al.*, 2004). Trabajos con PET apoyarían estos datos (Nurmi *et al.*, 2001).

El factor edad está fuertemente asociado a la neurodegeneración. Se cree que la influencia del envejecimiento neuronal y de las organelas de estas células, junto a los agentes tóxicos endógenos y a los desechos dopaminérgicos, podrían

inducir un mecanismo de estrés oxidativo y conducir a la neurodegeneración (Takeuchi y Takahashi, 2007).

1. 1. 8. 1. Alteraciones cognitivas.

Cuando en 1812 James Parkinson describió la enfermedad que hoy lleva su nombre, no incluyó entre sus síntomas las alteraciones cognitivas ni emocionales. Actualmente se calcula que entre el 24% y el 31 % de los parkinsonianos sufren algún grado de demencia (Aarsland *et al.*, 2005) y más del 60% de los pacientes presentan uno o más síntomas psiquiátricos (Schrag, 2004).

Los pacientes con EP sin diagnóstico de demencia pueden manifestar alteraciones cognitivas de tipo disejecutivo con posibles alteraciones secundarias en el procesamiento mnemónico y visoespacial (Zgaljardic *et al.*, 2003). Por otra parte, la EP asociada a demencia se caracteriza por alteraciones en el ámbito de la memoria declarativa (nombramiento inmediato, nombramiento retardado, fluencia escrita y oral), manteniendo relativamente intacto el reconocimiento (Levy *et al.*, 2002), las funciones ejecutivas (visoespaciales y visoconstructivas) y el lenguaje (Zgaljardic *et al.*, 2004).

La función ejecutiva se define como el conjunto de habilidades cognoscitivas que permiten la anticipación y el establecimiento de metas, el diseño de planes y programas, el inicio de las actividades y de las operaciones mentales, la autorregulación y la monitorización de las tareas, la selección precisa de los comportamientos y las conductas así como la flexibilidad en el trabajo cognoscitivo y en su organización en el tiempo y en el espacio (Pineda *et al.*, 1998). Por tanto, la función ejecutiva consistiría en una serie de factores organizadores subyacentes a todas las demás actividades cognoscitivas (Denckla, 1996).

Se presume que la función ejecutiva es una actividad propia de los lóbulos frontales, específicamente de sus regiones más anteriores, las áreas prefrontales, y sus conexiones recíprocas con otras zonas de la corteza cerebral así como estructuras subcorticales, tales como los núcleos de la base, los núcleos amigdalinos, el diencéfalo y el cerebelo.

Las alteraciones pueden verse acompañados por una serie de síntomas psiquiátricos como pesadillas, alucinaciones, ilusiones, síntomas maniacos, hipersexualidad, ataques de pánico, ideación suicida, hipersensibilidad dolorosa, síndrome de disfunción dopaminérgica (anormalidad en la actividad dopa-descarboxilasa, responsable de la conversión de dopa en dopamina, Ishikawa *et al.*, 1996) y delirio (Raudino, 2001).

1. 1. 8. 2. Alteraciones emocionales.

Las alteraciones de índole emocional que más frecuentemente están asociadas a la EP son la apatía, con una prevalencia del 16.5-42% (Aarsland y Karlsen, 1999; Ktarkstein *et al.*, 1992; Brown *et al.*, 2005), y la depresión, entre el 4-90% (Czernecki *et al.*, 2002).

La apatía (falta de respuesta a los estímulos circundantes) es consecuencia de la deplección dopaminérgica en el circuito que comunica el área tegmental ventral, el núcleo accumbens y la corteza prefrontal, pues está muy relacionado con los mecanismos de recompensa (Andersson *et al.*, 1999, Isella *et al.*, 2002). De hecho, existe un “modelo de apatía” que se basa en la lesión de los circuitos fronto-cortico-límbicos, que están implicados en la motivación (Marin, 1991). La razón es que estos circuitos unen la corteza prefrontal y la corteza cingular anterior (junto a la corteza entorrinal y a los ganglios basales). Estas estructuras parecen jugar un papel central en la caracterización emocional de la información tanto interna como externa, en la elaboración de los programas de acción y en la

planificación y control del comportamiento motivacional. Todos estos factores contribuyen a la llamada “personalidad parkinsoniana” que consiste en inflexibilidad, rigidez de conducta e introversión (Poewe *et al.*, 1983). Las escalas más habitualmente utilizadas para este tipo de sintomatología son la Escala de Lille (Sockeel *et al.*, 2006; Dujardin *et al.*, 2007) y la escala de apatía de Martín (Marín *et al.*, 1991).

En cuanto a la fatiga parkinsoniana, las escalas utilizadas habitualmente son el FSS-Fatigue Severity Scale (Krupp *et al.*, 1993) o el FAI-Fatigue Assessment Inventory (Schwartz *et al.*, 1993) aunque recientemente se ha publicado un nuevo instrumento de medida de la apatía específico para la EP (Brown *et al.*, 2005) que los autores presentan como un instrumento útil para la práctica clínica y la investigación.

La depresión en la EP incluye síntomas típicos como la pérdida de interés por las relaciones sociales, familiares e interpersonales, junto a otros más atípicos, como la coexistencia de un grado elevado de crisis de pánico y trastornos por ansiedad asociados en ocasiones a un sentimiento de infravaloración y cuadros psicóticos (Schiffer *et al.*, 1988). En un estudio de 40 pacientes con EP se encontró que el 90% de los pacientes tenían síntomas depresivos a los que se asociaban, en aproximadamente la mitad de los casos, ansiedad y apatía; en un tercio de los mismos aparecía euforia, irritabilidad, desinhibición y en menor frecuencia alucinaciones o conductas motoras aberrantes (Cummings *et al.*, 1998). Diversos trabajos han referido una correlación positiva entre la intensidad de síntomas depresivos y el grado de alteración cognitiva; de hecho se estudiaron 105 pacientes con EP y encontraron que la severidad de la depresión es uno de los factores que mejor se correlaciona con el grado de deterioro cognitivo (Starkstein *et al.* 1992). Estos hallazgos son apoyados por mediciones funcionales como la reducción de flujo y metabolismo cerebral en corteza frontal inferior, corteza temporal y núcleo caudado descrito en pacientes con EP y depresión (Mayberg *et al.*, 1990).

1. 1. 9. Bases anatómicas de las alteraciones no motoras en la EP.

Las funciones ejecutivas se ubican principalmente en los lóbulos frontales. Se sabe que la dopamina es el neurotransmisor que está de forma preponderante alterado en esta enfermedad. Así pues, resultaría interesante comprobar qué circuitos están implicados en funciones ejecutivas y si la depleción dopaminérgica podría estar implicada en estas disfunciones (Owen *et al.*, 1998).

Los tres circuitos dopaminérgicos básicos en el cerebro humano son: a) Circuito Tuberoinfundibular o Hipotalámico, b) Circuito Motor y c) Mesocórtico-límbico (Thompson, 1993). En relación con estos circuitos, Alexander consideró 5 vías dopaminérgicas de conexión entre los ganglios basales y diferentes localizaciones de la corteza (pasando por el tálamo ventral y dorsolateral -Alexander *et al.*, 1990):

- 1) Premotor areas (circuito motor)
- 2) Área Frontal 8 (circuito oculomotor)
- 3) Corteza prefrontal dorsolateral. –CPF DL- (circuito CPF DL)
- 4) Corteza Orbitofrontal (circuito orbitofrontal)
- 5) Corteza Cingular Anterior –CCA- (Circuito de la CCA)

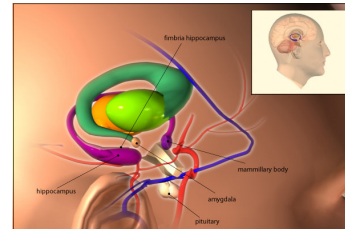
Atendiendo a las conexiones eferentes de los lóbulos frontales a los ganglios basales, aparecen 5 circuitos cuya estructura básica inicial resulta paralela (corteza, núcleo estriado, globo pálido\sustancia negra, tálamo y corteza), variando las áreas frontales de origen:

- ii) Area motora suplementaria (circuito motor)
- iii) Corteza fronto-orbital (circuito ocular)
- iv) Córtex prefrontal dorsolateral – CPF DL- (circuito cognitivo, asociativo)
- v) Córtex orbital lateral (circuito emoción-agresión) (Antonucci *et al.*, 2006)
- vi) Córtex cingular anterior (circuito motivacional)

i) y ii) se originan en la corteza frontal, mientras que iii), iv) y v) se originan en la corteza prefrontal. Una alta capacidad de síntesis dopaminérgica puede facilitar la neurotransmisión en el estriado dorsal, y así, modular el circuito corticoestriado, conectando la corteza premotor, el CPFDL y el estriado dorsal asociativo (Siessmeier *et al.*, 2006).

Si analizamos las estructuras implicadas en el sistema límbico (Figura 4), el clínicamente llamado “circuito de Pápez” (lóbulo límbico, formación hipocampal, amígdala, área septal, cuerpos mamilares y núcleos anteriores del tálamo), encontraremos una fuerte interrelación entre las estructuras motoras, además de con la corteza prefrontal (y, por tanto, con las

Figura 4. Estructuras básicas del sistema límbico del cerebro humano.



funciones ejecutivas correspondientes), los ganglios basales, el sistema límbico y los circuitos frontoestriales.

Siendo de esta manera, los bajos niveles dopaminérgicos característicos de la EP y que justifican las alteraciones en los circuitos motores, estarían actuando inevitablemente en el resto de circuitos dopaminérgicos cerebrales (hipotalámico y límbico) y al resto de los circuitos corticobasales (corteza fronto-orbital, prefrontal dorsolateral, orbital lateral y cingular anterior).

Las alteraciones de los neurotransmisores implicados en la EP afectan no sólo a los circuitos motores sino también a aquellos circuitos cuyas estructuras también se ven afectadas por la alteración de los neurotransmisores propia de la EP. Resulta, pues, lógico pensar que los sistemas cognitivos y emocionales presentarán alteraciones que presentarán su correspondiente correlato emocional. Un ejemplo de la alta implicación entre los ganglios basales, la dopamina y el

sistema emocional en esta enfermedad es la comprobación de que los pacientes con EP presentan niveles significativamente bajos de activación cerebral durante tareas de recompensa (Siessmeier *et al.*, 2006). Hasta el momento, dichas alteraciones cognitivas en la EP han sido estudiadas en base a la ejecución de los pacientes en tests que evaluaban diferentes niveles de ejecución cognitiva pero existen escasos trabajos que estudien la actividad cerebral funcional de los pacientes con EP durante la actividad cognitiva en el que se utilice la tecnología de la resonancia magnética.

Una vez evaluada la presencia de las alteraciones cognitivas a nivel funcional, sería interesante valorar las posibilidades de rehabilitación del individuo. Del mismo modo que se plantea la rehabilitación motora en la EP, consideremos la posibilidad de idear métodos para la rehabilitación cognitiva. Si tenemos en cuenta que el cerebro humano es, ante todo, un órgano plástico, el concepto de plasticidad recobra todo su sentido. A pesar de lo interesante que resulta el conocimiento del sistema nervioso, no deberíamos pasar por alto las oportunidades de aplicación terapéuticas de los posibles hallazgos. Se hace imprescindible la aplicación de la hipótesis de funcionalidad en el concepto de enfermedad neurodegenerativa.

1. 2. La prueba *Stroop* y mecanismos cognitivos implicados en la “resolución de conflicto”

El efecto *Stroop* fue descrito por el Dr. Ridley *Stroop* en 1935, si bien las primeras referencias sobre dicho fenómeno fueron de Cattle en 1886 (McLeod, 1991). Según la definición clásica del mismo, en una tarea en la que la información requerida puede ser de tipo semántico o cromático, un sujeto sano da prioridad a la información semántica; es decir, emplea menos tiempo en leer la palabra que en identificar el color en el que está escrita (*Stroop*, 1935). Se trata, pues, de una prueba de atención en la que los sujetos deben centrar sus recursos

en una de las características del estímulo, suprimiendo la atención aplicada al resto de las características de ese mismo estímulo, atención selectiva o atención suprimida. La prueba *Stroop* plantea una tarea de resolución de un conflicto cognitivo entre la información semántica y la información cromática.

Existen una serie de propuestas sobre los mecanismos explicativos de la interferencia propia del efecto *Stroop* (Peterson *et al.*, 1999):

a) Interferencia como resultado del conflicto en la codificación perceptiva: en las primeras etapas del procesamiento de la información puede aparecer un conflicto entre ambos tipos de codificación (Hock y Egeth, 1970).

b) Interferencia como resultado de la competición en la respuesta: el contenido semántico y el cromático corren paralelos en una carrera por ocupar el “limitado” canal de respuesta (Morton y Chambers, 1973).

c) Interferencia por la mayor facilidad “instintiva” para leer más que para nombrar el color: nombrar un color en presencia de la palabra escrita limita al máximo las capacidades atencionales del sistema que deben atender a la tarea menos automática, nombrar el color (MacLeod y Dunbar, 1988).

d) Interferencia como una propiedad inherente al sistema (distribuido) de procesamiento en paralelo: los componentes de los circuitos neurales correspondientes a la lectura y al color se diferencian en cuanto a la proclividad del sistema para activarlos; el solapamiento entre los diferentes componentes de ambos circuitos altera la afectividad de los mismos, aumentando o disminuyendo cada uno de ellos. Debido al aprendizaje y a la práctica, los circuitos de la lectura están más reforzados (Cohen *et al.*, 1990).

Se han planteado diversas alternativas sobre los circuitos cerebrales que intervienen en este tipo de resolución de conflictos, en los que se incluye siempre la corteza cingular anterior –CCA- (Barch *et al.*, 2001; Bench *et al.*, 1993; Carter

et al., 1995, Kerns *et al.*, 2004 y Pardo *et al.*, 1990, entre otros), la corteza prefrontal dorsolateral –CPFDL– (Milham *et al.*, 2001, 2003) y las áreas parietales (Barch *et al.*, 2001). En los trabajos en los que se ha utilizado el paradigma *Stroop* combinado con resonancia magnética funcional (RMf), se identificaron la CPFDL y la corteza cingular anterior (CCA) como áreas implicadas en la supresión de la información irrelevante (Hadland *et al.*, 2001; Milham *et al.*, 2005), junto a otras subregiones de función discutida (Rushworth *et al.*, 2005).

A nivel anatómico, estudios con resonancia magnética en parkinsonianos demuestran que el hemisferio derecho presenta una reducción significativa de la sustancia gris en el hipocampo, en la circunvolución cingular anterior y en la circunvolución temporal superior izquierda en comparación con el grupo control (Summerfield *et al.*, 2005). Además, los pacientes parkinsonianos con demencia presentaban una reducción estadísticamente significativa del volumen de sustancia gris en el putamen, núcleo *accumbens* e hipocampo bilaterales, el lado izquierdo del tálamo, la región parahipocampal (área 36 de Brodmann) y la circunvolución cingular anterior (Beyer *et al.*, 2007; Hämäläinen *et al.*, 2007).

1. 2. 1. Test *Stroop*, resonancia magnética funcional y edad.

Existe una cierta controversia respecto a si con la edad disminuye o aumenta la respuesta metabólica durante la tarea *Stroop*. En teoría, la prueba *Stroop* es una buena herramienta para evaluar las funciones frontales y los procesos de inhibición. Siendo así, cabe suponer que a mayor edad, peor es la ejecución de la tarea. Los matices surgen respecto a la extensión de las áreas responsables de la resolución del conflicto, a la diferencia de señal percibida con la edad y a la existencia de áreas coactivadas. De esta forma, se ha descrito una asociación entre edad y aparición de activaciones significativas en la circunvolución frontal inferior izquierda (Langenecker *et al.*, 2004; Nielson *et*

al., 2002; Milham *et al.*, 2002). En cambio, otros trabajos encuentran que en sujetos jóvenes las mayores activaciones aparecen en la corteza cingular anterior izquierda y en las circunvoluciones frontal medial izquierda y superior del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann) izquierda.

Un amplio número de investigaciones en el campo de la neuroimagen apoyan la hipótesis de que la CPFDL izquierda puede estar implicada en la representación y mantenimiento de atención de la tarea, mientras que las respuestas relativas a la actividad atencional se encontrarían en la corteza cingular anterior (Macdonald *et al.*, 2000).

Lo que sí parece claro es que existen unas ROIs (*regions of interest*) o áreas de interés, que se activan durante la resolución del *Stroop* tanto en sujetos jóvenes como en adultos añosos. Además, según recientes publicaciones, la edad correlaciona con el tiempo de ejecución (aparece un cierto enlentecimiento con los años) así como una tendencia a la coactivación, predominantemente de áreas del hemisferio izquierdo. Sin embargo, no se trata de una diferencia cualitativa, es decir, no hay un aumento de la interferencia. Por último, aparece una respuesta hemodinámica relacionada con cada uno de los diferentes estímulos en los sujetos de más edad (Zysset *et al.*, 2007).

A la vista de la revisión expuesta, parece que la evaluación cognitiva en la EP requiere unas herramientas que estén más allá de la evaluación de las puntuaciones de los tests o, mejor dicho, que requiere complementar dichas puntuaciones con correlatos anatómicos fiables. La neuroimagen nos brinda la oportunidad de estudiar los correlatos de activación cerebral con la ejecución en las pruebas cognitivas.

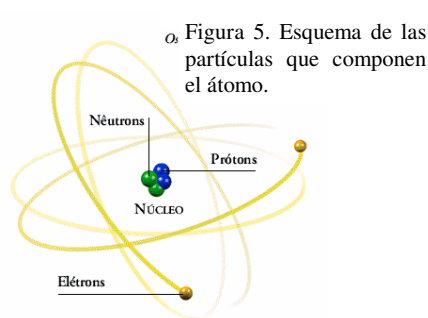
1. 3. Principios teóricos de la resonancia magnética (RM).

1. 3. 1. El átomo.

El átomo (del latín *atomus*, y éste del griego *ἄτομος*, indivisible) es la unidad más pequeña de un elemento químico que mantiene su identidad o sus propiedades y que no es posible dividir mediante procesos químicos. El átomo consiste en un núcleo central y un número variable de electrones en la órbita. El núcleo contiene partículas nucleónicas: protones y neutrones.

En el átomo (Figura 5) están presentes tres movimientos:

- I) los electrones y protones que giran sobre su propio eje imaginario (*spin*).
- II) Los electrones que rotan alrededor del núcleo.
- III) El núcleo que rota sobre su propio eje imaginario.



Llamamos número atómico a la suma de protones, mientras que número másico es la suma de los neutrones y los electrones. El átomo es eléctricamente estable si el número de electrones cargados negativamente es igual al de protones cargados positivamente. Si existe un déficit o un exceso del número de electrones o iones negativos se dice que los átomos son eléctricamente inestables.

Una carga eléctrica en movimiento es una corriente eléctrica, que siempre induce un campo magnético.

1. 3. 2. Fundamentos físicos de la espectroscopia de RM.

La espectroscopia es el estudio del espectro luminoso de los cuerpos, con aplicaciones en química, física y astronomía, entre otras disciplinas científicas. El

análisis espectral en el cual se basa, permite detectar la absorción o emisión de radiación electromagnética de ciertas energías, y relacionar estas energías con los niveles de energía implicados en una transición cuántica. La espectroscopia de RM fue desarrollada a finales de los años cuarenta para estudiar los núcleos atómicos. En 1951 se describió que la espectroscopia de resonancia magnética podía ser utilizada para determinar las estructuras de los compuestos orgánicos. Esta técnica espectroscópica puede utilizarse sólo para estudiar núcleos atómicos con un número impar de protones o neutrones (o de ambos). Esta situación se da en los átomos de H^1 , C^{13} , F^{19} y P^{31} . El núcleo de hidrógeno es el que se usa como núcleo activo en la RM en el ámbito clínico. El núcleo de hidrógeno contiene un único protón (número atómico y másico = 1), lo que le confiere un “momento magnético” grande.

Los protones atómicos llevan a cabo un movimiento elíptico imaginario llamado precesión o *spin*. La frecuencia de precesión puede calcularse por la ecuación de Larmor: $\omega_0 = \gamma B_0$, siendo ω_0 la frecuencia de precesión (en Hz o MHz), mientras que γ es la constante giromagnética y B_0 representa la intensidad del campo magnético externo. La ecuación, por tanto, establece que la frecuencia de precesión es mayor cuanto más alta sea la intensidad del campo magnético.

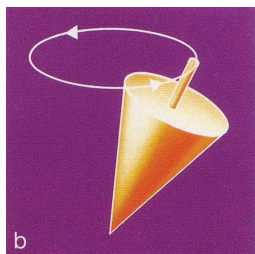


Figura 6. Esquema del movimiento en spin de un electrón o precesión.

En ausencia de un campo magnético externo, los espines nucleares se orientan al azar. Sin embargo, cuando una muestra se coloca bajo el efecto de un campo magnético externo (B_0) los núcleos con espín positivo se orientan en la misma dirección del campo, en un estado de mínima energía denominado *estado de espín α* (alfa), *spin up* o “en paralelo”, mientras que los núcleos con espín

negativo (que siempre es un número menor) se orientan en dirección opuesta a la del campo magnético, en un estado de mayor energía denominado *estado de espín β* (beta), *spin down* o “en antiparalelo” (ver Figuras 7 y 8). A esta interacción se la denomina *angular momentum* (momento angular) o momento magnético.

El momento magnético (medido en Teslas, T) tiene propiedades vectoriales; así, el tamaño del vector representa la fuerza; la orientación del vector representa la dirección del momento magnético.

Estos vectores magnéticos son longitudinales al campo externo del imán del aparato de RM. Si sometemos a los protones a un pulso de ondas electromagnéticas (pulso de radiofrecuencia) externo corto, los protones captarán una parte de la energía emitida por las ondas de radio (fenómeno denominado **resonancia**). La suma de dichos vectores dará como resultado un gran vector magnético orientado en dirección transversa. Este fenómeno se denomina magnetización transversal.

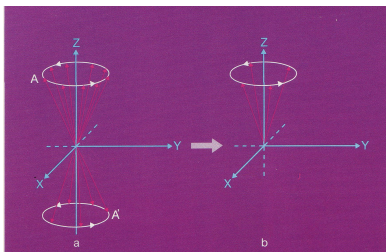
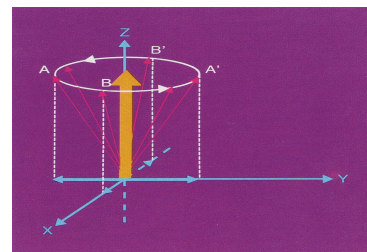


Figura 7. Diferencia entre los protones precesando en paralelo y los protones precesando en antiparalelo.



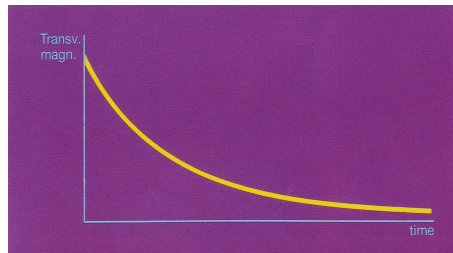
Figuras 8. Vector de magnetización.

Siguiendo este proceso, cuando un paciente se somete a una resonancia magnética, los protones de sus átomos de hidrógeno se alinean en paralelo o en antiparalelo con el campo magnético del aparato. Se crea un campo magnético en torno al paciente, longitudinal al campo externo. Al enviar un pulso de radiofrecuencia (RF), que coincide con la frecuencia de precesión de los protones, tienen lugar dos procesos:

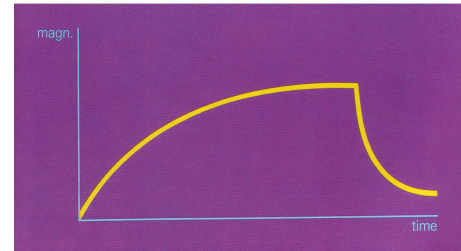
-Algunos protones captan energía y se alinean con la frecuencia del impulso de RF, de modo que disminuye la cantidad de magnetización longitudinal.

-Los protones entran en sincronismo y comienzan a precesar en fase. Sus vectores

se suman en dirección transversa al campo magnético y se establece una magnetización transversal.



Figuras 9.
Relajación
Transversal.



Figuras 10.
Unión de las
curvas T₁ y T₂.

Cuando se interrumpe el pulso de RF, entonces:

-Aumenta de nuevo la magnetización longitudinal (proceso denominado relajación longitudinal); esta relajación se describe como un tiempo constante T₁ o tiempo de relajación longitudinal, definido como el tiempo transcurrido hasta que se ha alcanzado el 63% de la magnetización longitudinal original.

-Disminuye la magnetización transversal hasta desaparecer (relajación transversal). La duración de este proceso es el tiempo constante T₂ o tiempo de relajación transversal, definido como el tiempo transcurrido hasta que la magnetización transversal ha decrecido hasta el 37% de su valor original (Figuras 9 y 10).

El componente transversal de la magnetización neta puede inducir una señal medible en una antena.

El tiempo T₁ depende de la composición del tejido, de la estructura y del ambiente. T₁ tiene una relación directa con el intercambio de energía térmica entre los protones y al medio de alrededor (red o *lattice*). Los protones precesando tienen un campo magnético fluctuante que varía constantemente de dirección, de acuerdo con la frecuencia Larmor. El medio o red tiene sus propios campos magnéticos. Los protones desean ahora entregar energía al medio para

relajarse (lo cual sucederá fácilmente si el ambiente y los protones comparten la misma frecuencia). Cuando el medio está formado por líquido puro/agua, es difícil para los protones liberar su energía ya que las pequeñas moléculas de agua se mueven demasiado deprisa. Como los protones (que están muy cargados energéticamente) no pueden liberar su energía al medio con rapidez, volverán con lentitud a su nivel de menor energía, a su alineación longitudinal. De aquí que se tarde bastante más tiempo en recuperar la magnetización longitudinal, lo que significa que los líquidos/agua tienen T_1 largos. Cuando, por el contrario, la red está formada por moléculas de tamaño medio que se mueven y tienen campos magnéticos fluctuantes, con una precesión protónica próxima a la Larmor, puede transferir la energía excedente de manera más rápida, de aquí que el T_1 sea corto.

Durante T_2 la relajación se produce cuando los protones se desfazan. Esto puede suceder por dos causas:

- las inhomogeneidades del campo magnético externo, y
- los inhomogeneidades de los campos magnéticos internos de los propios tejidos.

Como las moléculas de agua se mueven muy deprisa, sus campos magnéticos locales fluctúan rápidamente y de una manera muy similar, por lo que no hay grandes diferencias en los campos magnéticos internos de lugar a lugar; así, los protones permanecen acompasados durante largo tiempo, siendo T_2 largo. Con los líquidos impuros (aquellos que contienen moléculas más grandes), se producen variaciones mayores en los campos magnéticos locales. Las moléculas grandes no se mueven tan rápidamente, por lo que sus campos magnéticos locales no se cancelan tanto unos a otros. De consecuencia, estas grandes diferencias en los campos magnéticos locales producen grandes diferencias en las frecuencias de precesión y de aquí que los protones pierdan la fase más rápidamente, por lo que el T_2 es más corto.

En resumen: El agua tiene un T_1 más largo mientras que las grasas tiene un T_1 más corto. En cambio, el T_2 del agua es más largo que el T_2 de los líquidos impuros que contienen moléculas más grandes.

La parte más importante de un aparato de RM es el imán principal, que tiene que ser lo suficientemente intenso como para permitir obtener la imagen de RM. La intensidad del campo magnético se mide en Teslas o Gauss, siendo:

$$1 \text{ Tesla} = 10.000 \text{ Gauss}$$

La mayoría de los imanes utilizados tienen intensidades de campo entre 0.5 y 1.5 Teslas (el campo magnético de la tierra está entre 0.3 y 0.7 Gauss mientras que el imán de la puerta de un frigorífico tiene aproximadamente $100\text{G} = 0.01 \text{ T}$).

1. 3. 3. Tipos de secuencias de RM.

Las secuencias de RM se determinan principalmente por los parámetros de imagen seleccionados, principalmente el tiempo de repetición (TR) y el tiempo de eco (TE).

Por TR (Tiempo de Repetición) se entiende el tiempo comprendido entre un pulso de RF de 90° y el siguiente de 90° . Una secuencia con TR corto es aquella en la que el TR es menor de 500 ms, mientras que un TR largo es aquel que supera los 1500 ms. TE (Tiempo de Eco) es el espacio de tiempo que transcurre entre el pulso de 90° y el eco. Puede dividirse en dos partes: $TE/2$ (desde el pulso de 90° hasta el pulso de 180°) y $2-TE/2$ (desde el pulso de 180° hasta el eco). Un TE corto es aquel que es menor de 30 ms, mientras que un TR largo es el que supera los 80 ms.

Para obtener diferentes secuencias se varían los TR y TE, a fin de conseguir un incremento de las diferencias tisulares según los valores de T_1 y T_2 .

Cuando se envía el pulso antes de que se complete la relajación longitudinal (TR corto), la señal varía: la diferencia en la magnetización longitudinal será bastante más grande y habrá un mejor contraste entre tejidos. Si se envía el segundo impulso de RF tras un tiempo largo (TR largo), la magnetización longitudinal se habrá recuperado totalmente, no aparecerán señales de igual intensidad sino que, debido principalmente a las diferentes densidades protónicas, se obtendrán las llamadas imágenes potenciadas en densidad protónica (o densidad spin).

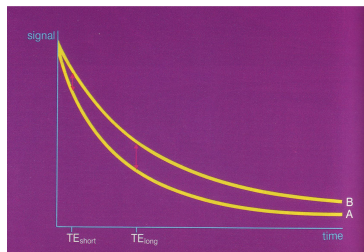


Figura 11.

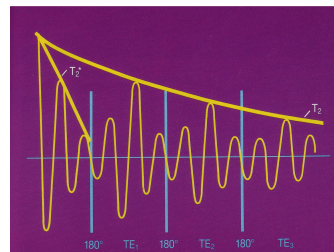


Figura 12.

Figura 11: están representadas dos curvas, una para el tejido A y otra para el B y los diferentes tiempos de relajación transversal. El tejido A tiene un T_2 más corto que el tejido B, por lo que pierde la magnetización transversal más rápidamente. Con T_2 más corto (TE corto), la diferencia en la intensidad de la señal es menos pronunciada que después de un T_2 más largo (TE largo).
 Figura 12. El pulso de 180° refocusa los protones desfasados, dando por resultado una señal más fuerte después del tiempo TE, el spin eco. Los protones entonces se desfasan otra vez y pueden refocusarse de nuevo por otro pulso de 180° , y así sucesivamente. Por ello es posible obtener más de una señal, más de un spin eco. Los spin eco, sin embargo, difieren en intensidad debido a los llamados efectos en T_2 . Una curva que conecte las intensidades de los spin eco es la curva T_{2^*} . Si no utilizamos un pulso de 180° , la intensidad de la señal decae más rápidamente. Una curva que describa la intensidad de la señal en este caso es la curva T_{2^*} (T_2 estrella).

Por ejemplo, en la secuencia de spin eco se emplea un pulso de 90° seguido de un pulso (o más) de 180° para refocusar los protones desfasados, produciéndose un eco (o más). Con esta secuencia pueden obtenerse imágenes potenciadas en T_1 , en T_2 o en densidad protónica.

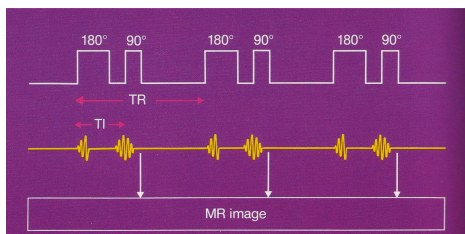


Figura 13: Las secuencias rápidas de imagen utilizan ángulos de inclinación (*flip angles*) que son menores de 90° y se llaman de *eco de gradiente*. La potenciación de la imagen se determina también por el tipo de secuencia y los parámetros de imagen elegidos.

1. 3. 4. Resonancia Magnética Funcional.

La Resonancia Magnética Funcional (RMf) se ha erigido como una poderosa herramienta a usar en el estudio de las bases neurológicas de la conducta. Se trata de imagen por resonancia magnética (RM) basada en los

principios generales que relacionan la actividad neuronal con el metabolismo y el flujo sanguíneo, permitiendo así la evaluación funcional de las regiones responsables de la sensorialidad, motricidad, cognición y procesos afectivos en cerebros normales y patológicos.

La metodología de la RMf está basada en la sustracción de señales de RM derivadas de condiciones basales, de aquellas obtenidas durante un periodo de actividad neuronal. Desde una perspectiva de neuroimágenes, el término “activación cerebral” se refiere a rápidos y concomitantes cambios biofísicos y bioquímicos neuronales ante estímulos extrínsecos e intrínsecos, que se traducen en señales eléctricas o potenciales de acción. Esta actividad requiere energía, por lo que existe una demanda constante de nutrientes por parte de la neurona. Dada su capacidad para almacenar contenido energético, el cerebro requiere un suministro de glucosa, oxígeno y otros nutrientes a través del flujo sanguíneo en los lechos capilares. Por lo tanto, el incremento regional de la actividad cerebral está asociado con el incremento local en el metabolismo y la perfusión cerebral.

La RMf puede ser realizada con equipos clínicos convencionales de RM, recomendándose al menos una fuerza magnética de 1.5 Teslas (15.000 veces la fuerza magnética terrestre) con miras a obtener una aceptable resolución espacial, aunque algunos autores reportan registros exitosos incluso con 1 Tesla. El uso de mayores campos magnéticos (3 a 4 Teslas o incluso 14), produce cambios más notorios en la intensidad de señal y, en consecuencia, mejor calidad de registro. Si bien, requiere un hardware más sofisticado y la introducción de la secuencia Eco-Planar (EPI). Esta secuencia está basada en el uso de oscilantes y rápidos gradientes magnéticos a una radiofrecuencia simple, siendo posible registrar tomas de múltiples secciones cerebrales en 100 milisegundos con una resolución espacial de 1 a 2 mm. Estas condiciones confieren a la RMf la mayor resolución temporoespacial entre las técnicas de neuroimagen funcional, lo que representa una gran ventaja sobre métodos imagenológicos convencionales como la Tomografía Axial Computerizada y la RM.

Han sido descritas tres modalidades técnicas de RMf:

- a) El Contraste por Susceptibilidad Dinámica (CDS), también denominado RMf por perfusión, que permite la determinación del volumen sanguíneo cerebral (VSC), así como del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr), mediante el registro por imagen del primer paso de un agente de contraste paramagnético, como el gadolinio, a través de la vasculatura.
- b) La Imagen Potenciada en Difusión (IPD) es un método que permite obtener imágenes sensibles a la dirección del movimiento browniano de los átomos de hidrógeno contenidos en las moléculas de agua de los tejidos. Es especialmente sensible para detectar cambios en la mielinización, así como precoces manifestaciones del proceso isquémico en las primeras horas del desarrollo de un accidente cerebrovascular.
- c) La RMf por contraste BOLD mide la activación neuronal (potencial de acción), que metabólicamente se traduce en un incremento en la demanda de energía ante la presentación de un estímulo (tarea cognitiva, motora, sensorial, etc.). Esto produce una vasodilatación de lechos capilares locales con mayor aporte de glucosa y oxihemoglobina, observada como un aumento de intensidad en las imágenes de RM. El método de contraste endógeno utilizado en estas técnicas se deriva de la diferente susceptibilidad magnética de la hemoglobina dependiendo de su estado de oxigenación. La deoxihemoglobina actúa como un agente de contraste endógeno (natural) e intravascular (Figura 15).

Dada su relativa disponibilidad, la naturaleza endógena del material de contraste, la posibilidad de repetir tareas de activación sin temor a la toxicidad y

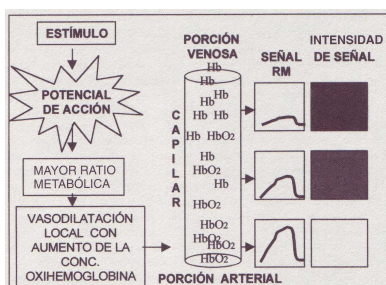


Figura 14. Esquema de la secuencia BOLD. El incremento de la actividad en la red neuronal dada resulta en una mayor ratio metabólica y mayor consumo energético para ese determinado grupo de neuronas. Ello lleva a una dilatación de los lechos capilares con el objeto de proveer mayor disminución de la fracción de deoxihemoglobina. Esto produce un aumento de la intensidad de señal por RM

el uso de secuencias convencionales de imágenes, hacen de la técnica contraste-BOLD una de las más usadas en los estudios realizados en humanos. Muchos especialistas llaman RMf a la secuencia BOLD.

Para elicitar la actividad cerebral y los cambios de la señal magnética son requeridos ingeniosos estímulos o paradigmas estandarizados (muchos de ellos derivados de pruebas neuropsicológicas conocidas), que en periodos de tiempo tan breves como los cambios fisiológicos logren aislar las funciones mentales deseadas. Una vez obtenido el registro por RM, que representa la actividad cerebral de una región dada más allá de una simple sustracción de señal, éste debe ser sometido a un complejo proceso de análisis estadístico, destinado a obtener una correlación temporal con el paradigma impuesto.

Por último, el registro general es sobreimpuesto en imágenes estructurales de alta resolución espacial (Figura 15), obtenidas durante la misma sesión de RMf, con el objeto de lograr una localización más precisa de la señal.

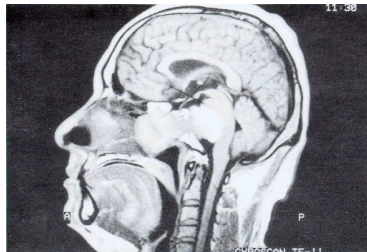


Figura 15. Imagen estructural sagital. Imágenes de este tipo (RM estructural) son complementadas con las imágenes de la secuencia BOLD.

El proceso está lleno de dificultades técnicas, como por ejemplo la aparición de artefactos por movimiento (del sujeto y fisiológicas), que pueden ser fácilmente confundidos con cambios de señal. Además, variables fisiológicas o patológicas diferentes de la actividad neuronal que pueden llegar a alterar el flujo sanguíneo o las condiciones de oxigenación de la hemoglobina. Este último aspecto, que en ocasiones puede producir cierta disociación entre la actividad eléctrica neuronal y los cambios hemodinámicos esperados, representa uno de los mayores retos tecnológicos y conceptuales a ser resueltos. Como bien puede inferirse, en la realización de la RMf toma especial importancia el concepto de

grupo multidisciplinario, formado por personal entrenado en física aplicada al fenómeno de la RM, neurofisiología, neuropsicología o psicología cognitiva, neurorradiología e interpretación de imágenes por RM, neuropatología y psicopatología.

La RMf ha demostrado tener ciertas ventajas sobre otros procedimientos de mapeo cerebral, tales como la Tomografía por emisión de positrones (PET) y la Tomografía computerizada por la emisión de fotón único (SPECT), que si bien han predominado como técnicas de imagen funcional cerebral durante los últimos 20 años, presentan los inconvenientes de poseer una baja resolución temporoespacial, además de ser técnicas invasivas, ya que se requieren marcadores radiactivos.

II. Hipótesis y Objetivos del Estudio.

II. Hipótesis y Objetivos del estudio.

HIPÓTESIS: Si la estimulación cognitiva en aspectos atencionales, específicamente en “conflicto”, mejora la ejecución de los pacientes con EP, entonces existirá una correlación entre esta mejoría y las imágenes de RMf de los pacientes.

OBJETIVO: Estudiar de manera objetiva a través de RMf el efecto del entrenamiento cognitivo en pacientes con EP.

El objetivo de este trabajo es investigar las alteraciones cognitivas en la EP usando neuroimagen funcional y la prueba *Stroop* (*Stroop*, 1932) en su versión clásica *modificada*.

El objetivo principal puede ser desglosado en varios objetivos secundarios:

- 1) Valorar al grupo de pacientes y de controles en cuanto a su estado de ejecución cognitiva para posteriores comparaciones.
- 2) Valorar las diferencias desde el punto de vista de las activaciones cerebrales durante la ejecución de una tarea de tipo atencional.
- 3) Entrenar a una parte de los pacientes en tareas atencionales.
- 4) Valorar las diferencias de activación entre pacientes entrenados y no entrenados, así como entre pacientes y controles.
- 5) Explorar y establecer hipótesis sobre los circuitos implicados en la resolución de conflicto en sujetos sanos y en pacientes con EP.

6) Explorar y establecer hipótesis sobre las implicaciones patológicas de los diferentes circuitos activados, así como sus consecuencias en la evolución y posible tratamiento de los pacientes desde el punto de vista cognitivo, como complementario a la estimulación motora.

III. Material y Métodos.

3.1. Introducción.

El funcionamiento de los mecanismos atencionales es todavía un proceso poco conocido. Además, las alteraciones cognitivas suponen un reto para los especialistas en EP, puesto que hasta hace muy poco se seguía considerando un síndrome casi exclusivamente motor. Los psicoterapeutas que trabajan con pacientes parkinsonianos aseguran que no existen herramientas concretas para la estimulación cognitiva de estos pacientes. A esta laguna contribuye, sin duda, la falta de conocimiento profundo sobre las alteraciones que aparecen a nivel cognitivo. El *sudoku* podría ser una herramienta interesante ya que, en teoría, constituye un entrenamiento en el área de resolución de conflicto. Hasta la fecha no existen trabajos que hayan manejado el *sudoku* como herramienta terapéutica.

De hecho, en la literatura no existen hasta el momento precedentes de estudios con RMf en pacientes con EP durante la ejecución de la tarea *Stroop*. Por ello este estudio supone un desafío y una posibilidad de abrir una importante área de investigación en nuestra región; afortunadamente se puede contar con los medios y el personal necesarios.

Finalmente, las posibilidades de la RMf son tan amplias que se hace indispensable profundizar en este campo para poder abrir vías de investigación en otras enfermedades como tumores cerebrales, enfermedad de Alzheimer,... utilizando técnicas como los estudios de espectroscopia, los estudios de *diffusion*, *fiber tracking* y otras muchas aplicaciones de esta tecnología.

3.2. Grupo Experimental.

La selección de los sujetos experimentales se llevó a cabo a través de una serie de charlas explicativas en las sedes de las asociaciones de enfermos de

Parkinson en la Comarca del Noroeste (Caravaca, Mula, Cehegín) y Lorca durante los meses de enero a mayo de 2006.

Las asociaciones implicadas fueron Parkinson “Muralla” (zona: Caravaca y la comarca del Noroeste) y Parkinson Lorca. Se elaboró un elenco de todos aquellos pacientes que voluntariamente se ofrecieron a participar como sujetos experimentales.

- 1) Presentación del proyecto al Comité de Ética del Hospital Universitario Reina Sofía y a las asociaciones de pacientes. Selección de los sujetos experimentales (Anexo II).
- 2) Estudio clínico de los sujetos experimentales. Evaluación en UPDRS, H&Y, MMSI, MADRS y sudoku.
- 3) Prueba piloto para el ajuste del paradigma experimental y de la secuencia de RMf.
- 4) I Prueba de resonancia magnética funcional – *Test*.
- 5) Entrenamiento (6 meses).
- 6) II Prueba de resonancia magnética funcional – *Retest*.
- 7) Evaluación final de los sujetos experimentales en UPDRS, MMSI, MADRS y *sudoku*.
- 8) Análisis final de los resultados obtenidos con RMf.
- 9) Elaboración de un informe para el Comité de Ética del Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia y para el servicio de Radiodiagnóstico de este mismo hospital.
- 10) Elaboración de los informes para los pacientes.

Figura 16. Esquema de las fases de las que ha constado el estudio.

También se solicitó la colaboración de los familiares de los pacientes para formar el grupo control. Todos ellos firmaron un consentimiento informado (Anexo III). Los controles fueron voluntarios del mismo sexo, edad y condición social que los pacientes.

El número de participantes fue:

Fase Piloto:

Nº pacientes: 14 sujetos

Nº controles: 14 sujetos

TOTAL: 28 sujetos

Fase Test-ReTest:

Nº pacientes: 8 sujetos

Nº controles: 8 sujetos

TOTAL: 16 sujetos

La Fase Piloto tuvo como finalidad probar el paradigma y perfeccionarlo. Puesto que los sujetos que participaron en esta fase ya contaban con una experiencia previa respecto a la técnica y al tipo de tarea experimental, respondiendo a razones metodológicas, fueron completamente reemplazados cuando se llevó a cabo la fase Test-ReTest. La Fase Experimental se inició cuando tanto la metodología como el paradigma de estudio estuvieron completamente preparados.

Los criterios de selección de los sujetos experimentales fueron los siguientes:

- Criterios de Inclusión

- Edad: 60-80 edad
- Diagnóstico de EP (Foltynie *et al.*, 2005)
- Inicio después de los 40 años
- Años de enfermedad
- Sintomatología en progresión
- Ausencia de bradicinesia
- Temblor ausente o mínimo
- Diestro
- Ausencia o grado mínimo e hipermetropía.

- Criterios de Exclusión

*Presencia de alguno de los siguientes síntomas:

- Signos Cerebelares (ataxia, nistagmus, dismetria y disdiadococinecia o adiadococinecia).
- Polineuropatía (debilidad, dificultad para mover piernas y brazos, dificultad para deglutir, dolor, sensibilidad anormal,...).
- Disautonomía (mareos, sensación de debilidad, pérdida del sentido del gusto, del dolor y de la sensación térmica).

- Enfermedades psiquiátricas como,
 - Depresión clínicamente diagnosticada (de acuerdo con el DSM-IV)
 - Demencia cortical con amnesia, afasia, agnosia o cualquier otro síntoma típico de la enfermedad de Alzheimer
 - Cualquier signo que sugiera degeneración orbitofrontal, atrofia frontal o degeneración frontoparietal.

La evaluación de todos los sujetos que participaron en el estudio constó de los siguientes cuestionarios:

- *Historia clínica.
- *UPDRS I, II y III (*The Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), escala de sintomatología parkinsoniana (Fahn et al., 1987).
- *H & Y (*Hoehn & Yahr Scale*) escala de clasificación por estadios de la EP (Hoehn y Yahr, 1967). Criterios expuestos en la Figura 17.
- *MMSI (*Mini Mental State Examination*), escala de deterioro cognitivo (Folstein et al., 1975).
- *MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), escala de sintomatología depresiva (Montgomery y Asberg, 1975).

Además, todos los sujetos fueron evaluados en la ejecución en el *sudoku* (medido en base al tiempo en segundos que necesitaba cada sujeto para completar un *sudoku* de 4x4 de nivel “fácil”) a fin de contar con un nivel de referencia para poder comprobar si se producía o no una mejoría en la tarea y si ésta se debía al entrenamiento.

Entre la primera prueba de resonancia magnética funcional (*test*) y la segunda evaluación (*retest*), un grupo de pacientes llevó a cabo un entrenamiento. A cada uno de los pacientes se les distribuyó un cuadernillo de sudokus, dándole a todos la oportunidad de formar parte del grupo entrenamiento. Pasados los meses, aquellos que completaban el cuaderno pasaron de forma natural a ser “grupo con entrenamiento cognitivo” y aquellos que no

hacían los ejercicios pasaron a formar parte del “grupo sin entrenamiento cognitivo”.

0.0- No hay signos de enfermedad.
1.0 - Enfermedad exclusivamente unilateral.
1.5 - Afectación unilateral y axial.
2.0 - Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.
2.5 - Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión. (Test del empujón)
3.0 - Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.
4.0 - Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.
5.0 - Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

Figura 17. Escala de clasificación por estadios de la enfermedad de Parkinson de Hoehn y Yahr.

El programa de entrenamiento consistió en la realización semanal de 5 *sudokus* de 4x4, nivel “muy fácil”, de dificultad creciente a lo largo de los 6 meses de entrenamiento. El *sudoku* es una tarea de conflicto.

Figura 18. Ejemplo de sudoku de 4 x 4 casillas. Nivel de dificultad: Fácil.

	2	3	4
3	4	1	
2	1	4	
	3	2	1

Estas tareas fueron supervisadas por la propia experimentadora en visitas periódicas a las asociaciones así como por el/ psicólogo/a de las mismas.

De este modo, el diseño experimental quedó establecido como sigue:

-Grupo experimental: Formado por un total de 8 pacientes con EP clínicamente definida en el estadio 2 de Hoehn y Yahr.

Subgrupo A: 4 sujetos realizaron el programa de entrenamiento en *sudoku*.

Subgrupo B: 4 sujetos no realizaron el programa de entrenamiento en *sudoku*.

-Grupo control: 8 sujetos control del mismo sexo y edad (*matched*) en estadio 0 de Hoehn y Yahr.

Se trataba de un diseño cuasiexperimental de muestras separadas test-retest, donde la variable independiente era la presencia de degeneración cerebral de los circuitos frontales en la EP y el posible efecto beneficioso del entrenamiento cognitivo; la variable dependiente era la activación cerebral que se corresponde con la ejecución en la tarea *Stroop* y la puntuación en el test, donde la primera variable es causante o no de la segunda.

Con la finalidad de motivar a los participantes, se les informó de que al final del experimento habría una fiesta-campeonato de *sudoku* para todos aquellos que quisieran participar.

3.3. Prueba Experimental.

A) Test Stroop

La prueba *Stroop* (*Stroop*, 1932) ha sido modificada para este estudio en base a los trabajos de Shroeder y cols. (*Brain*, 2002) y versionado por Scholes (*Scholes et al.*, 2006). El test *Stroop* aplicado a la neuroimagen presenta dos (o más) periodos en los que se buscan patrones de activación diferentes que serán posteriormente contrastados.

Esta versión contiene las palabras habituales de la tarea *Stroop* durante el periodo de “incongruencia cognitiva” (nombres de colores -Rojo, Verde, Azul- escritos con tinta de otros colores, p.e. “**Rojo**”, “**Verde**”, “**Azul**”), mientras que en el periodo de “congruencia cognitiva” (aquel que nos servirá para contrastar las imágenes cerebrales obtenidas durante los periodos de “activación de las áreas que se ocupan de la resolución del conflicto”) aparecerán nombres de animales, escritos siempre con los mismos colores (p.e. “**Rana**”, “**Visón**”, “**Alce**”).

Para evitar la aparición de efectos de interferencia o artefactos se han seguido dos criterios:

- 1) los nombres de los animales constan de 4 letras como las palabras “azul” y “rojo” (para “**A**lce” en color azul y “**R**ana” en color rojo) o 5 letras como la palabra “verde” (“**V**isón” en color verde).
- 2) los colores reales de los animales no se corresponden con los colores en los que estos nombres son presentados, para evitar cualquier interferencia cromática;

pero sí que existe una relación entre los colores y la primera letra del nombre del animal. De este modo, a continuación, se presenta un cuadro en el que se especifican las activaciones que podrían ser identificadas en los análisis de las imágenes resultantes del estudio.

Periodos	Color	Atención	Semántica	Conflicto	Lectura	Motor	Memoria
Congruencia	+	+	+	-	+	+	+
Incongruencia	+	+	+	++	+	+	+

Figura 19. Esquema del paradigma de investigación. En las filas se presentan los dos tipos de estimulación a las que se someten los sujetos en la RMf: Congruencia (cognitiva) e Incongruencia (cognitiva). En las columnas se presentan los fenómenos que teóricamente suscitan una activación concreta. De la comparación de la activación producida en un periodo de activación en comparación con el otro, será posible “aislar” qué áreas corresponden exclusivamente a la actividad cognitiva que queremos identificar.

Durante las secuencias denominadas “incongruencia”, los sujetos activan las áreas correspondientes al análisis del color, la atención, el contenido semántico, el análisis de conflicto, la lectura, el movimiento de la mano al responder (presión de la tecla) y la memorización de la secuencia. En cambio, durante la fase de “congruencia” (en la que aparecen los nombres de los animales), y donde los sujetos también deben responder presionando la tecla que corresponda al color en el que esté escrita la palabra-*target*, se produce una activación de las áreas que analizan el color, la atención, el análisis semántico, la lectura, el movimiento de la mano al responder y la memorización de la secuencia, pero no del “conflicto” puesto que el conflicto no se presenta entre los

nombres de los animales y los colores en los que estos nombres aparecen escritos.

Durante la fase de estudio piloto se utilizaron dos versiones diferentes del test *Stroop*: Clásico (*Stroop*, 1932) y Emocional (Hicks, 1975) con dos periodos de contraste diversos que llamamos Prueba Piloto I y Prueba Piloto II.

Prueba Piloto Tipo I. En el paradigma *Stroop* Clásico tipo I, se alternaban periodos en los que se presentaban nombres de colores escritos con tinta de otros colores (ej., **Rojo**”, “**Verde**”, “**Azul**) y se contrastaba con en el periodo de estimulación más simple (●●●● - para Rojo, ●●●●● – para Verde - y ●●●● – para Azul -). En cuanto al *Stroop* Emocional, se alternaban palabras de contenido emocional positivo (Madre) y negativo (Faja, Delito) escritas en tinta de diferente colores (**Madre**, **Faja**, **Delito**) y se contrastaba con unos periodos de estimulación más simple, similares a los del *Stroop* Clásico.

Prueba Piloto Tipo II. En el paradigma *Stroop* Clásico tipo II, los estímulos eran exactamente los mismos que en la Prueba Piloto I pero cambiaban los estímulos del periodo de contraste, siendo en esta ocasión guiones negros (ej. “-“). El sujeto no debía responder en eso periodos de contraste.

B) Situación Experimental

Antes de comenzar la prueba, cada sujeto tomaba contacto con el teclado de tres botones que iba a tener entre las manos mientras se realizase la prueba. Se le explicaba que el color de cada tecla correspondía a los colores que iban a aparecer en la pantalla. A continuación, se le indicaba que la prueba constaba de dos partes: i) en la primera parte vería una batería de imágenes; durante ese tiempo tendría que intentar relajarse y contemplarlas. ii) A continuación, la experimentadora entraría para preguntarle como estaba, si había tenido algún

problema y para informarle de que la prueba iba a empezar. Era entonces cuando el paciente tenía que estar atento a las palabras que saliesen en pantalla y pulsar el botón del teclado que correspondiese al color de la tinta en el que estuviese escrita cada palabra (Figura 20).

Las imágenes iniciales tenían la función de distraer al paciente e intentar que se relajase lo más posible durante la fase de estudio anatómico:

- Secuencia de localización
- *Grey Field Mapping*
- T₁

en la que no se mide actividad cerebral y, por tanto, la única condición necesaria es que el sujeto se mantenga quieto. La duración de esta parte oscila entorno a los 6 minutos (dependiendo del número de veces que deba repetirse la secuencia de localización).

Una vez finalizada la prueba, se le pedía al sujeto una valoración global en cuanto a su dificultad, duración y posibles inconvenientes. Dichas anotaciones se guardaban en el expediente del proyecto.

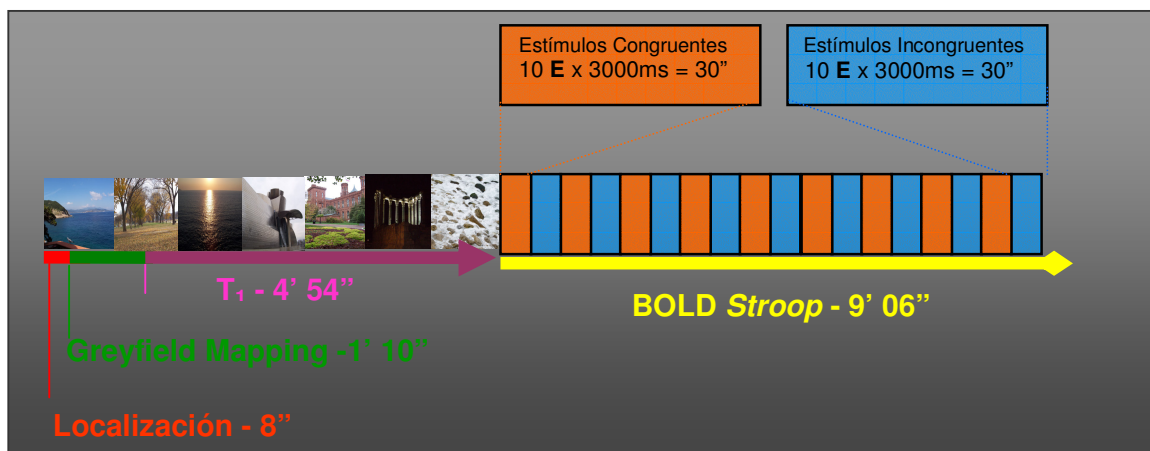


Figura 20. Paradigma experimental. Durante la fase del estudio anatómico (secuencias de Localización, Greyfield Mapping y T₁), los primeros 7 minutos aprox., se proyectaban una serie de imágenes relajantes para el sujeto. En la segunda fase, aquella en la que se lanza la secuencia BOLD -el estudio funcional- se presentaban los estímulos repartidos en dos grupos: congruentes e incongruentes.

C) *StroopEx*.

Los estímulos visuales fueron presentados a través del *software StroopEx*, diseñado por Transdatix S.L. (Madrid) para este trabajo. Se trata de un programa que a través de plantillas *Excel* permite presentar los estímulos en pantalla y elegir las características de la presentación (tamaño de la letra, tipo de letra, color y tiempo de exposición), así como la medición de las variables pertinentes. Para este estudio se consideró la medición del tiempo de reacción, los aciertos, los errores y las ausencias de respuesta acumulados en función de cada uno de los colores. Los resultados quedaban almacenados en una tabla *Excel* para cada sujeto.

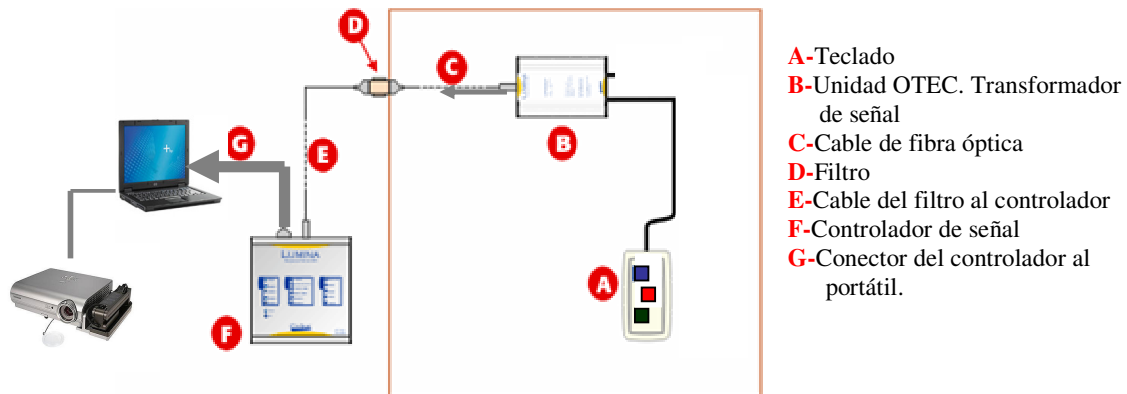


Figura 21. Esquema de la instalación del teclado y todos sus accesorios dentro y fuera de la sala de resonancia, así como del ordenador que proyectaba los estímulos a través de un proyector y que recogía los datos procedentes de la ejecución de la tarea *Stroop*.

El programa *StroopEx* se adecuó al lenguaje ASCII, que era el utilizado por el teclado de respuesta compatible con resonancia magnética elegido, LUMINA PAD de la compañía CEDRUS. El modelo LU430-3B, especial para RM, está construido en fibra de vidrio y plástico (Figura 21). Además del teclado en sí, este modelo cuenta con otros componentes como el controlador de señal que incorpora puertos serie y puertos TTL, 5 m. de cable de fibra óptica y 20m de cable apantallado (cable recubierto por una malla que actúa de jaula de Faraday para evitar el acoplo de ruidos y otras señales interferentes, tanto del entorno hacia el cable, como del cable al entorno).

Todo el sistema debía ser instalado y retirado de la sala de resonancia tras cada sesión experimental.

D) Secuencias de RMf

El aparato de resonancia magnética utilizado fue un Magnetom Symphony™ 1.5T de la marca Siemens. Las secuencias utilizadas fueron las siguientes:

- Localizador (secuencia de localización espacial). Tiempo: 8”
- Grey Field Mapping (secuencia de normalización de la imagen). Tiempo: 1’ 10”
- T1 (secuencia anatómica). Tiempo: 4’ 54”
- BOLD (secuencia de neuroimagen funcional). Tiempo: 9’ 06”.

Para una comprobación de los parámetros exactos de la frecuencia, ver anexo VI y V.

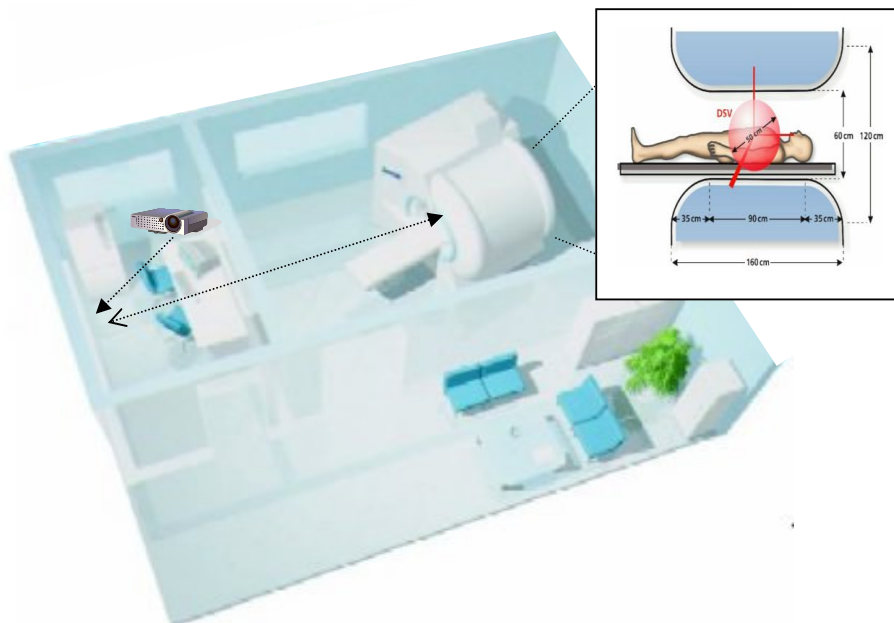


Figura 22. Esquema de la situación experimental: el aparato de RM (en el centro), la proyección de los estímulos en la pared de la sala de control (a la izquierda) y la posición adoptada por los sujetos dentro del aparato de resonancia (a la derecha).

La bobina o antena es un componente del aparato de resonancia cuya función es almacenar energía en forma de campo magnético. La utilizada en estos estudios fue la bobina SIEMENS para cráneo que incorpora el modelo Magnetom Symphony™. Sobre la bobina se colocó un espejo doble de la casa Siemens, diseñado para que el paciente pueda ver lo que sucede fuera de la sala, a través de un cristal que pone en comunicación la sala de la resonancia con la sala de control.

Para conseguir que el paciente pudiese ver las palabras-estímulo de la prueba *Stroop* mientras se le realizaba el estudio de resonancia magnética, se colocaba el espejo doble sobre la bobina y se ajustaba su posición de modo que el paciente viese la pared de la sala de control. En esa misma pared se proyectaban los estímulos con un cañón conectado al portátil (Figura 22).

3.4. Análisis de los datos

Los análisis de los datos de RMf se llevaron a cabo utilizando el *software SPM-Statistical Parametric Mapping*, en su versión 5, que requiere del programa MATLAB para funcionar. El SPM se basa en la concepción del espacio cerebral en voxels, píxel³. Los pasos del proceso de análisis aplicado a las imágenes fueron “Realineamiento” (*Realign*), “Normalización espacial” (*Spatial Normalization*) y “Suavizado” (*Smoothing*), en los que se aplicaron los siguientes parámetros:

```
Reslice options: Mean Image only
Non-linear model
Images to Smooth: .w
FWHM: 8 mm
Interscan Interval: 3
Voxel size: 3 3 3
Units for Design: Scan
Onset point -No conflict period-: 0 20 40 60 80 100 120 140 160 180
Duration -No conflict period-: 10 10 10 10 10 10 10 10
Onset point -Conflic period-: 10 30 50 70 90 110 130 150 170
Duration -Conflict period-: 10 10 10 10 10 10 10 10
Threshold: p<0.005
Cluster Extent: 10
```

Una vez tratados, los resultados *test-retest* son comparados a nivel individual (contrastando el patrón de activación durante el periodo que llamamos “congruente” vs. el “incongruente”, y viceversa), a nivel grupal (todos los pacientes en los periodos “congruentes” vs. los controles en los periodos “incongruentes”, y viceversa) y comparaciones de 2ª nivel (activaciones encontradas en los pacientes vs. las activaciones aparecidas en los controles, y viceversa).

Los datos resultantes de los análisis con el programa *SPM5* son imágenes de activación y coordenadas (del sistema Talairach) de posición de los *cluster* de activación. Las coordenadas de Talairach se representan con tres valores (x, y, z) siendo “x” el eje que determina la distancia en milímetros del punto a localizar, a partir de la línea media, en sentido medial-lateral (la derecha se representa en valores positivos y a la izquierda en negativos). El eje “y” indica la distancia en milímetros del punto a localizar, a partir de la comisura blanca anterior a la altura de la línea media. Desde la comisura en dirección rostral se representa en valores positivos y en valores negativos en dirección caudal. El eje “z” indica la distancia en milímetros del punto a localizar, a partir de la comisura blanca anterior. Desde la comisura en dirección dorsal se representa en números positivos y en números negativos en dirección ventral.

El resto de los datos analizados fueron los correspondientes a la información recavada de la evaluación en la ejecución en *sudoku*, los datos clínicos, los test comportamentales y los de sintomatología parkinsoniana en la fase *test* y *retest*. Todos ellos fueron analizados a través de pruebas paramétricas de comparaciones entre poblaciones, *t* de *student*, considerando un valor *p* con carácter exploratorio de significatividad de la H_0 menor del 0.005 ($p < 0.005$, Chen *et al.*, 1999)

IV. RESULTADOS

4.1. Resultados de la Fase PILOTO Tipo I y Fase PILOTO Tipo II.

Los resultados en los tests de evaluación clínica, indicaron que existían diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles en la puntuación en el MMSE ($p < 0.002$), en la subescala UPDRS II ($p < 0.011$), en la subescala UPDRS III ($p < 0.006$) y en la puntuación total en la escala UPDRS ($p < 0.01$). No aparecieron diferencias significativas entre las dos poblaciones en la escala *Montgomery-Asberg* de sintomatología depresiva ($p > 0,78$) ni en la subescala UPDRS I de sintomatología cognitiva en EP ($p > 0,263$), compuesta por 4 items (tabla 1).

		Edad	Diag	MMSE	Mont-Asb	UPDRS I	UPDRS II	UPDRS III	Σ -UPDRS
Pacientes	Media	62	8,125	22,2	5	4,2	14,8	29	48
	DT	11	4,015	1,095	4	2,863	6,978	11,067	20,18
Controles	Media	48,2	0	27,5	5	2,666	2,5	7,333	12,5
	DT	13,9	0	2,881	4,56	2,503	3,507	10,614	14,66
	p	0,63	0,000	0,002	0,78	0,263	0,011	0,006	0,010

Tabla 1. Estadísticas de los cuestionarios clínicos. DT Valor de la desviación típica. Diag: años de diagnóstico. Mont-Asb: Puntuación en el cuestionario *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*. MMSE: Puntuación en el cuestionario *Mini Mental State Examination*. UPDRS I, II y III: Puntuación en la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*. Σ -UPDRS: Puntuación total en las tres subescalas de la UPDRS. Los datos en color verde indicarían los resultados en la prueba de significatividad estadística *t* de Student que no resultaron estadísticamente significativos. Los datos en rojo indicarían los casos en los que hay diferencias significativas entre la ejecución de los sujetos control y los pacientes parkinsonianos.

Los resultados en la tarea *Stroop* (versión Clásica y Emocional), sin tener en cuenta los colores en los que las palabras aparecían sino el número total de aciertos, errores y ausencias de respuesta, aplicando la prueba *t* de Student, indicarían que existían diferencias significativas en cuanto al número de errores cometidos en la ejecución de la tarea *Stroop* entre el grupo de pacientes y el de controles ($p < 0.05$). Teniendo en cuenta el resto de los valores, los resultados demostrarían que el nivel de eficacia entre pacientes y controles es equivalente.

Tabla 2. **Aciertos:** Número de aciertos. **Errores:** Número de errores. **Missing:** Número de ausencia de respuesta. **Total:** Número total respuestas. En color morado aparecen los valores del grupo de pacientes y en color naranja los resultados obtenidos por el grupo control. El valor de p en la prueba t de *Student* viene indicada en la franja de color verde. La diferencias en el número de errores cometido por pacientes y controles resulta estadísticamente significativo.

		Aciertos	Errores	Missing
Pacientes	Total	1127	58	40
	Media	158,857	8,285	5,714
	DT	11,740	3,3	3,91
Controles	Total	893	58	40
	Media	178,6	11,6	8
	DT	6,77	0,487	0,258
Valor de p		0,059	0,008	0,079

Sin embargo, analizando los resultados en la tarea Stroop en base a los colores de los estímulos, los resultados demostraron la ausencia de diferencias significativas entre la ejecución de los pacientes y la de los controles en todos los casos, excepto en los aciertos de color azul ($p < 0.04$) y verde ($p < 0.022$) del *Stroop* Clásico tipo I-prueba Piloto tipo I-, así como los aciertos de color azul ($p < 0.013$) y los errores ($p < 0.001$) de los estímulos de color verde, así como las ausencias de respuesta ($p < 0.001$) de color verde en el *Stroop* Emocional tipo II –prueba Piloto tipo II- (tabla 3). El resto de los valores indican la ausencia de diferencias significativas entre la ejecución del grupo de pacientes respecto al grupo de sujetos control.

<i>Stroop</i>	Tipo	Grupo	Aci Roj	Aci Azu	Aci Ver	Err Roj	Err Azu	Err Ver	Mis Roj	Mis Az	Mis Ver
Clásico	Tipo I	Control	8,2	8,6	10,4	0,6	1,2	0,6	0,2	0,2	0
		Pacient	5,428	5,428	5,571	1,285	1,714	2,857	2,285	2,857	2,57
		P	0,084	0,040	0,022	0,294	0,527	0,087	0,147	0,076	0,13
	Tipo II	Control	16,25	18,5	19	1	2,25	0,5	0,75	1,25	0,5
		Pacient	12,33	15	13,33	2,333	1	1,666	3,333	6	5
		P	0,455	0,594	0,296	0,402	0,390	0,562	0,520	0,512	0,42
Emoción	Tipo I	Control	5	3,75	5	4,75	5	6	0	0	0
		Pacient	3	3,5	4,75	4	4,5	5,75	4,25	1,25	0
		P	0,172	0,133	0,144	0,175	0,18	0,086	0,173	0,174	0,36
	Tipo II	Control	5	4	4,8	5	5	6	0	0	0
		Pacient	3,571	3	3,285	3,714	3,857	4,285	1,857	1,571	1,5
		P	0,542	0,013	1	0,391	0,057	0,00	0,391	0,278	0

Tabla 3. **Datos de la fase Piloto: Tipo I:** Resultados utilizando el *Stroop* Tipo I (descrito en el apartado Material y Métodos). **Tipo II:** Resultados utilizando el *Stroop* Tipo II (descrito en el apartado Material y Métodos). **Aci:** Número de aciertos. **Erro:** Número de errores. **Mis:** Número de datos missing-ausencia de respuesta. **Roj:** Estímulo escrito con tinta con color rojo. **Azu:** Estímulo escrito en tinta con color azul. **Ver:** Estímulo escrito en tinta de color verde. **M. Paci:** Valor de la media obtenida por el grupo de pacientes con EP. **SD Paci:** Valor de la desviación típica del grupo de pacientes con EP. **M. Cont.:** Valor de la media obtenida por el grupo de sujetos control. **SD Cont.:** Valor de la desviación típica del grupo de sujetos control. Los datos en rojo indicarían los casos en los que habría diferencias significativas entre la ejecución de los sujetos control y los pacientes parkinsonianos. Los datos en color verde indicarían los resultados en la prueba de significatividad estadística t de *Student* que no eran estadísticamente significativos.

Los análisis de las pruebas de resonancia magnética funcional fueron llevados a cabo con el *software SPM5*. Las ROIs (*regions of interest*) de activación cerebral venían designadas por unas coordenadas que corresponden a las coordenadas en el atlas de Talairach, a partir de las cuales identificamos las áreas que se activan en las pruebas planteadas. Las coordenadas obtenidas fueron transformadas utilizando el *software Talairach Daemon Client*. Además, el programa representa estas áreas activadas sobre el esquema de un cerebro Standard (ver Anexo 6).

A continuación, se presentan los resultados de estos análisis organizados en función del grupo (Grupo experimental-pacientes- vs. grupo control-sujetos sanos) y de los tipos de la tarea *Stroop* planteada (*Stroop* clásico o *Stroop* emocional), así como el tipo de estímulos elegidos (Tipo I y Tipo II). Todos estos análisis se analizan en base al periodo de estimulación que se tome como referencia (“conflicto cognitivo” vs. “ausencia de conflicto cognitivo”).

A) Test *Stroop* clásico.

Piloto Tipo I: Grupo Experimental

Las áreas cerebrales que aparecieron activadas en el grupo de pacientes con EP durante la ejecución de la tarea *Stroop* clásico tipo I, considerando un valor de $p < 0.005$, fueron (Figura 23):

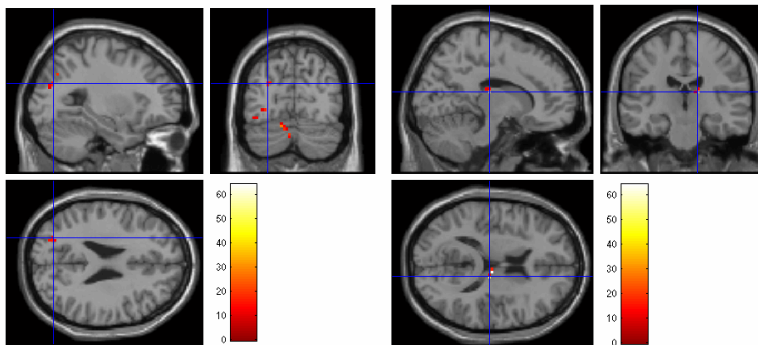


Figura 23. Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo de pacientes con EP durante la fase piloto. A este grupo de pacientes se les aplicó el *Stroop* clásico tipo I. Las imágenes muestran las áreas cerebrales activadas durante el ejercicio planteado.

- Tálamo del hemisferio derecho.
- Circunvolución precúnea (área 7 de Brodmann, en la cara interhemisférica) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
- Actividad difusa en los lóbulos temporal y occipital izquierdo.

Piloto Tipo II: Grupo Experimental

Durante la ejecución de la tarea *Stroop* clásico tipo II, en el grupo de pacientes con EP se activaron ($p < 0.005$) las siguientes áreas (Figura 24):

- Tálamo del hemisferio derecho.
- Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann), media (área 46 de Brodmann) e inferior (área 44-45 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- Circunvoluciones parietal superior (área 5 y 7 de Brodmann) y precúnea (área 7 de Brodmann, en la cara interhemisférica) del hemisferio izquierdo.
- Circunvoluciones superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) y fusiforme (área 17 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
- Lóbulo de la ínsula del hemisferio derecho (áreas 13 y 14 de Brodmann).
- Declive del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso derecho e izquierdo.
- Actividad difusa del lóbulo temporal del hemisferio derecho.

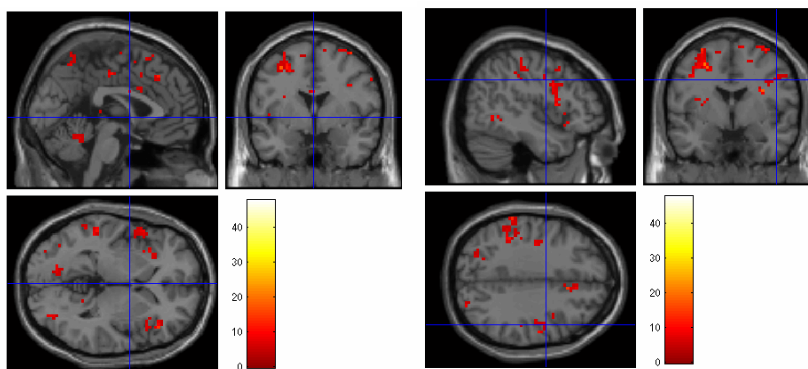


Figura 24. Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo de pacientes con EP durante la fase piloto. A este grupo de pacientes se les aplicó el *Stroop* clásico tipo II. Las imágenes muestran las activaciones cerebrales durante la ejecución de la tarea de conflicto cognitivo.

Piloto Tipo I: Grupo Control

Los resultados de las pruebas de neuroimagen funcional en el grupo control durante la ejecución del *Stroop* clásico tipo I fueron las siguientes ($p < 0.005$):

- Tálamo y Cabeza del núcleo caudado del hemisferio izquierdo.
- Circunvoluciones fusiforme (área 17 de Brodmann) del hemisferio izquierdo y circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- Declive del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso derecho.

Piloto Tipo II: Grupo Control

Los análisis de las imágenes de actividad cerebral del grupo control durante la prueba *Stroop* clásico tipo II demostraron la activación ($p < 0.005$) de las siguientes áreas (Figura 25):

- Circunvoluciones frontales inferior (área 44-45 de Brodmann), media (área 46 de Brodmann) y superior (área 8, 9 y 10 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.

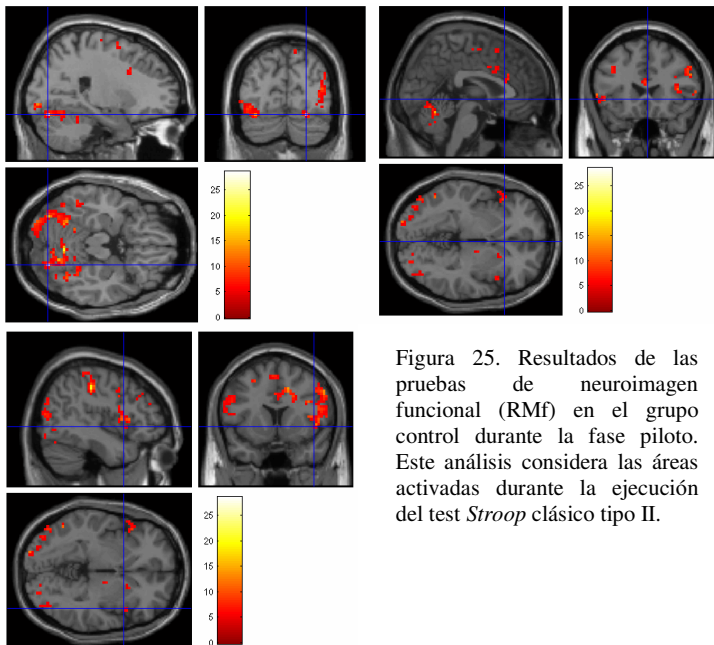


Figura 25. Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo control durante la fase piloto. Este análisis considera las áreas activadas durante la ejecución del test *Stroop* clásico tipo II.

- Circunvolución parital inferior o supramarginal (área 40 de Brodmann) y superior (área 5 y 7 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución cúnea (área 17, 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio derecho y circunvolución occipital superior

(áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.

·Culmen del lóbulo anterior del cerebelo del hemisferio izquierdo.

Grupo Experimental Piloto Tipo I vs Grupo Experimental Piloto Tipo II

Las áreas cerebrales en el grupo de pacientes con EP que aparecieron más activadas ($p < 0.005$) durante la resolución del *Stroop* clásico tipo I que durante la resolución del *Stroop* clásico tipo II fueron (Figura 26):

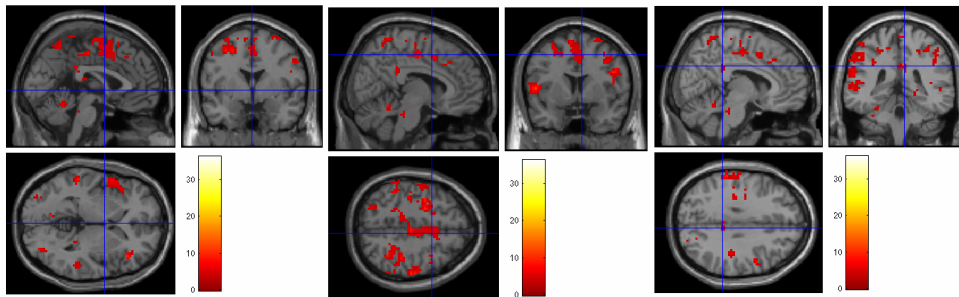


Figura 26. Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo de experimental. Áreas cerebrales más activadas durante la ejecución del *Stroop* tipo I que durante la ejecución del *Stroop* clásico tipo II en el grupo de pacientes con EP.

·Circunvoluciones precentral o motora (área 4 de Brodmann) y frontal media (área 46 de Brodmann) del hemisferio izquierdo y derecho.

·Circunvolución supramarginal o inferior (área 40 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.

·Circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio derecho.

·Lóbulo anterior y declive del lóbulo posterior del cerebelo del hemisferio derecho.

Grupo Experimental Piloto Tipo II vs Grupo Experimental Piloto Tipo I

Sin activación estadísticamente significativa ($p < 0.005$).

Grupo Control Piloto Tipo I vs Grupo Experimental Piloto Tipo I

Las áreas cerebrales en el grupo control que aparecieron más activadas ($p < 0.005$) respecto al grupo de pacientes durante la resolución del *Stroop* clásico

tipo I fueron las circunvoluciones frontales media (área 46 de Brodmann) y superior (áreas 8, 9 y 10 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.

Grupo Experimental Piloto Tipo I vs Grupo Control Piloto Tipo I

Durante la ejecución del *Stroop* clásico tipo I el grupo de pacientes parkinsonianos presentó unas activaciones significativamente mayores ($p < 0.005$) que el grupo control en el putamen del hemisferio izquierdo y de la circunvolución precúnea (área 7 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo parietal del hemisferio derecho en el grupo de pacientes (Figura 27).

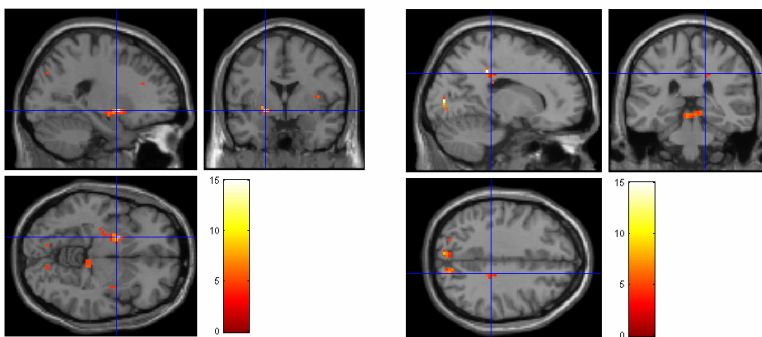


Figura 27. Resultados de las pruebas de neuroimagen en el grupo de pacientes vs. el grupo de controles durante la ejecución del *Stroop* clásico tipo I.

Grupo Control Piloto Tipo II vs Grupo Experimental Piloto Tipo II

Sin activación estadísticamente significativa ($p < 0.005$).

Grupo Experimental Piloto Tipo II vs Grupo Control Piloto Tipo II

Los resultados del análisis de la actividad cerebral asociada a la resolución del *Stroop* clásico tipo II en el grupo de pacientes fue mayor ($p < 0.005$) que la del grupo control en la circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio derecho (Figura 28):

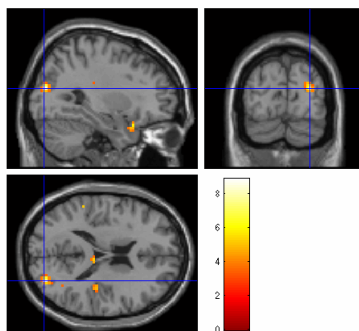


Figura 28. Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo de pacientes con EP vs. el grupo control durante la ejecución del *Stroop* clásico tipo II.

Grupo Control Piloto Tipo I vs Grupo Control Piloto Tipo II.

La comparación de la activación aparecida durante la ejecución del *Stroop* clásico tipo I en el grupo control fue mayor que la activación ($p < 0.005$) asociada a la resolución del *Stroop* clásico tipo II en las siguientes áreas:

- Circunvolución frontal inferior (área 44-45 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- Circunvolución postcentral o somatosensorial (área 3, 1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho y circunvolución supramarginal o inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.

Grupo Control Piloto Tipo II vs Grupo Control Piloto Tipo I

El contraste de la activación aparecida durante la ejecución del en el grupo control durante la ejecución del *Stroop* clásico tipo II fue mayor que la activación ($p < 0.005$) asociada a la resolución del *Stroop* clásico tipo I en (Figura 29):

- Circunvolución cingular anterior (áreas 24 y 33 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho.

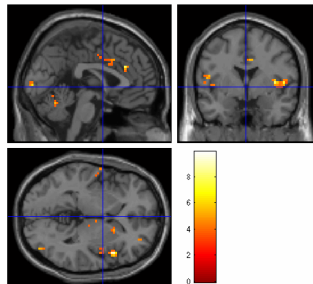


Figura 29. Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo de control durante la ejecución del *Stroop* clásico tipo II vs. las áreas activadas durante la ejecución del *Stroop* clásico tipo I.

- Activación difusa de los lóbulos parietal y occipital de ambos hemisferios.
- Activación difusa de ambos hemisferios del cerebelo.

B) Test *Stroop* Emocional.

Piloto Tipo I: Grupo Experimental.

Durante la ejecución de la tarea *Stroop* emocional tipo I, en el grupo de pacientes con EP se activó ($p < 0.005$) la circunvolución cúnea (área 17, 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.

Piloto Tipo II: Grupo Experimental.

Durante la ejecución de la tarea *Stroop* emocional tipo II, el grupo de pacientes con EP mostró ($p < 0.005$) activaciones en (Figura 30):

- Tálamo del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución frontal media (área 46 de Brodmann) y superior (áreas 8, 9 y 10 de Brodmann) del hemisferio izquierdo y circunvolución frontal media (área 46 de Brodmann) del hemisferio derecho y circunvolución prefrontal orbitofrontal (área 9 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución del lóbulo de la Ínsula (áreas 13 y 14 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución superior del lóbulo parietal (área 5 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio izquierdo y circunvolución fusiforme (área 17 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.

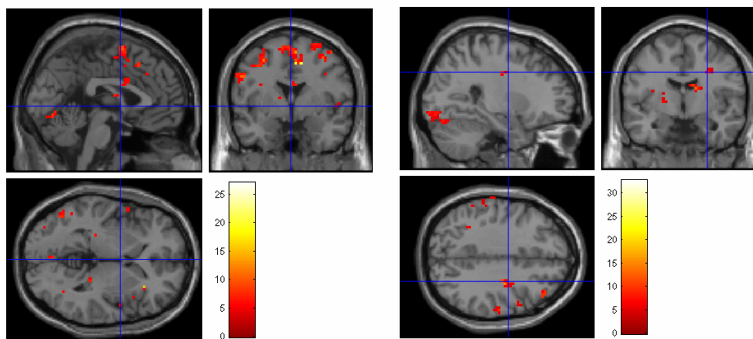


Figura 30. Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo de pacientes con EP durante la fase piloto. A este grupo de pacientes se les aplicó el *Stroop* emocional tipo II.

- Circunvolución cingular anterior (áreas 24 y 33 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución parahipocampal (áreas 36 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio derecho.
- Circunvolución somatosensorial primaria (área 3, 1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho y circunvolución supramarginal o inferior (área 40 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución cúnea (área 17, 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.

·Declive del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso derecho e izquierdo.

Piloto Tipo I: Grupo Control.

Durante la ejecución de la tarea *Stroop* emocional tipo I el grupo control con EP ($p < 0.005$) mostró activaciones en (Figura 31):

·Circunvolución cingular posterior (área 29 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho.

·Circunvoluciones parietal inferior o supramarginal (área 40 de Brodmann), y precúnea (área 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.

·Circunvoluciones occipitales superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) y cúnea (17, 18 y 19 de la cara interhemisférica) del hemisferio izquierdo y lingual (área 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.

·Declive del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso izquierdo y amígdala del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso derecho.

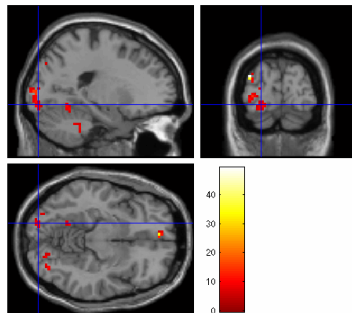


Figura 31. Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo control durante la ejecución del *Stroop* emocional tipo I en la fase piloto.

Piloto Tipo II: Grupo Control.

Las activaciones ($p < 0.005$) correspondientes a la resolución de la tarea *Stroop* emocional tipo II por parte de los sujetos control fueron (Figura 32):

·Núcleo pulvinar del tálamo y putamen del hemisferio izquierdo.

·Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo y circunvolución frontal media (área 46 de Brodmann) del hemisferio derecho.

- Circunvoluciones supramarginal o inferior (área 40 de Brodmann) y superior (áreas 5 y 7 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución lingual (áreas 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio derecho y occipital inferior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio izquierdo y del hemisferio derecho.

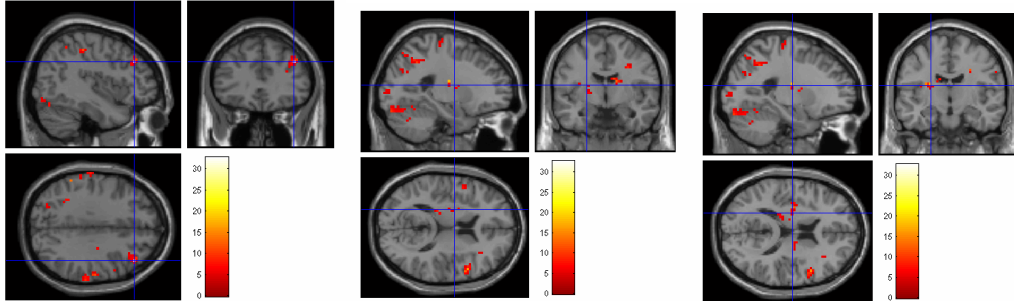


Figura 32. Resultados de los análisis de las pruebas de neuroimagen funcional en el grupo de sujetos control durante la fase piloto. A este grupo de pacientes se les aplicó el *Stroop* emocional tipo II. Las imágenes muestran las áreas cerebrales activadas durante el ejercicio.

Grupo Experimental Piloto Tipo I vs Grupo Experimental Piloto Tipo II.

El grupo de pacientes durante la realización del test *Stroop* emocional tipo I activó ($p < 0.005$) más que durante la ejecución del test *Stroop* emocional tipo II las siguientes áreas (Figura 33):

- Circunvoluciones premotora (área 6 de Brodmann) y frontal media (área 46 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución superior del lóbulo parietal (áreas 5 y 7 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.

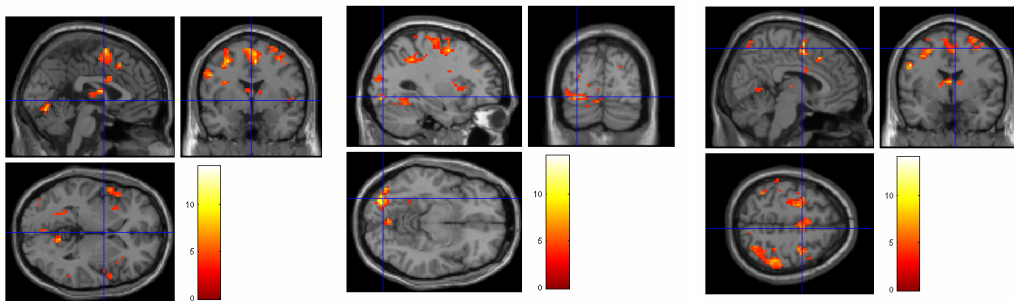


Figura 33. Resultados de las pruebas de RMf en el grupo de pacientes con EP durante la fase piloto, comparando las áreas cerebrales activadas durante la ejecución del *Stroop* emocional tipo I vs. el *Stroop* emocional tipo II.

·Circunvolución superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) y circunvolución lingual (áreas 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.

Grupo Experimental Piloto Tipo II vs Grupo Experimental Piloto Tipo I.

Sin activación estadísticamente significativa ($p < 0.005$).

Grupo Control Piloto Tipo I vs Grupo Control Piloto Tipo II.

El grupo de controles durante la resolución del *Stroop* emocional tipo I activó más la circunvolución frontal media (área 46 de Brodmann) e inferior (área 44-45 de Brodmann) del hemisferio derecho, así como la circunvolución supramarginal o inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio derecho que durante la resolución del *Stroop* emocional tipo II ($p < 0.005$).

Grupo Control Piloto Tipo II vs Grupo Control Piloto Tipo I.

Los resultados del análisis de la actividad cerebral ($p < 0.005$) asociada a la resolución del *Stroop* emocional indicaron que el grupo de sujetos control en el *Stroop* tipo II mostraba más activadas que durante el *Stroop* tipo I las áreas (Figura 34):

·Circunvolución frontal media (área 46 de Brodmann) del hemisferio izquierdo y circunvolución recta (área 11 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.

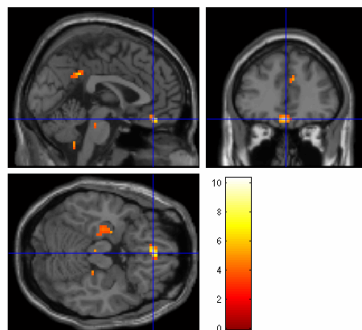


Figura 34. Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional del grupo control durante la realización de la tarea *Stroop* emocional tipo II vs. *Stroop* emocional tipo I.

·Circunvoluciones parahipocampal (área 35-36 de Brodmann) y cingular anterior (área 24 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.

- Culmen del lóbulo anterior del hemisferio cerebeloso izquierdo.
- Circunvolución precúnea (área 7 de Brodmann, en la cara interhemisférica) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.

Grupo Experimental Piloto Tipo I vs Grupo Control Piloto Tipo I.

Al analizar y comparar las áreas cerebrales activadas ($p < 0.005$) durante la realización del test *Stroop* emocional tipo I por parte de los pacientes y el test *Stroop* emocional tipo I por parte de los controles, se obtuvo como resultado que los pacientes activaban más las siguientes áreas:

- Circunvoluciones premotora (área 6 de Brodmann) y media (área 46 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo, y circunvolución frontal media (área 46 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- Circunvolución inferior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio izquierdo y circunvolución lingual (áreas 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.

Grupo Control Piloto Tipo I vs Grupo Experimental Piloto Tipo I

Sin activación estadísticamente significativa ($p < 0.005$).

Grupo Control Piloto Tipo II vs Grupo Experimental Piloto Tipo II.

Sin activación estadísticamente significativa ($p < 0.005$).

Grupo Experimental Piloto Tipo II vs Grupo Control Piloto Tipo II.

El resultado del análisis de la actividad cerebral durante la resolución del *Stroop* emocional tipo II en el grupo de pacientes, indicaba que éstos mostraban más activadas ($p < 0.005$) que los controles durante la resolución del mismo ejercicio la circunvolución frontal media (área 46 de Brodmann) del hemisferio derecho.

4.2. Resultados Pruebas Fase EXPERIMENTAL (Test-Retest)

En los tests de evaluación clínica (tabla 4) los valores de p que resultaron estadísticamente significativos entre los grupos de pacientes y controles fueron los correspondientes a los años de diagnóstico ($p < 0.002$), al tiempo empleado para resolver un sudoku de 4x4 de nivel fácil ($p < 0.049$), a la puntuación en la escala *Montgomery-Asberg* de sintomatología depresiva ($p < 0,005$), a la puntuación en el MMSE ($p < 0.002$), a la subescala UPDRS II ($p < 0.034$), a la subescala UPDRS III ($p < 0.042$) y a la puntuación total en la UPDRS ($p < 0.01$).

	Edad	Diag	Sudoku	MADRS	MMSE	UPDRS I	UPDRSII	UPDRS III	Σ -UPDRS
M. Paci	60	8,625	17,75	13,71	25,571	3,714	11,143	24,143	13
DT Paci	11,006	4,984	15,781	5,648	2,299	2,138	5,928	6,44	4,835
M. Cont	57,5	0	4,5	4,875	29,75	2,3	5,486	15,02	0,001
DT Cont	6,48	0	1,195	2,642	0,707	1,71	2,445	3,211	3,893
p	0,59	0,002	0,049	0,005	0,002	0,051	0,034	0,042	0,042

Tabla 4. Estadísticas de los cuestionarios clínicos **M. Paci**: Valor de la media obtenida por el grupo de pacientes con EP. **DT Paci**: Valor de la desviación típica obtenida por el grupo de pacientes con EP. **M. Cont.**: Valor de la media obtenida por el grupo de los controles. **DT Cont**: Desviación típica obtenida por el grupo de los controles. **Diag**: años de diagnóstico. **Sudoku**: Tiempo en segundos empleado para resolver un *sudoku* de 4x4 de nivel de nivel “fácil”. **MADRS**: Puntuación en el cuestionario *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*. **MMSE**: Puntuación en el cuestionario *Mini Mental State Examination*. **UPDRS I, II y III**: Puntuación en el *Unified Parkinson’s Disease Rating Scale*. **Σ -UPDRS**: Puntuación total en la escala UPDRS. Los datos subrayados en rojo indican los casos en los que hay diferencias significativas entre la ejecución de los sujetos control y los pacientes parkinsonianos.

No aparecen diferencias significativas entre las dos poblaciones en la subescala UPDRS I de sintomatología cognitiva en EP, compuesta por 4 ítems.

A) Fase TEST.

En la tarea *Stroop* modificado durante la fase Test, los resultados, considerando por separado el número de los aciertos, errores y ausencias de respuesta en base a los colores en los que aparecía el estímulo en la pantalla, se resumen en la tabla 5. Según los análisis estadísticos (aplicando la prueba *t* de

Student) existían diferencias significativas en cuanto al número de errores en los estímulos presentadas en color azul; sin embargo, en cuanto al número de aciertos, errores y ausencias de respuesta en el resto de los casos no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Los resultados indicarían que el nivel de eficacia entre pacientes y controles era equivalente.

	Aci Roj	Aci Azu	Aci Ver	Erro Roj	Err Azu	Err Ver	Mis Roj	Mis Az	Mis Ver
M. Paci	47,714	60,857	50,285	2,857	4,142	1,285	1,428	1,142	3,142
DT Paci	9,638	11,006	11,499	3,236	4,14	1,976	2,699	2,609	5,843
M. Cont	53,6	68,6	56,4	0,4	0,2	0,4	0	0	0,2
DT Cont	0,547	0,547	0,894	0,547	0,447	0,547	0	0	0,447
P	0,157	0,112	0,21	0,092	0,045	0,295	0,21	0,29	0,232

Tabla 5. Estadísticas de los resultados en la tarea *Stroop* - fase Test. **Aci**: Número de aciertos. **Erro**: Número de errores. **Mis**: Número de ausencia de respuesta. **Roj**: Estímulo escrito con tinta de color rojo. **Azu**: Estímulo escrito con tinta de color azul. **Ver**: Estímulo escrito con tinta de color verde. **M. Paci**: Valor de la media del grupo de los pacientes. **DT Paci**: Valor de la desviación típica del grupo de los pacientes. **M. Cont**: Valor de la media del grupo de los controles. **DT Cont**: Valor de la desviación típica del grupo de los controles. Los datos en color verde indicarían los resultados en la prueba de significatividad estadística *t* de *Student* que no fueron estadísticamente significativos y en color rojo los que son estadísticamente significativos.

En la tarea *Stroop* modificado los resultados totales (aplicando la prueba *t* de *Student*), sin clasificar las respuestas en función de los colores en los que los estímulos aparecían escritos, sino en base al número total de aciertos, errores y ausencias de respuesta existían diferencias significativas en cuanto al número de errores cometidos ($p < 0.008$), encontrando que los pacientes cometían significativamente más errores pero no aparecía un número significativamente mayor de aciertos ni de ausencias de respuesta. Los resultados indicarían que el nivel de eficacia entre pacientes y controles era equivalente (tabla 6).

	M. Paci	M. Cont	DT Paci	DT. Cont	P
Aci	158,85	178,6	11,74	6,77	0,059
Err	8,285	11,6	3,3	0,487	0,008
Mis	5,7142	8	3,9103	0,258	0,079

Tabla 6. Estadísticas de los resultados en la tarea *Stroop* - fase Test. **Aci**: Número de aciertos. **Err**: Número de errores. **Mis**: Número de ausencias de respuesta. **Roj**: Estímulo escrito con tinta de color rojo.

Azu: Estímulo escrito con tinta de color azul. **Ver**: Estímulo escrito con tinta de color verde. **M. Paci**: Valor medio obtenido por el grupo de los pacientes. **DT Paci**: Valor de la desviación típica obtenido por el grupo de los pacientes. **M. Cont**: Valor medio obtenido por el grupo de los controles. **DT Cont**: Valor de la desviación típica obtenido por el grupo de los controles. El dato subrayado en rojo indicaría el único caso en el que habría diferencias estadísticamente significativas entre la ejecución de los sujetos control y los pacientes parkinsonianos (en el número de errores cometidos). La columna de datos en color verde indica los resultados en la prueba de significatividad estadística *t* de *Student* en los que no aparecen diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados de los análisis de las pruebas de RMf se presentan a continuación, organizados según el grupo que se toma como referencia del contraste de las activaciones cerebrales al analizar de las imágenes con el *software SPM5* (ver Anexo 7).

Grupo Control (“ausencia de conflicto cognitivo”).

Las activaciones ($p < 0.05$) correspondientes a la resolución de la tarea *Stroop* modificado por parte de los sujetos control, tomando como referencia el periodo “ausencia de conflicto cognitivo”, fue la circunvolución postcentral o somatosensorial (área 3, 1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal izquierdo (Figura 35).

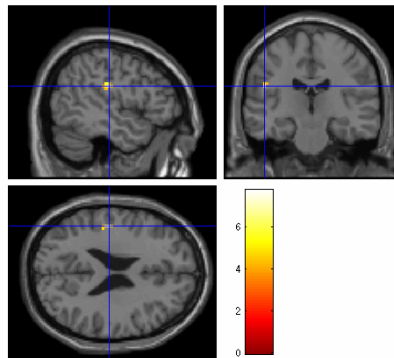


Figura 35 Resultados de las pruebas de neuroimagen, funcional (secuencia BOLD) en el grupo control durante la “ausencia de conflicto cognitivo”.

Grupo Control (“conflicto cognitivo”).

Sin activación estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Grupo Experimental (“ausencia de conflicto cognitivo” vs. “conflicto cognitivo”).

Las áreas que aparecieron más activadas ($p < 0.05$) los pacientes durante el periodo “ausencia de conflicto cognitivo” comparado con los periodos de “conflicto cognitivo”, fueron (Figura 36):

- Putamen del hemisferio derecho.
- Lóbulo anterior cerebeloso izquierdo.
- Amígdala del lóbulo posterior cerebeloso izquierdo.

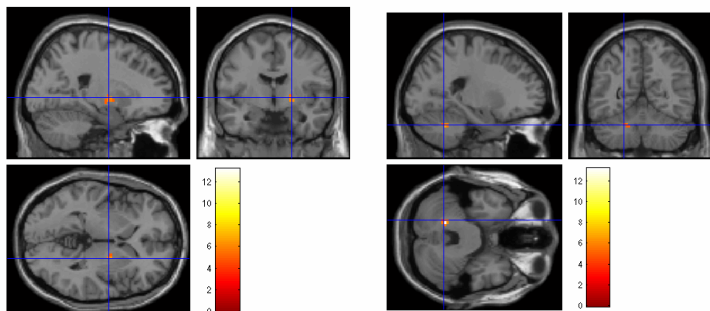


Figura 36. Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo de pacientes con EP durante la tarea *Stroop* modificado, tomando como referencia las fases de “ausencia de conflicto cognitivo”.

Grupo Experimental (“conflicto cognitivo” vs “ausencia de conflicto cognitivo”).

Las áreas que aparecieron más activadas ($p < 0.05$) en los pacientes durante la resolución de la tarea *Stroop* modificado en el periodo “conflicto cognitivo” respecto a l periodo de “ausencia de conflicto cognitivo” (Figura 37) fueron:

- Globo pálido lateral derecho.
- Putamen del hemisferio derecho.
- Cola del núcleo caudado, hemisferio izquierdo.
- Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del hemisferio izquierdo y circunvolución superior del lóbulo frontal (áreas 8, 9 y 10 de Brodmann) de los hemisferios izquierdo y derecho.
- Circunvolución parietal inferior o supramarginal (área 40 de Brodmann) y somatosensorial o postcentral (área 3, 1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.
- Circunvolución temporal superior (área 22 de Brodmann) del hemisferio izquierdo y parahipocampal (área 36 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo y derecho.
- Culmen del lóbulo anterior del cerebelo izquierdo.
- Amígdala del lóbulo posterior del cerebelo izquierdo.

Grupo Control (“ausencia de conflicto cognitivo” vs “conflicto cognitivo”).

Sin activación estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

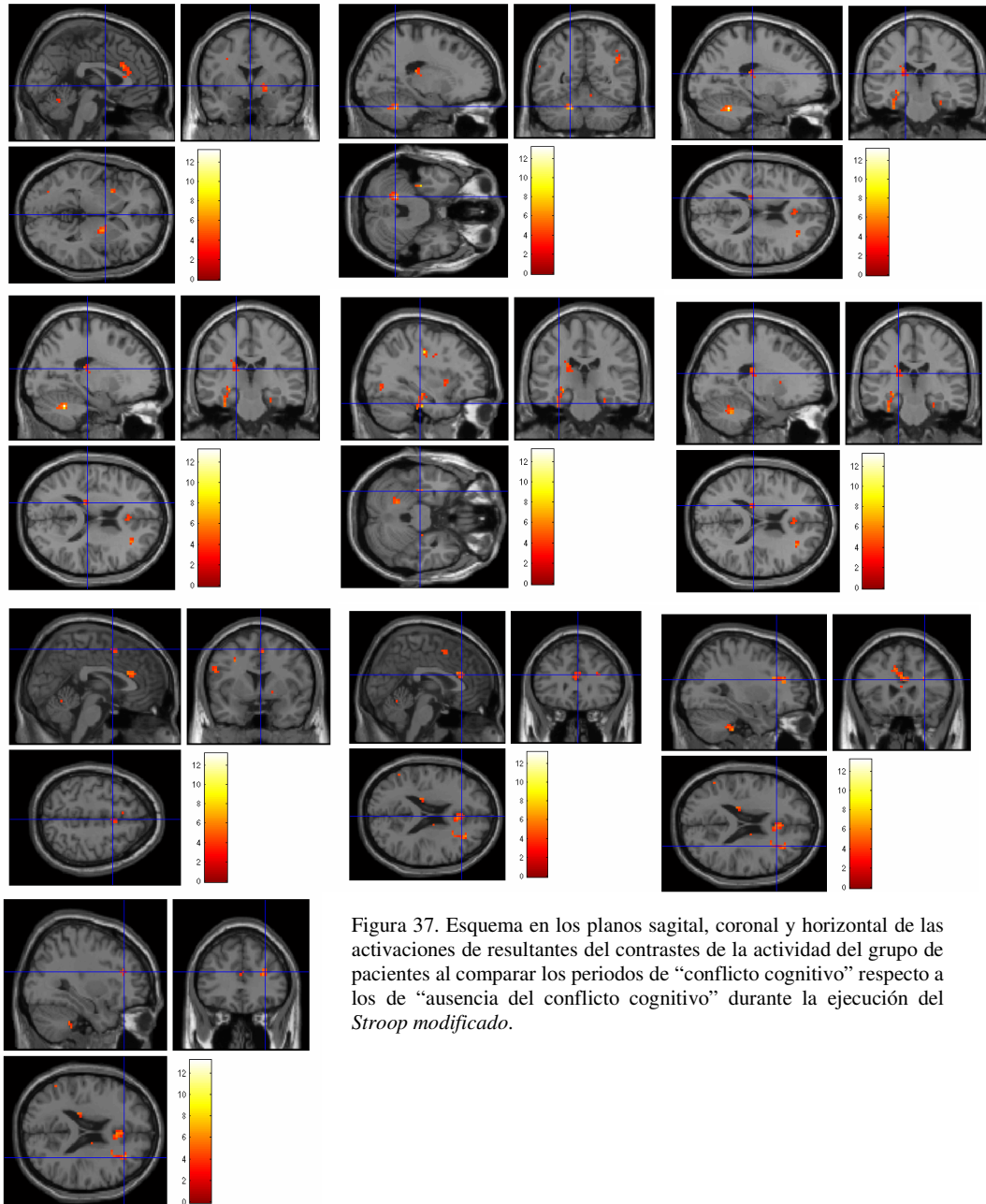


Figura 37. Esquema en los planos sagital, coronal y horizontal de las activaciones de resultantes del contrastes de la actividad del grupo de pacientes al comparar los periodos de “conflicto cognitivo” respecto a los de “ausencia del conflicto cognitivo” durante la ejecución del *Stroop modificado*.

Grupo Control (“conflicto cognitivo” vs “ausencia de conflicto cognitivo”).

Durante los periodos de “conflicto cognitivo”, en relación a aquellos periodos en los que los estímulos presentados contenían “ausencia de conflicto cognitivo” de la tarea *Stroop modificado* por parte de los sujetos control aparecieron más activadas ($p < 0.05$) las siguientes áreas:

- Circunvolución frontal media (área 46 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- Circunvolución precúnea (área 7 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo y circunvolución superior del lóbulo parietal (áreas 5 y 7 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- Circunvoluciones temporales inferior (área 20 de Brodmann) y superior (área 22 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución cúnea (área 17, 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
- Circunvolución cingular anterior (área 24 de Brodmann) del lóbulo límbico de los hemisferios derecho e izquierdo.

Grupo Control vs Grupo Experimental.

Las áreas cerebrales activadas ($p < 0.05$) elicitada durante la resolución de la tarea *Stroop* modificado por parte de los sujetos control fue mayor que la aparecida en el grupo de pacientes en las siguientes áreas (Figura 38):

- Circunvoluciones precentral o motora (área 4 de Brodmann) y media (área 46 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
- Circunvoluciones inferior o supramarginal del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) y precúnea (área 7 de Brodmann, en la cara interhemisférica) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.

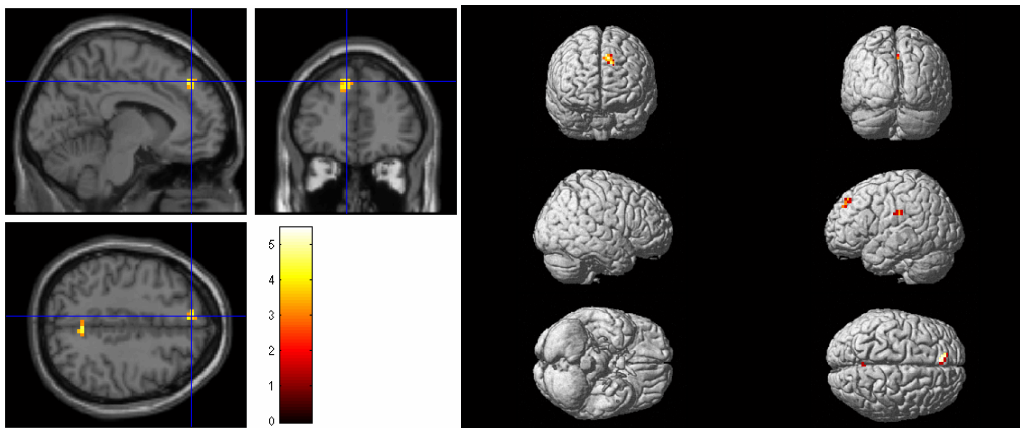


Figura 38. Esquema en los planos sagital, coronal y horizontal de las activaciones de resultantes del contrastes de la actividad del grupo control respecto al grupo experimental.

Grupo experimental vs Grupo control.

Sin activación estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Grupo experimental sin entrenamiento vs Grupo experimental con entrenamiento.

Las activaciones correspondientes a la resolución de la tarea *Stroop* modificado por parte de los pacientes que fueron significativamente mayores ($p < 0.05$) que las de aquellos pacientes que no siguieron el programa de entrenamiento cognitivo, aparecieron en las siguientes áreas (Figura 39):

·Circunvolución precúnea (área 7 de Brodmann, en la cara interhemisférica) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.

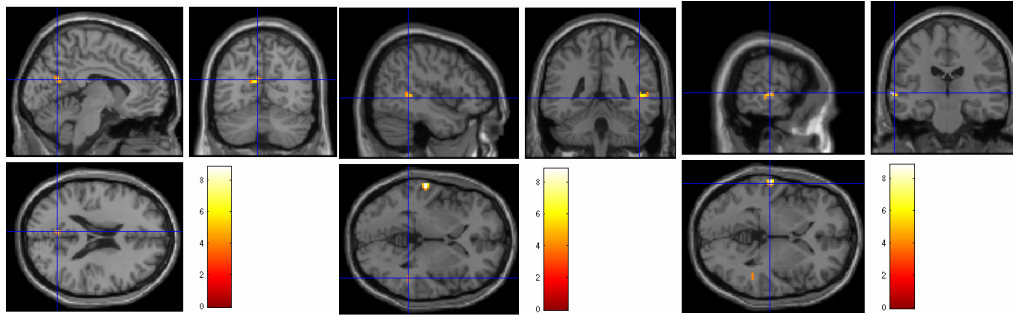


Figura 39. Esquema de la activación cerebral, en la fase test, de los pacientes sin entrenamiento cognitivo en contraste con aquellos que siguieron el programa de entrenamiento cognitivo.

·Circunvoluciones media (área 21 de Brodmann) y superior (área 22 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo y circunvoluciones media (área 21 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio derecho.

Grupo experimental con entrenamiento vs. Grupo experimental sin entrenamiento.

Ausencia de activación estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

B) Fase ReTest.

Durante la fase ReTest, los resultados en la ejecución de la tarea Stroop modificado, en función de los colores en los que las palabras aparecían escritas, existían diferencias significativas únicamente en el tiempo de reacción de los pacientes en contraste con los controles, pero ninguna diferencia estadísticamente significativa en contraste con el número de aciertos, errores, ni ausencias de respuesta en función de los colores en los que aparecían los estímulos (tabla 7), ni considerando los valores absolutos del número de los aciertos, los errores y las ausencias de respuesta (tabla 8). Los resultados indicarían que el nivel en la segunda fase de los experimentos, tras el entrenamiento de algunos pacientes, la eficacia entre pacientes y controles era equivalente.

	Aci Roj	Aci Azu	Aci Ver	Err Roj	Err Azu	Err Ver	Mis Roj	Mis Azu	Mis Ver	TR
M.Cont	53,285	66,857	56,714	0,714	1,857	0,285	0	0	0	864,1
DT Cont	1,496	2,6726	0,755	1,496	2,340	0,755	0	0	0	1087
P	0,184	0,197	0,136	0,277	0,351	0,104	0,165	0,165	0,177	0,000
M. Paci	49,571	62,571	52,142	1,428	2,285	2,428	3	3	2,428	1013,6
DT Paci	10,064	12,177	10,007	2,699	1,704	3,994	7,505	7,505	6,425	406,7

Tabla 7. Estadísticas de los resultados en la tarea *Stroop* - fase ReTest. **Aci**: Aciertos. **Err**: Errores. **Mis**: Ausencia de respuesta. **Roj**: escrito en tinta de color rojo. **Azu**: escrito en tinta de color azul. **Ver**: Escrito en tinta de color verde. **M. Paci**: Media del grupo de los pacientes. **DT Paci**: Desviación típica del grupo de los pacientes. **M. Cont.**: Media del grupo de los controles. **DT Cont**: Desviación típica del grupo de los controles. Los datos subrayados en rojo indican los casos en los que hay diferencias significativas entre la ejecución de los sujetos control y los pacientes parkinsonianos. Los datos en color verde indican los resultados en la prueba de significatividad estadística *t* de *Student*.

GRUPO	Acie	Err	Mis
M. Controles	58,952	0,952	0
DT. Controles	6,152	1,716	0
P	0,078	0,382	0,443
M. Pacientes	54,761	2,047	0,111
DT. Pacientes	11,751	2,836	6,801

Tabla 8. Estadísticas de los resultados en la tarea *Stroop* - fase ReTest considerando los valores absolutos de los resultados. **Aci**: Número de aciertos. **Err**: Número de errores. **Mis**: Número de ausencia de respuesta. **M. Controles.**: Valor de la media del grupo de los controles. **DT Controles**: Valor de la desviación típica del grupo de los controles. **M. Pacientes**: Valor de la media del grupo de los pacientes. **DT Pacientes**: Valor de la desviación típica del grupo de los pacientes. **P**: Valor p en la prueba *t* de *Student*. No hubo diferencias significativas en cuanto al número de aciertos, errores ni ausencias de respuesta entre el grupo de pacientes y el grupo control.

Al comparar los resultados del grupo de pacientes, divididos entre pacientes que siguieron el programa de entrenamiento cognitivo (grupo PD con entre) y el grupo de pacientes que no siguieron el programa de entrenamiento cognitivo (grupo PD sin entre) observamos que aparecen diferencias significativas en el número de aciertos y el de ausencias de respuesta entre ambos (tabla 9).

GRUPOS PD	Aciertos	Errores	Missing
M. con entre	59,07	1,41	0,16
DT con entre	6,68	1,78	0,38
P	0,039	0,117	0,01
M. sin entre	48,58	2,75	7,66
DT sin entre	13,62	3,30	8,48

Tabla 9. **M. con entre**: Valor de la media obtenida por el grupo de pacientes con entrenamiento cognitivo. **DT con entre**: Valor de la desviación típica obtenida por el grupo de los pacientes con entrenamiento cognitivo. **M. sin entre**: Valor de la media obtenida por el grupo de pacientes sin entrenamiento cognitivo. **DT sin entre**: Valor de la desviación típica obtenida por el grupo de los pacientes sin entrenamiento cognitivo. **P**: Valor de *p* en la prueba *t de Student*. Aparecen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que siguieron el programa de entrenamiento

cognitivo y el grupo de pacientes que no lo siguieron respecto al número de aciertos y de ausencias de respuesta cometidos.

En cuanto a los resultados referentes al tiempo de reacción, tampoco aparecieron diferencias estadísticamente significativas (tabla 10) entre ambos grupos de pacientes.

Pacientes	Media TR	DT de TR	P
Con entre	969,606	267,636	0,252
Sin entre	787,837	347,981	$p > 0.05$

Tabla 10. Diferencias en el tiempo de ejecución de la tarea entre el grupo de pacientes **con entrenamiento** en contraste con grupo de pacientes **sin entrenamiento**. **Media TR**: Valor medio de cada uno de los grupos de entrenamiento. **DT de TR**: Valor de la desviación típica del tiempo de reacción de cada grupo. **P**: Valor de *p* en la prueba *t de student*. No hay diferencias estadísticamente significativas en contraste con tiempo de reacción entre el grupo de pacientes sin entrenamiento respecto al grupo de pacientes sin entrenamiento.

Los resultados de los análisis de las pruebas de RMf durante la fase ReTest se presentan a continuación, organizados según el grupo que se toma como referencia del contraste de las activaciones cerebrales al analizar de las imágenes con el software SPM5 (ver Anexo 8).

Grupo Control (“conflicto cognitivo”).

Las áreas más activadas ($p < 0.05$) durante la resolución de la tarea *Stroop* modificado por parte de los sujetos control fueron (Figura 40):

- Circunvoluciones frontal media (área 46 de Brodmann) del hemisferio derecho.

·Circunvoluciones precúnea del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann de la cara interhemisférica) del hemisferio izquierdo y del hemisferio derecho, junto a la circunvolución superior (áreas 5 y 7 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho y postcentral o somatosensorial (área 3, 1 y 2 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.

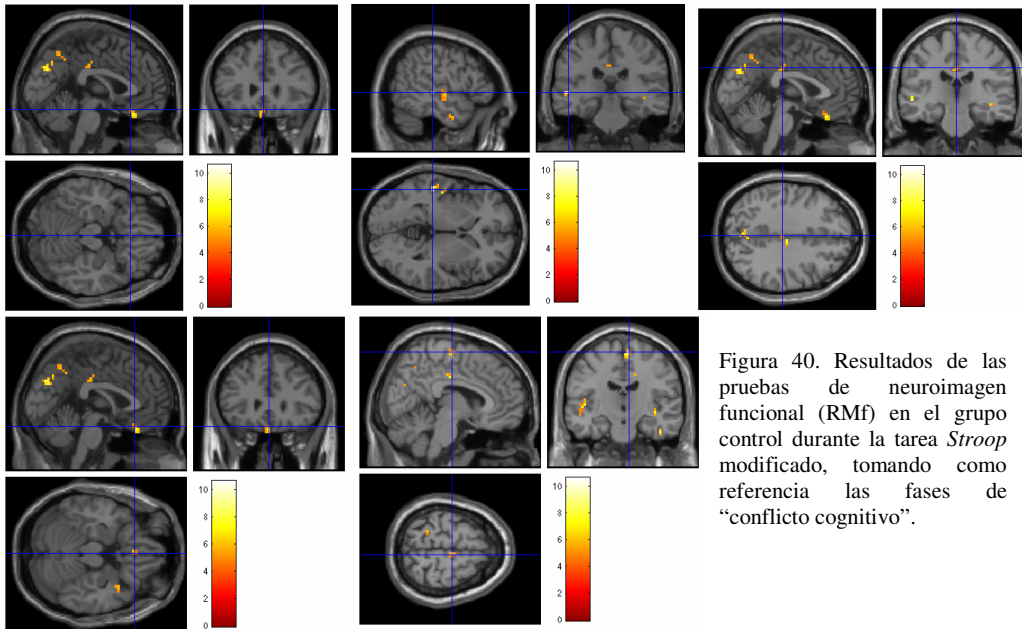


Figura 40. Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo control durante la tarea *Stroop* modificado, tomando como referencia las fases de “conflicto cognitivo”.

·Circunvoluciones temporal superior (área 22 de Brodmann) del hemisferio izquierdo y circunvolución temporal inferior (área 20 de Brodmann) del hemisferio derecho.

·Circunvoluciones cunea del lóbulo occipital (área 17, 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del hemisferio derecho.

·Circunvolución cingular media (área 23 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho e izquierdo.

Grupo Control (“ausencia de conflicto cognitivo”).

Las activaciones ($p < 0.05$) correspondientes a la resolución de la tarea *Stroop* modificado por parte del grupo control, durante las fases de “ausencia de conflicto cognitivo” (Figura 41), fueron:

- Circunvoluciones frontal inferior (área 44-45 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
- Circunvoluciones superior del lóbulo parietal (áreas 5 y 7 de Brodmann), precúnea (área 7 de Brodmann, en la cara interhemisférica) y supramarginal o inferior (área 40 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
- Tuber del lóbulo posterior del hemisferio derecho.

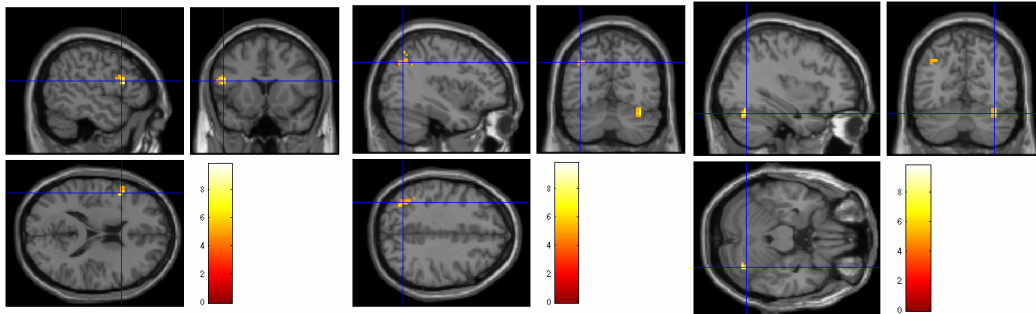


Figura 41: Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo control durante la tarea *Stroop* modificado, tomando como referencia las fases de “ausencia de conflicto cognitivo”.

Grupo Experimental sin entrenamiento (“ausencia de conflicto cognitivo”).

Las activaciones ($p < 0.05$) correspondientes a la resolución de la tarea *Stroop* modificado por parte de los pacientes que no siguieron el programa de entrenamiento, durante las fases de “ausencia de conflicto cognitivo” (Figura 42), fueron:

- Putamen y cabeza del núcleo caudado del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución media (área 46 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución media del lóbulo temporal (área 21 de Brodmann) del hemisferio derecho y circunvolución superior (área 22 de Brodmann) del lóbulo temporal hemisferio izquierdo.
- Circunvolución cúnea (área 17, 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo y derecho.
- Circunvolución cingular anterior (área 24 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho.

- Circunvolución postcentral o somatosensorial (área 3, 1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho y circunvolución superior del lóbulo parietal (áreas 5 y 7 de Brodmann) del lóbulo izquierdo.
- Cúlmen del lóbulo anterior del cerebelo derecho.

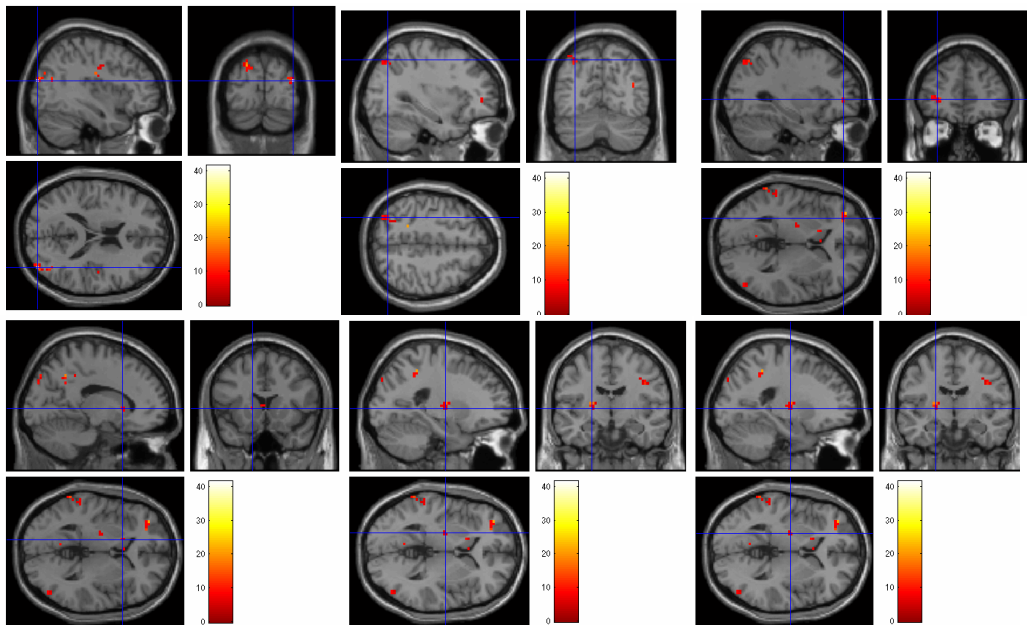


Figura 42. Resultados de las pruebas de neuroimagen, funcional (secuencia BOLD) en el grupo de pacientes con EP que no siguió el programa de entrenamiento cognitivo, durante la fase de “ausencia de conflicto cognitivo” mientras respondían al test *Stroop* en su versión *modificada*.

Grupo Experimental sin entrenamiento (“conflicto cognitivo”).

Ausencia de diferencias significativas ($p < 0.05$).

Grupo Experimental con entrenamiento (“ausencia de conflicto cognitivo”).

Las activaciones ($p < 0.05$) en “ausencia de conflicto” correspondientes a la resolución de la tarea *Stroop* modificado por parte de los pacientes que siguieron el programa de entrenamiento, fueron (Figura 43):

- Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal derecho.
- Circunvolución supramarginal o parietal inferior (área 40 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.

- Circunvolución media (área 21 de Brodmann) e inferior (área 20 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución fusiforme (área 17 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo y derecho.
- Declive del lóbulo cerebelosos posterior del hemisferio derecho y lóbulo anterior del cerebelo izquierdo.

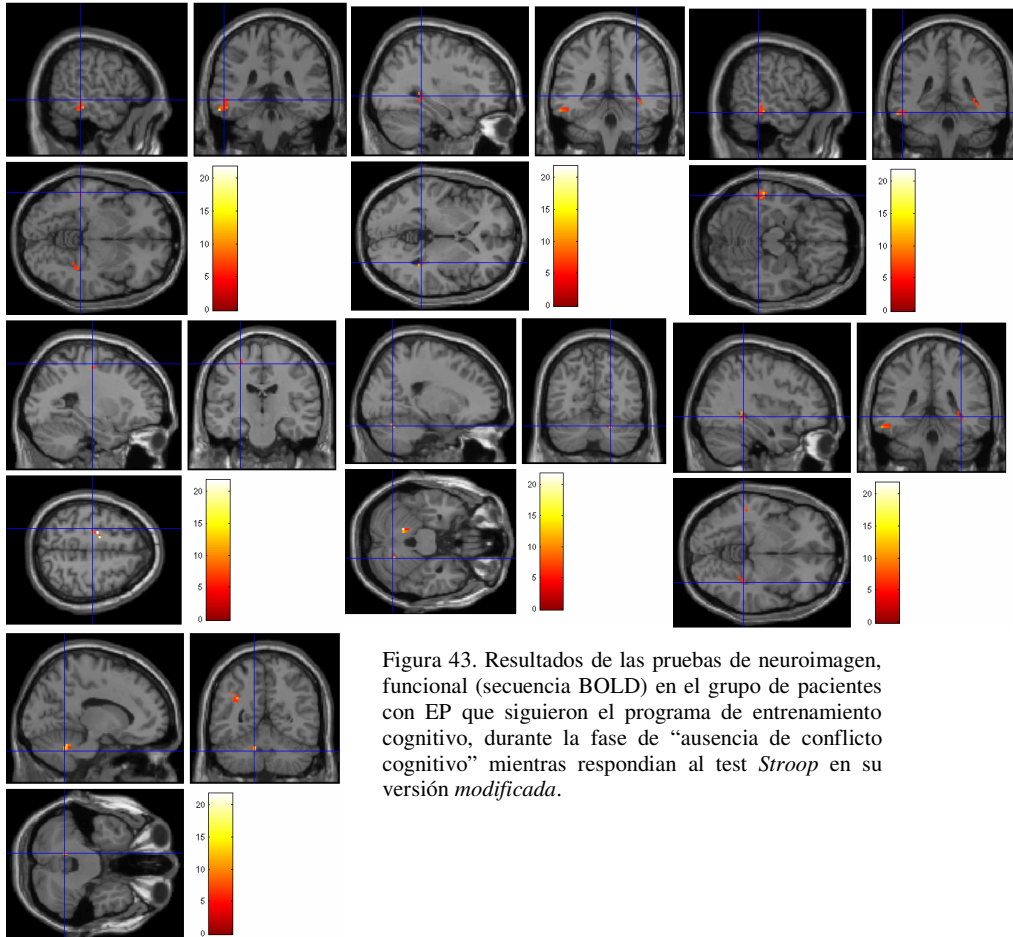


Figura 43. Resultados de las pruebas de neuroimagen, funcional (secuencia BOLD) en el grupo de pacientes con EP que siguieron el programa de entrenamiento cognitivo, durante la fase de “ausencia de conflicto cognitivo” mientras respondían al test *Stroop* en su versión *modificada*.

Grupo Experimental con entrenamiento (“conflicto cognitivo”).

Sin activación estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Grupo Experimental (“ausencia de conflicto cognitivo” vs “conflicto cognitivo”).

Las activaciones ($p < 0.05$) correspondientes a la resolución de la tarea *Stroop* modificado por parte de los pacientes, durante el periodo “ausencia de

conflicto cognitivo” fueron mayores en comparación con periodo de “conflicto cognitivo” (Figura 44) en las siguientes áreas:

- Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho e izquierdo y circunvolución media (área 46 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo y derecho.
- Circunvolución precúnea (área 7 de Brodmann, en la cara interhemisférica) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.

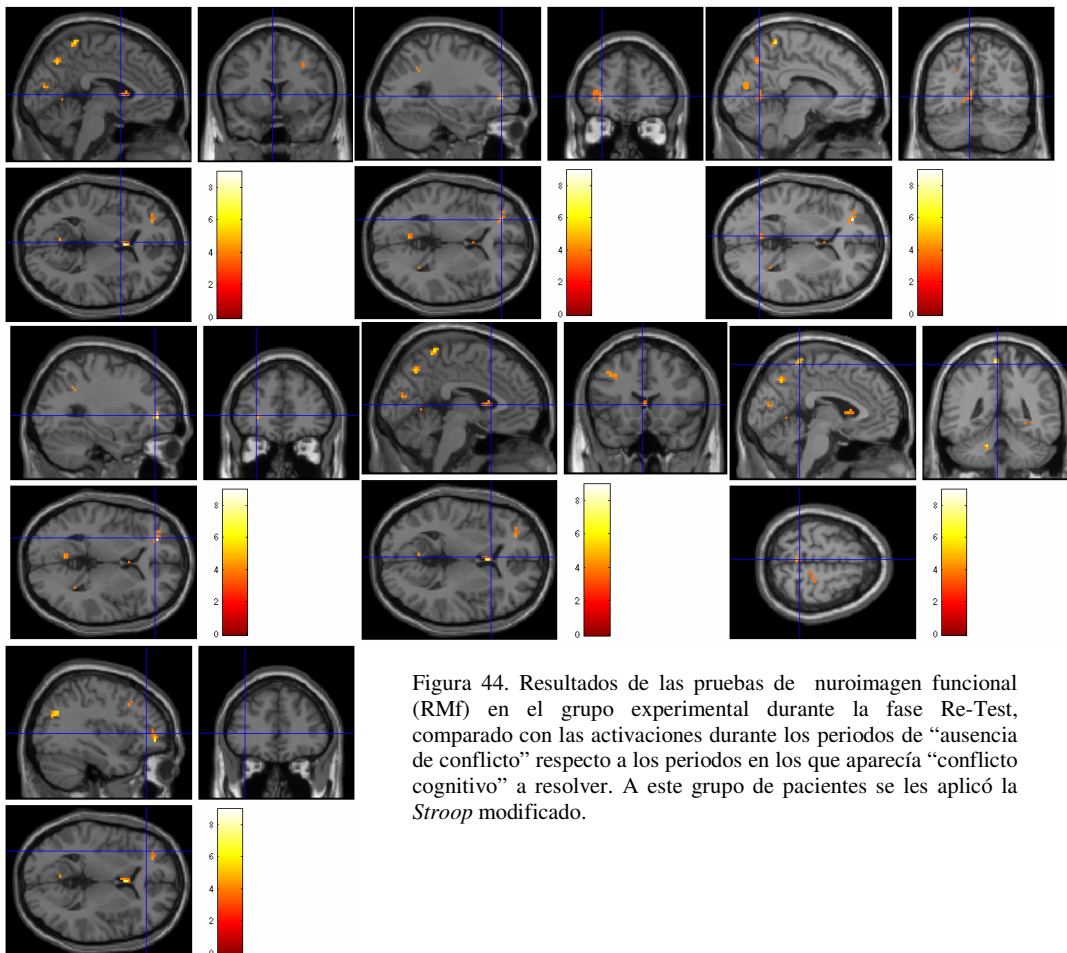


Figura 44. Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo experimental durante la fase Re-Test, comparado con las activaciones durante los periodos de “ausencia de conflicto” respecto a los periodos en los que aparecía “conflicto cognitivo” a resolver. A este grupo de pacientes se les aplicó la *Stroop* modificado.

- Circunvolución postcentral o somatosensorial (área 3, 1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo y derecho.
- Circunvolución inferior del lóbulo temporal (área 20 de Brodmann) del hemisferio izquierdo y circunvolución parahipocámpica (área 36 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho.

- Circunvolución lingual (área 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del hemisferio izquierdo y circunvolución cúnea (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución cingular anterior (áreas 24 y 33 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
- Culmen del lóbulo anterior del hemisferio cerebeloso derecho y amígdala del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso izquierdo.

Grupo Experimental (“conflicto cognitivo” vs. “ausencia de conflicto cognitivo”).
Ausencia de diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Grupo Experimental sin entrenamiento vs. Grupo Experimental con entrenamiento.

Las activaciones ($p < 0.05$) correspondientes a la resolución de la tarea *Stroop* modificado por parte de los pacientes que no siguieron el programa de entrenamiento cognitivo propuesto fueron mayores que las de los pacientes que sí lo siguieron (Figura 45) en relación a las siguientes áreas:

- Núcleo putamen del hemisferio derecho.
- Núcleo ventrolateral del tálamo del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho y circunvolución superior (áreas 8, 9 y 10 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo, así como la circunvolución media (área 46 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- Circunvoluciones postcentral o motora (área 3, 1 y 2 de Brodmann), precúnea (área 7 de Brodmann, en la cara interhemisférica) y angular (área 39 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución superior (área 22 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución lingual (área 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo y circunvolución cúnea (área 17, 18

y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo y derecho.

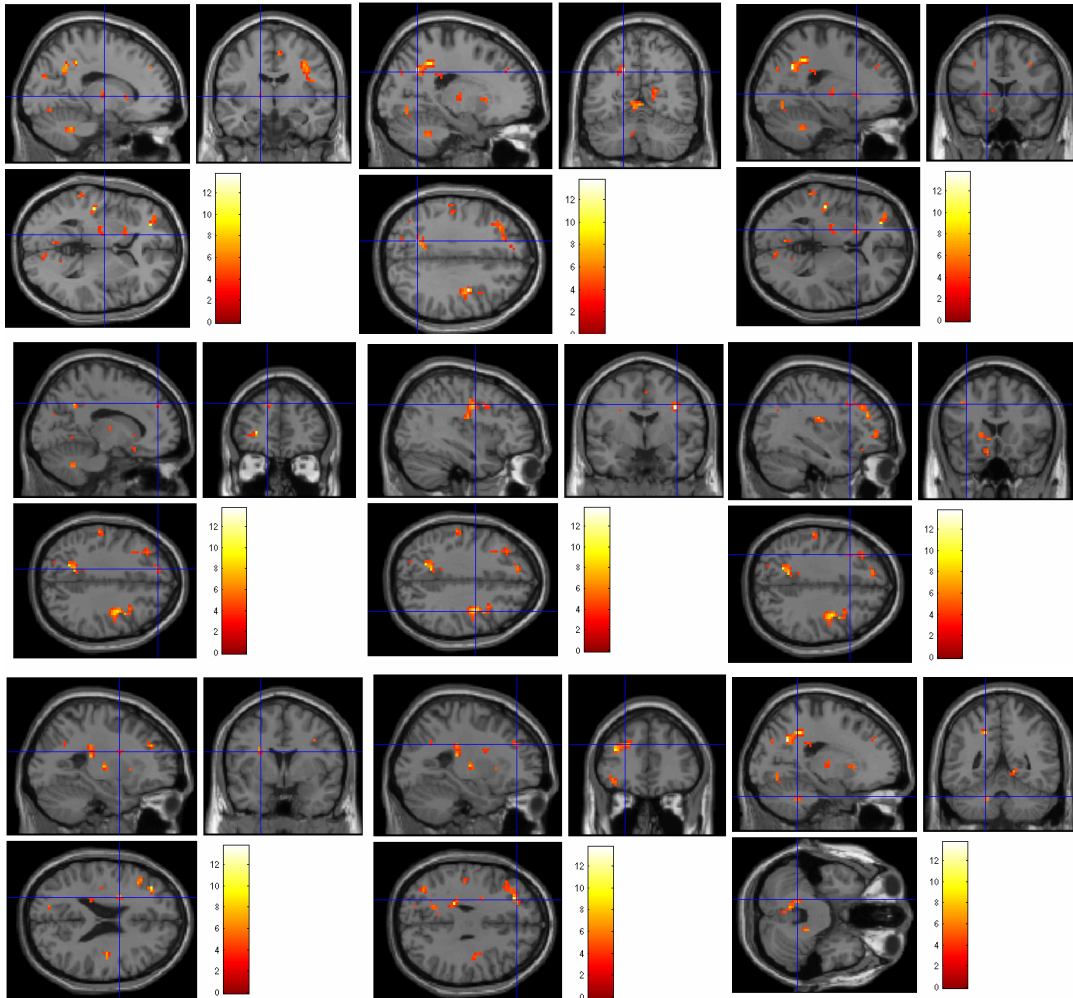


Figura 45. Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional del grupo experimental sin entrenamiento en contraste con las activaciones cerebrales del grupo experimental con entrenamiento cognitivo.

- Circunvolución cingular anterior (área 24 y 33 de Brodmann) hemisferio izquierdo y circunvolución cingular posterior (área 29 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho.

- Lóbulo de la ínsula (áreas 13 y 14 de Brodmann) del hemisferio izquierdo y derecho.

- Úvula y Amígdala del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso izquierdo y culmen del lóbulo anterior del hemisferio cerebeloso izquierdo y derecho.

Grupo Experimental con entrenamiento vs. Grupo experimental sin entrenamiento.

Las áreas cerebrales más activadas ($p < 0.05$) durante la ejecución del test *Stroop* modificado en los pacientes parkinsonianos que entrenaron en la tarea sudoku respecto a aquellos que no siguieron el programa de entrenamiento, fueron las circunvoluciones media (área 21 de Brodmann) y superior (área 22 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio derecho (Figura 46).

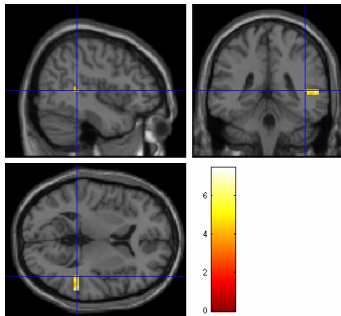


Figura 46: Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo de pacientes con EP durante la tarea *Stroop* modificado, tomando como referencia el grupo que siguió el programa de entrenamiento propuesto, en contraste con grupo de pacientes que no siguió el entrenamiento.

Grupo Control (“ausencia de conflicto cognitivo” vs “conflicto cognitivo”).

Al analizar y comparar las áreas cerebrales más activadas ($p < 0.05$) durante la realización del test *Stroop* modificado por parte del grupo de sujetos control, durante el periodo de “ausencia de conflicto cognitivo” en contraste con periodo de “conflicto cognitivo” se obtuvo como resultado la mayor activación de las siguientes áreas (Figura 47):

- Circunvoluciones frontal inferior (área 44-45 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- Circunvoluciones supramarginal o inferior (área 40 de Brodmann) y precúnea (área 7 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.

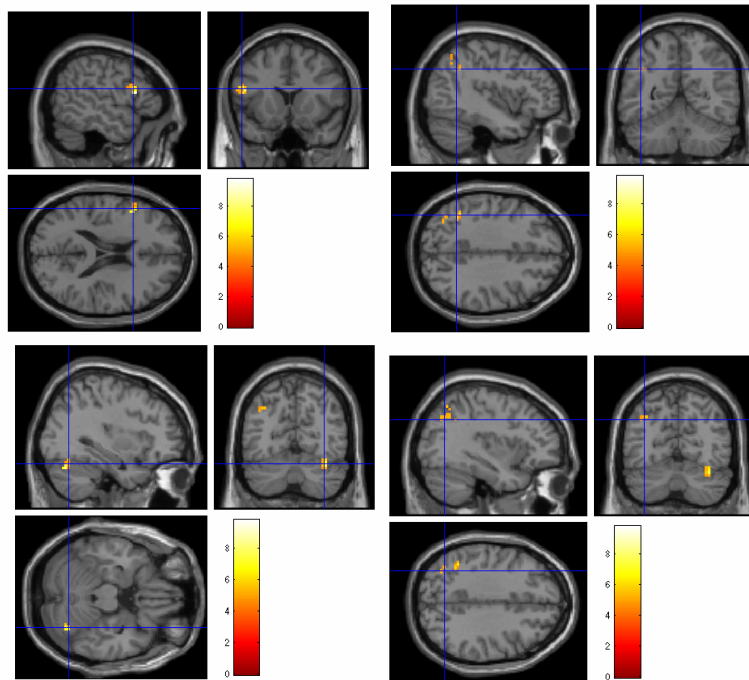


Figura 47. Resultados de las pruebas de neuroimagen, funcional (secuencia BOLD) en el grupo de sujetos control comparando la fase de “ausencia de conflicto cognitivo” frente a “conflicto cognitivo”.

Grupo Control (“conflicto cognitivo” vs “ausencia de conflicto cognitivo”).

Las áreas significativamente más activadas ($p < 0.05$) durante la resolución de la tarea *Stroop* modificado por parte de los sujetos control en los periodos de “conflicto cognitivo” frente a los de “ausencia de conflicto cognitivo” (Figura 48) resultaron ser:

- Circunvoluciones frontal media (área 46 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- Circunvoluciones precúnea del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann de la cara interhemisférica) del hemisferio izquierdo y del hemisferio derecho, junto a la circunvolución superior del lóbulo parietal (áreas 5 y 7 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- Circunvoluciones temporal superior (áreas 22 de Brodmann) del hemisferio izquierdo y circunvolución temporal inferior (área 20 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- Circunvoluciones cunea del lóbulo occipital (área 17, 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del hemisferio derecho.
- Circunvolución cingular media (área 23 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho e izquierdo.

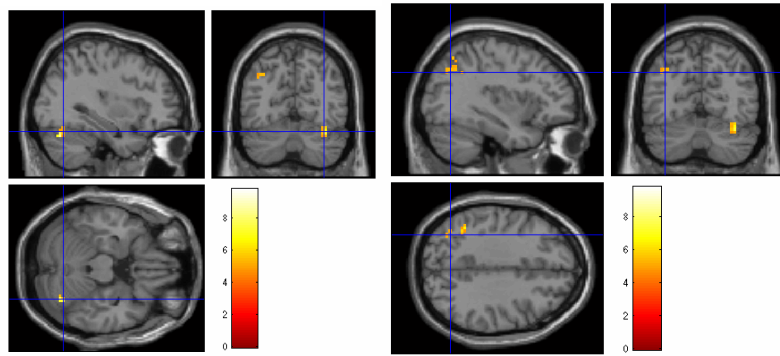


Figura 48. Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo control durante la tarea *Stroop* modificado, tomando como referencia las fases de “conflicto cognitivo

Grupo Experimental sin entrenamiento vs. Control.

Las áreas más activadas ($p < 0.05$) durante la resolución de la tarea *Stroop* modificado por parte de los pacientes que no siguieron el programa de entrenamiento cognitivo fueron mayores que las aparecidas en el grupo control en las siguientes áreas (Figura 49):

- Circunvolución inferior (área 44-45 de Brodmann), media (área 46 de Brodmann) y recta (área 11 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo y circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) y media (área 46 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- Circunvolución precúnea (área 7 de Brodmann, en la cara interhemisférica) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo y derecho.
- Circunvolución superior (área 22 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo y circunvolución media (área 21 de Brodmann), inferior (área 20 de Brodmann), circunvolución parahipocampal (área 36 de Brodmann) y gancho del hipocampo (área 28 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio derecho.
- Circunvolución cingular anterior (área 24 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo y derecho.
- Circunvolución cúnea (área 17, 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) y lingual (área 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.

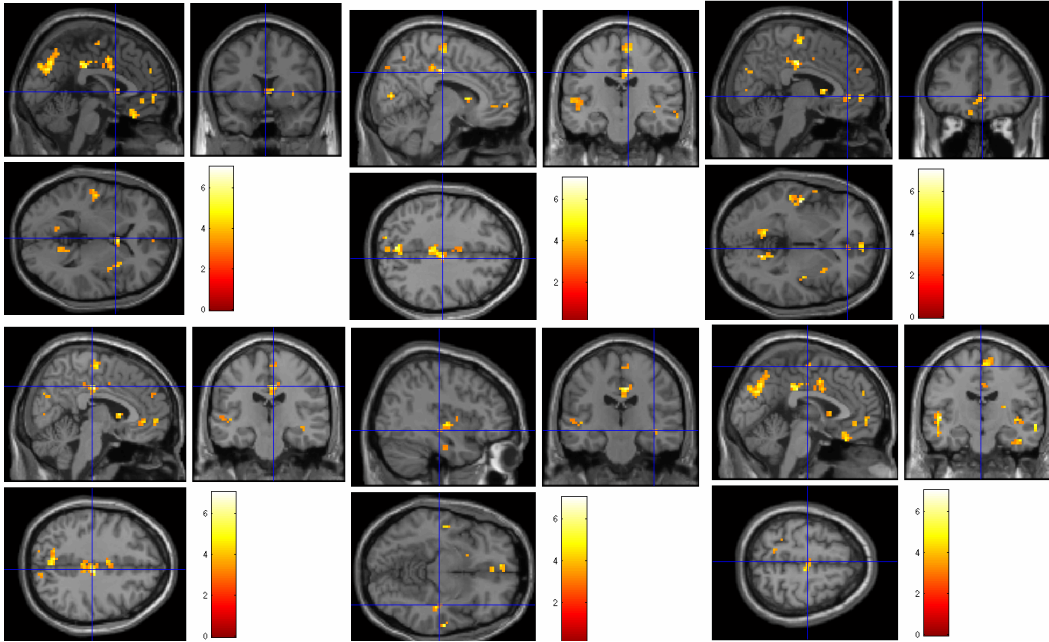


Figura 49. Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) durante la fase ReTest, en el grupo de pacientes que no habían seguido el programa de entrenamiento en contraste con grupo control. A todos estos sujetos se les aplicó la test *Stroop* modificado.

Grupo Control vs. Grupo Experimental sin entrenamiento.

Las activaciones ($p < 0.05$) correspondientes a la resolución de la tarea *Stroop* modificado por parte de los sujetos control fueron mayores que las activaciones de los pacientes que no siguieron el programa de entrenamiento cognitivo (Figura 50) en las siguientes áreas:

·Circunvolución inferior (áreas 44-45 de Brodmann) y superior (áreas 8, 9 y 10 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo y circunvolución media (área 46 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo y derecho.

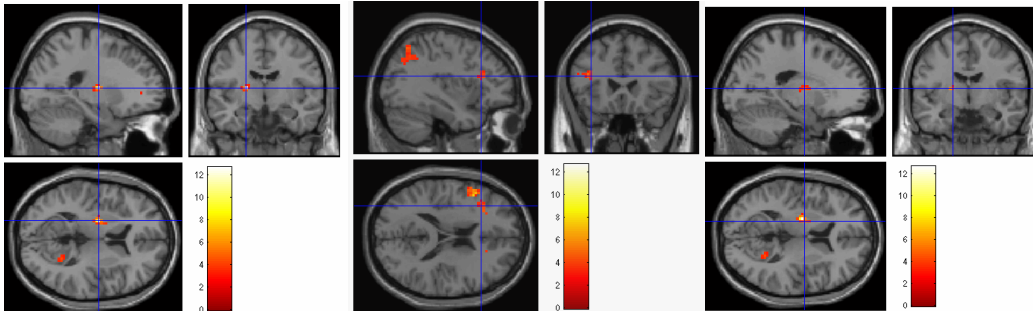


Figura 50. Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional del grupo control durante la realización de la tarea *Stroop* modificado, respecto la ejecución de los sujetos experimentales sin entrenamiento.

- Circunvolución supramarginal o inferior (área 40 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
- Tuber y Amígdala del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso derecho.
- Putamen del hemisferio derecho.

Grupo Experimental con entrenamiento vs. Grupo Control.

Al analizar y comparar las áreas cerebrales más activadas durante la realización del test *Stroop* modificado en el grupo de pacientes que siguieron el programa de entrenamiento cognitivo que las áreas activadas en el grupo control (Figura 51), se obtuvieron los siguientes resultados ($p < 0.05$):

- Putamen del hemisferio derecho.

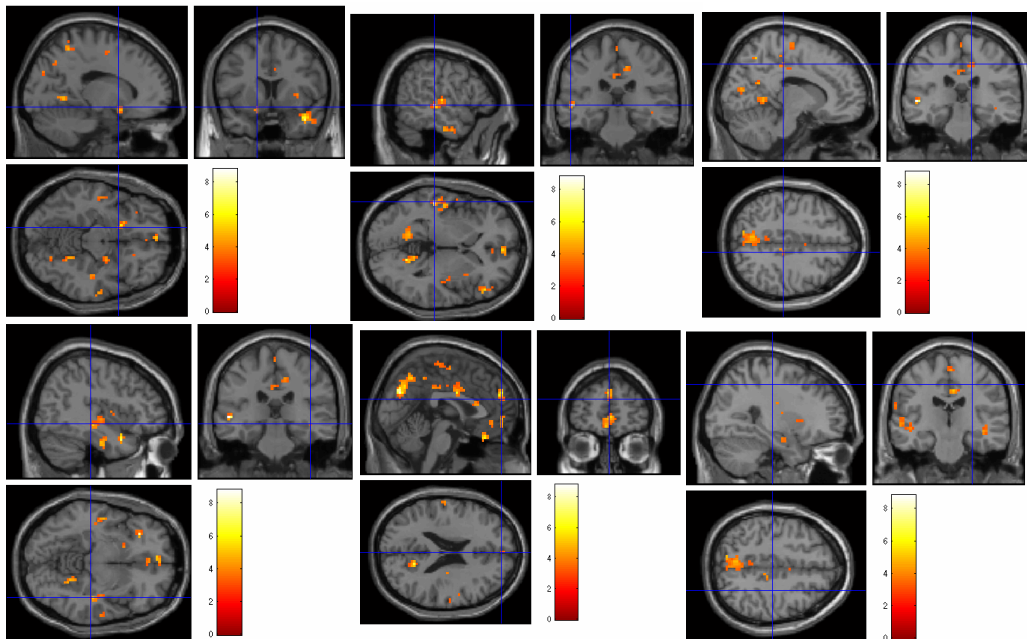


Figura 51. Esquema de los resultados que mostró el programa SPM5. Se trata de un esquema del cerebro humano con unos puntos de activación y unas coordenadas que debieron ser posteriormente transformadas según el atlas cerebral humano de Talairach. La imagen corresponde al análisis del grupo de pacientes con EP que siguieron un programa de entrenamiento cognitivo respecto a los sujetos control, mientras resolvían la tarea *Stroop* modificado de la fase ReTest.

- Caudado del hemisferio derecho.
- Circunvolución premotora (área 6 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo; circunvolución recta (área 11 de Brodmann), media (área 46 de Brodmann), precentral o motora (área 4 de Brodmann) y prefrontal (área 10-11 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho y circunvolución inferior

(área 44-45 de Brodmann) y orbital dorsolateral (área 9 de Brodmann) del lóbulo frontal de los hemisferios izquierdo y derecho.

·Circunvolución precunea (área 7 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.

·Circunvolución parahipocampal (área 36 de Brodmann), gancho del hipocampo (área 28 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio derecho y circunvolución inferior (área 20 de Brodmann), media (área 21 de Brodmann) y superior (área 22 de Brodmann) del lóbulo temporal de los hemisferios izquierdo y derecho,

Circunvolución cingular anterior (área 24 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho e izquierdo.

·Circunvolución cúnea (área 17, 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) y circunvolución lingual (área 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.

·Culmen del lóbulo anterior del hemisferio cerebeloso izquierdo y declive del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso derecho.

Grupo Control vs. Grupo Experimental con entrenamiento.

Durante la realización del test *Stroop* modificado, los sujetos del grupo control mostraron una activación mayor ($p < 0.05$) que los pacientes que siguieron el programa de entrenamiento cognitivo en las siguientes áreas (Figura 52):

·Núcleo dorsal lateral del tálamo del hemisferio izquierdo.

·Circunvolución inferior (área 44-45 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo y circunvolución media (área 46 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.

·Circunvolución superior (áreas 5 y 7 de Brodmann), precúnea (área 7 de Brodmann de la cara interhemisférica), angular (área 39 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo y circunvolución supramarginal o inferior (área 40 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.

·Circunvolución media del lóbulo temporal (área 21 de Brodmann) del hemisferio derecho, superior (área 22 de Brodmann) y parahipocampal (área 36 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.

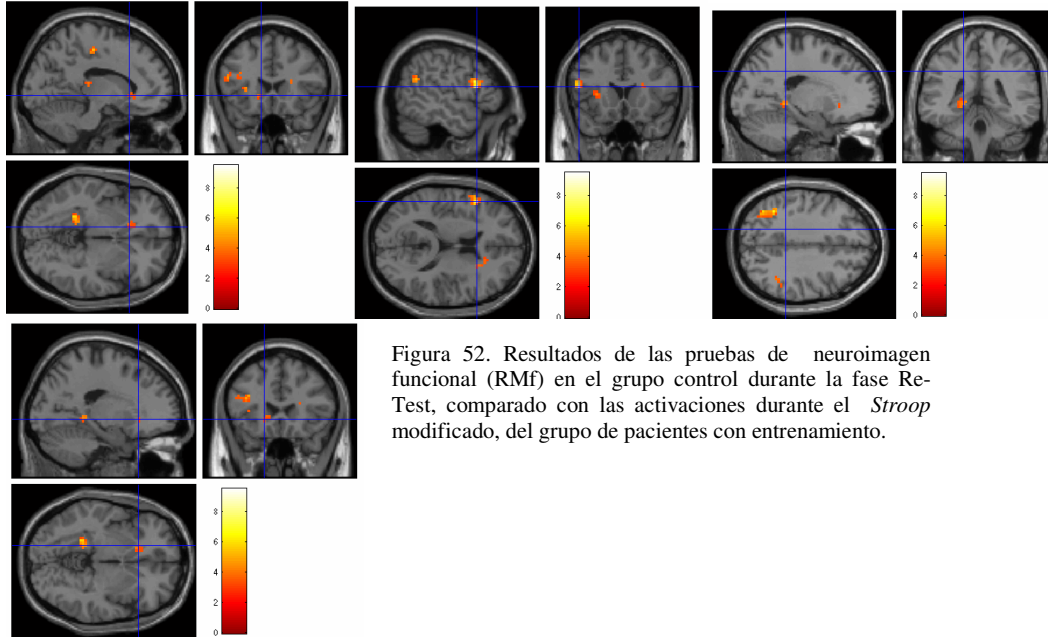


Figura 52. Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo control durante la fase Re-Test, comparado con las activaciones durante el *Stroop* modificado, del grupo de pacientes con entrenamiento.

·Circunvolución cingular anterior (áreas 24 y 33 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho.

·Lóbulo de la ínsula del hemisferio izquierdo (áreas 13 y 14 de Brodmann).

C) Análisis Test-Retest.

En la tarea *Stroop* modificado los resultados totales, comparando la ejecución del grupo de pacientes en la fase Test respecto a la fase ReTest, (aplicando la prueba *t* de *Student*), en función de los colores en los que las palabras-estímulo aparecían escritas, no existían diferencias estadísticamente significativas en contraste con el número de aciertos, errores ni ausencias de respuesta por colores (tabla 11). En cambio, sí aparecían tales diferencias en el tiempo de reacción de los pacientes en contraste con los controles (tabla 12).

		Aci Roj	Aci Azu	Aci Ver	Err Roj	Err Azu	Err Ver	Mis Roj	Mis Azu	Mis Ver
	Media	44,75	55,625	45	3,75	6,75	2,125	3,75	3,5	7,875
EP-Test	DT	12,244	17,967	18,353	3,918	8,310	2,997	7,025	7,091	14,43644
	P	0,558	0,485	0,412	0,254	0,173	0,942	0,92	0,867	0,454828
EP-ReTest	Media	48,125	61,125	51,25	1,75	2,25	2,25	4,125	4,125	3,5
	DT	10,176	11,993	9,602	2,659	1,581	3,732	7,642	7,642	6,676184

Tabla 11. Análisis estadísticos de las respuestas dadas por los pacientes en las fases Test y ReTest. **Aci**: Número de aciertos. **Err**: Número de errores. **Mis**: Número de ausencia de respuesta. **Roj**: escrito con tinta de color rojo. **Azu**: escrito con tinta de color azul. **Ver**: Escrito con tinta de color verde. **Media**: Valor medio obtenido por el grupo de los pacientes en las fases Test y ReTest. **DT**: Valor de la desviación típica del grupo de los pacientes y de los controles. **P**: Valor de p en la prueba *t* de *Student*. No existen diferencias estadísticamente significativas en relación a las respuestas dadas por los pacientes durante las fases Test y ReTest.

Grupos	Medidas	Test	ReTest
Pacientes	Media TR	1126,243	1049,549
	DT	519,52	406,99
Controles	Media TR	857,499	1087,015
	DT	325,005	415,085
Prueba <i>t</i>	P	0,000	0,000

Tabla 12: Análisis estadísticos de los tiempos de reacción de los pacientes y los controles en las fases Test y ReTest. **Media TR**: Valor medio del TR del grupo de los pacientes y del grupo de los controles. **DT**: Valor de la desviación típica del grupo de los pacientes y de los controles. **P**: Valor de p en la prueba *t* de *Student*. Las diferencias entre ambos grupos en sendas fases reputaron esta dísticamente significativos.

Tomando los datos globales (sin separa la respuestas en base a los colores de los estímulos), los análisis estadísticos indicarían que el grupo de pacientes con y sin entrenamiento cognitivo, en las diferentes fases del estudio, demostrarían la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en contraste con el grupo control. Dentro del grupo de pacientes sí existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de aciertos y al número de ausencias de respuesta entre los que siguieron el programa de entrenamiento cognitivo y los que no lo hicieron (tabla 13).

En los análisis en los que se separaron las respuestas en base al color del estímulo visual no aparecían diferencias significativas (tabla 14). Los datos indicarían que el nivel de eficacia de sujetos con EP con o sin entrenamiento no sería equivalente, ni por lo que se refiere a la capacidad para resolver la tarea *Stroop* (los estrenados tenían significativamente más aciertos y menos respuestas

en blanco), ni en el tiempo de reacción (significativamente mayor en pacientes en contraste con los controles).

			Acie	Err	Mis
Pacientes		Media	52,5	2,66	0,91
Con	TEST	DT	13,45	3,33	2,1
Entrena		P	0,191	0,808	0,97
Miento	RETEST	Media	58,41	1,41	0,16
		DT	6,68	1,78	0,38
Pacientes		Media	44,41	2,88	18,08
Sin	TEST	DT	18,83	7,14	21,17
Entrena		P	0,54	0,743	0,956
Miento	RETEST	Media	48,58	2,75	7,66
		DT	13,62	3,3	23,01
		P	0,039	0,235	0,01
		Media	59,53	0,33	0,066
Control	TEST	DT	6,77	0,48	0,258
		P	0,79	0,97	0,934
	RETEST	Media	58,95	0,952	0
		DT	6,15	1,716	0

Tabla 13: Análisis estadísticos de las respuestas dados por los pacientes y del grupo control en el test *Stroop* durante las fases Test y ReTest. **Aci**: Número de aciertos. **Err**: Número de errores. **Mis**: Número de ausencia de respuesta. **Media**: Valor medio obtenido por el grupo de los pacientes en las fases Test y ReTest. **DT**: Valor de la desviación típica del grupo de los pacientes y de los controles. **P**: Valor de p en la prueba *t* de Student. Existen diferencias significativas en la fase ReTest en relación a los aciertos y al número de ausencias de respuesta entre los pacientes que siguieron el programa de entrenamiento cognitivo y los que no lo siguieron. También aparecen diferencias en cuanto al tiempo de reacción entre los pacientes con y sin entrenamiento cognitivo.

		Aci Roj	Aci Azu	Aci Ver	Err Roj	Err Azu	Err Ver	Mis Ro	Mis Azu	Mis Ver
	Media	44,75	55,62	45	3,75	6,75	2,125	3,75	3,5	7,875
EP-Test	DT	12,24	17,967	18,35	3,918	8,31	2,997	7,025	7,091	14,43
	P	0,558	0,485	0,41	0,254	0,173	0,942	0,92	0,867	0,454
EP-ReTest	Media	48,125	61,125	51,25	1,75	2,25	2,25	4,125	4,125	3,5
	DT	10,17	11,99	9,602	2,659	1,581	3,732	7,642	7,64	6,67
Control	Media	53,6	68,6	56,4	0,4	0,2	0,4	0	0	0,2
Test	DT	0,547	0,547	0,894	0,547	0,447	0,547	0	0	0,447
	P	0,623	0,139	0,54	0,623	0,112	0,767			
Control	Media	53,28	66,85	56,71	0,714	1,857	0,285	0	0	0
ReTest	DT	1,496	2,672	0,755	1,496	2,34	0,755	0	0	0
Test (p)	Paci-Contr	0,08	0,08	0,122	0,05	0,061	0,152	0,174	0,205	0,176
ReTest (p)	Paci-Contr	0,197	0,225	0,152	0,364	0,714	0,185	0,17	0,17	0,18

Tabla 14: Análisis estadísticos de las respuestas dadas por los pacientes en la prueba *Stroop* modificado entre las fases Test y ReTest. Estos análisis tuvieron en cuenta las diferencias de los colores en los que se presentaban los diferentes estímulos visuales. **Aci**: Número de aciertos. **Err**: Número de errores. **Mis**: Número de ausencia de respuesta. **Roj**: escrito con tinta de color rojo. **Azu**: escrito con tinta de color azul. **Ver**: Escrito con tinta de color verde. **Media**: Valor medio obtenido por el grupo de los pacientes en las fases Test y ReTest. **DT**: Valor de la desviación típica del grupo de los pacientes y de los controles. **P**: Valor de p en la prueba *t* de Student. **Paci-Control**: Valor de p al comparar en la fase Test/ReTest a controles y a pacientes. No existen diferencias significativas en relación a las respuestas de los pacientes, hayan seguido éstos o no el programa de entrenamiento cognitivo, ni en contraste con los pacientes y controles.

Los datos estadísticos mostrarían que las diferencias entre los pacientes y los controles en cuanto a la realización de la tarea *Stroop* durante las fases Test y Retest del estudio sólo serían estadísticamente significativas en lo referente al tiempo de reacción.

Los resultados de la prueba de neuroimagen (RMf) al comparar la fase Test y ReTest se presentan a continuación (ver Anexo IX).

Grupo Experimental sin entrenamiento. Activación cerebral durante la fase Test vs la activación cerebral durante la fase ReTest.

Los pacientes sin entrenamiento cognitivo durante la resolución de la tarea *Stroop* modificado activaron más ($p < 0.05$) en la fase Test que en la fase ReTest las siguientes áreas (Figura 53):

- Tálamo del hemisferio derecho.
- Circunvolución media (área 46 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- Circunvoluciones media (área 21 de Brodmann) y superior (área 22 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio derecho.

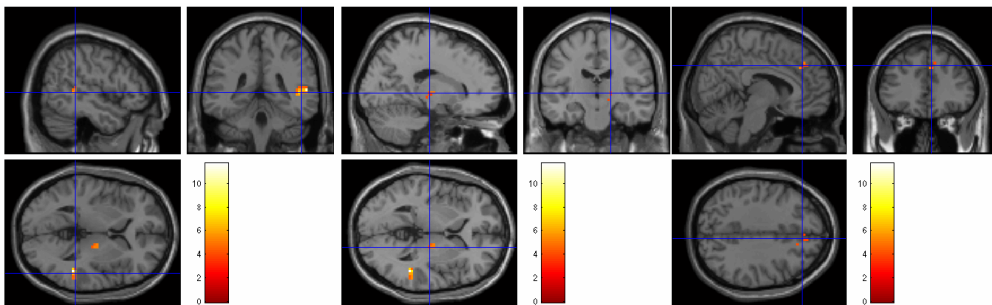
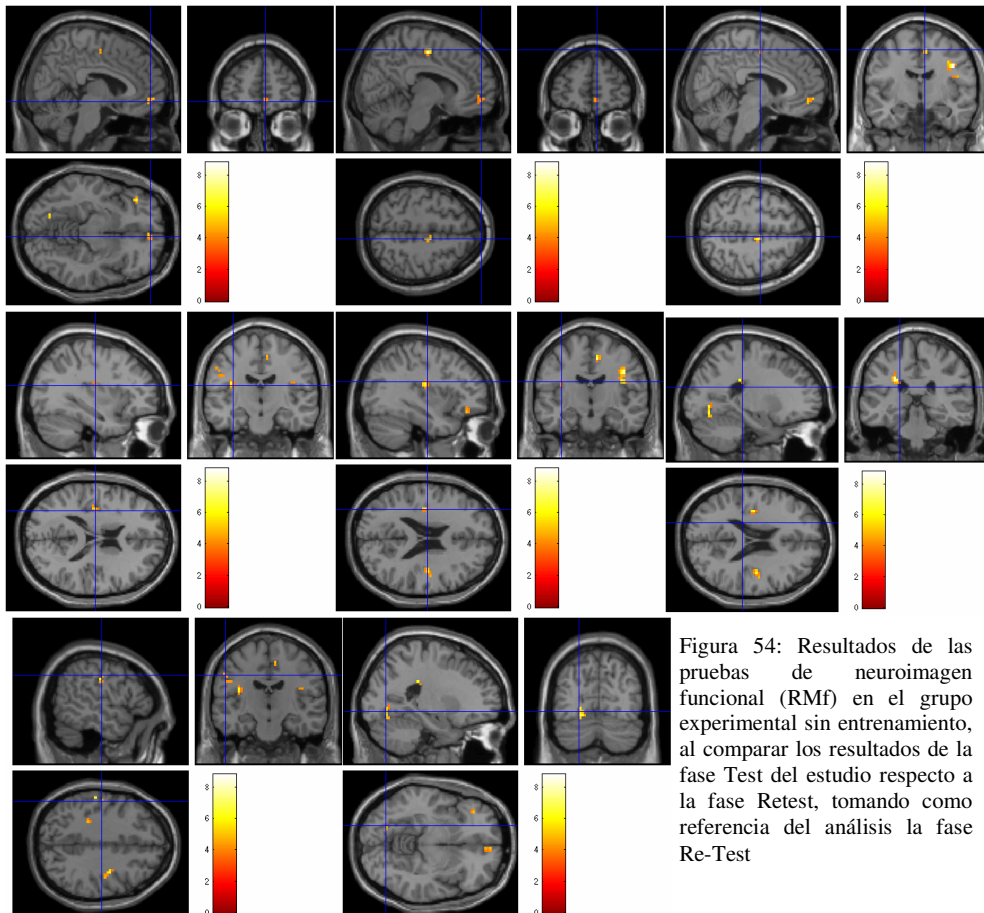


FIGURA 53: Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo experimental sin entrenamiento, al comparar los resultados de la fase Test del estudio respecto la fase Retest, tomando como referencia del análisis la fase Test.

Grupo Experimental sin entrenamiento. Activación cerebral durante la fase ReTest vs la activación cerebral durante la fase Test.

Los pacientes sin entrenamiento cognitivo durante la resolución de la tarea *Stroop* modificado activaban más ($p < 0.05$) en la fase ReTest respecto a la fase Test las siguientes áreas (Figura 54):

- Circunvoluciones precentral o motora (área 4 de Brodmann) y media (área 46 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- Circunvolución potcentral o somatosensorial (área 3, 1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución superior (área 22 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución lingual (área 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución cingular posterior (área 29 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
- Lóbulo de la ínsula (áreas 13 y 14 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
- Declive del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso izquierdo.



Grupo Experimental con entrenamiento. Activación cerebral durante la fase Test vs la activación cerebral durante la fase Retest.

Los pacientes con entrenamiento cognitivo durante la resolución de la tarea *Stroop* modificado presentaban más activadas ($p < 0.05$) en la fase Test respecto a la fase ReTest las siguientes áreas (Figura 55):

- Núcleo pulvinar del tálamo del hemisferio izquierdo.
- Áreas de activación difusa en los lóbulos temporal y parietal.

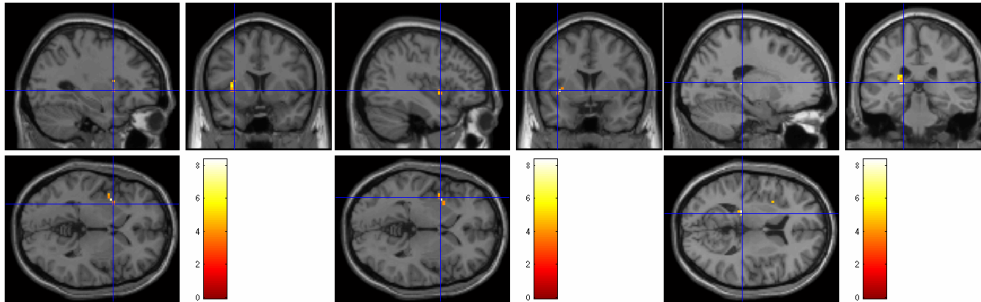


Figura 55: Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo experimental con entrenamiento, al comparar los resultados de la fase Test del estudio respecto la fase Retest, tomando como referencia del análisis la fase Test.

Grupo Experimental con entrenamiento. Activación cerebral durante la fase ReTest vs la activación cerebral durante la fase Test.

Los pacientes con entrenamiento durante la resolución de la tarea *Stroop* modificado presentaban más activadas ($p < 0.05$) en la fase ReTest respecto a la fase Test las siguientes áreas (Figura 56):

- Circunvoluciones media (área 46 de Brodmann) e inferior (área 44-45 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo y circunvolución media (área 46 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.

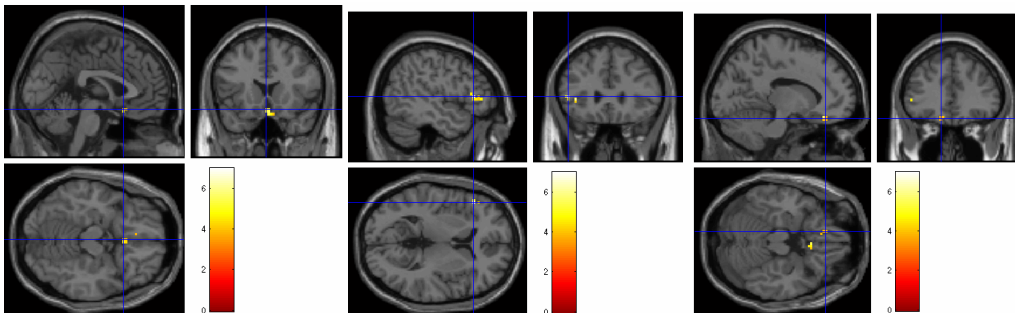


Figura 56: Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo experimental con entrenamiento, al comparar los resultados de la fase Test del estudio en contraste con la fase Retest, tomando como referencia del análisis la fase Re-Test.

Grupo Control. Activación cerebral durante la fase Test vs la activación cerebral durante la fase Retest.

Durante la realización del test *Stroop modificado* los sujetos control en la fase Test activaron significativamente más ($p < 0.05$) que durante la fase ReTest las siguientes áreas (Figura 57):

·Circunvoluciones frontales inferior (área 44-45 de Brodmann) y superior (áreas 8, 9 y 10 de Brodmann) del hemisferio derecho y circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.

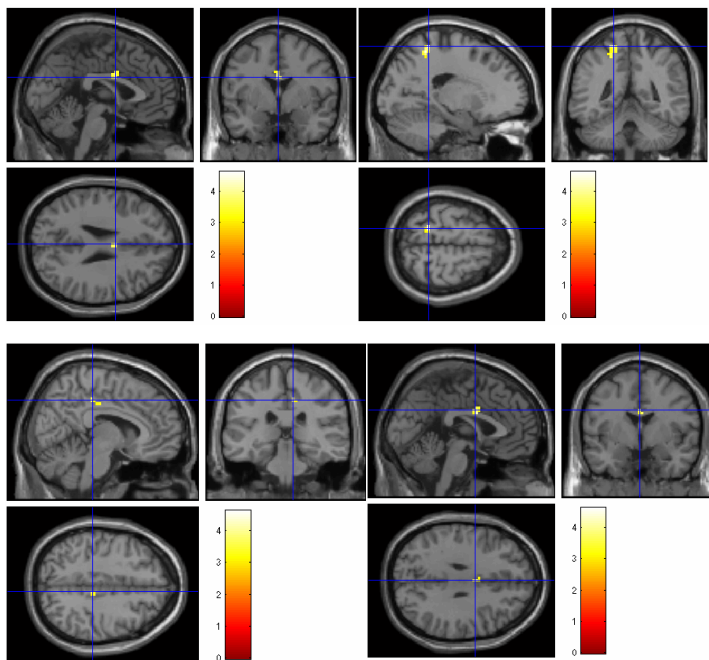


Figura 57. Imagen de RMf del grupo de sujetos sanos que representa la comparación entre la activación que se produce durante la fase Test en los sujetos control durante la resolución de conflicto cognitivo y las activaciones cerebrales durante la misma tarea pero en la fase ReTest. La base de la comparación sería la activación durante la fase Test.

·Circunvoluciones precúnea (área 7 de Brodmann, en la cara interhemisférica) y somatosensorial primaria (área 3, 1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo y circunvoluciones somatosensorial primaria (área 3,1 y 2 de Brodmann) e inferior (área 40 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.

·Circunvolución cingular posterior (área 29 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho e izquierdo.

Grupo Control. Activación cerebral durante la fase Retest vs la activación cerebral durante la fase Test.

Durante la realización del test *Stroop modificado* los sujetos control durante la fase ReTest activaron significativamente más ($p < 0.05$) que durante la fase Test las circunvoluciones inferior o supramarginal (área 40 de Brodmann) y angular (área 39 de Brodmann) del lóbulo parietal izquierdo (Figura 58):

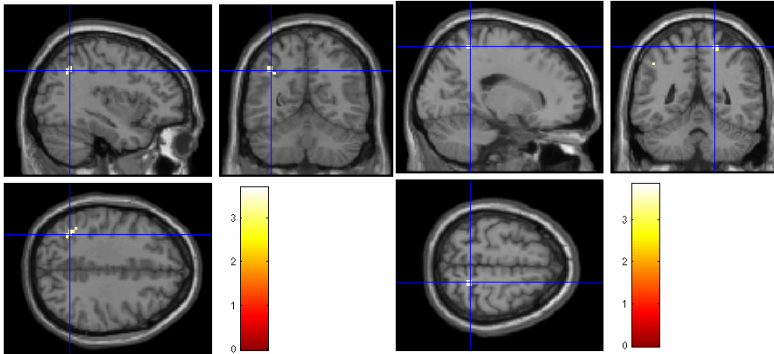


Figura 58: Resultados de las pruebas de neuroimagen funcional (RMf) en el grupo control al comparar los resultados de la fase ReTest del estudio en contraste con la fase Test.

Grupo Experimental sin entrenamiento vs. Grupo Experimental con entrenamiento. Activación cerebral durante la fase Test.

Los pacientes sin entrenamiento comparados con los pacientes con entrenamiento durante la resolución de la tarea *Stroop modificado* en la fase Test, activaron significativamente más ($p < 0.05$) las siguientes áreas (Figura 59):

- Putamen del hemisferio derecho.
- Núcleo ventrolateral del tálamo del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución media (área 46 de Brodmann) y superior (áreas 8, 9 y 10 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo y circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) y media (área 46 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- Circunvolución precúnea (área 7 de Brodmann de la cara interhemisférica), somatosensorial o postcentral (áreas 3, 1 y 2 de Brodmann) y angular (área 39 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.

- Circunvolución lingual (área 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo del hemisferio izquierdo y circunvolución cúnea (área 17, 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo y derecho.
- Circunvolución superior (área 22 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.
- Circunvolución cingular área anterior (área 24 y 33 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo y circunvolución cingular posterior (área 29 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho.

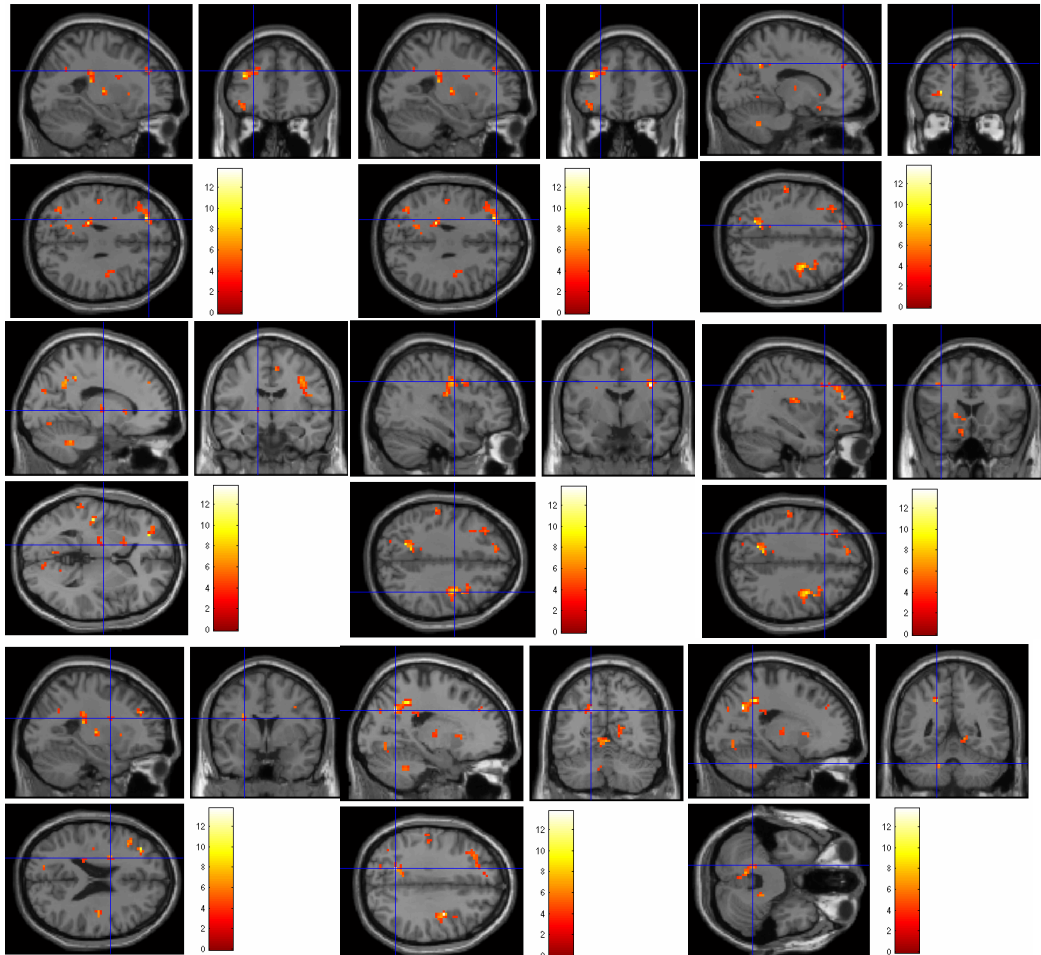


Figura 59. Esquema de las activaciones cerebrales aparecidas al comparar la actividad del grupo sin entrenamiento cognitivo respecto al que sí siguió el programa, tomando los primeros como base del análisis.

- Lóbulo de la ínsula (áreas 13 y 14 de Brodmann) del del hemisferio izquierdo.

·Úvula del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso izquierdo y culmen del lóbulo anterior del hemisferio cerebeloso izquierdo y derecho.

Grupo Experimental con entrenamiento vs. Grupo Experimental sin entrenamiento.

Durante la resolución de la tarea *Stroop* modificado, los pacientes con entrenamiento activaron msignificativamente más ($p < 0.05$) que los pacientes sin entrenamiento las siguientes áreas (figura 60):

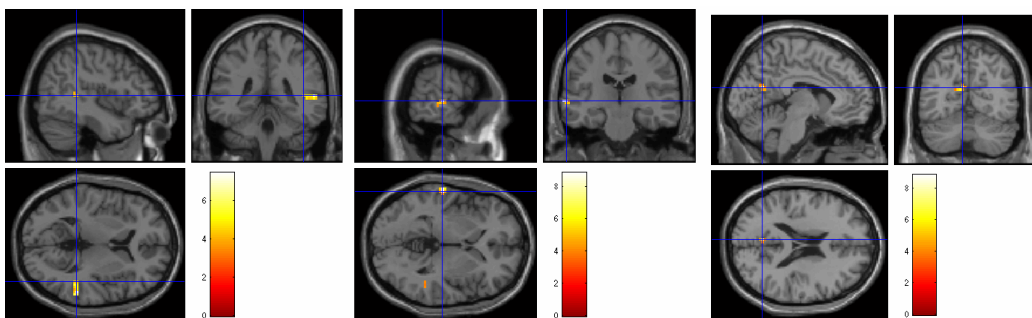


Figura 60: Esquema de las activaciones cerebrales aparecidas al comparar la actividad del grupo con entrenamiento cognitivo en contraste con el grupo con entrenamiento, tomando los primeros como base del análisis.

·Circunvolución media (área 21 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio derecho.

·Circunvolución superior (área 22 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio derecho (Figura 60).

V. DISCUSIÓN.

5.1. Discusión del Método.

5.1.1. Discusión del Paradigma.

a) Técnica de neuroimagen funcional: Resonancia Magnética funcional.

La neuroimagen funcional se basa en la comparación de periodos en los que se llevan a cabo tareas cognitivas o conductualmente diferentes, para que puedan ser posteriormente contrastadas. Cuanto más sencillos sean el estímulo y la tarea que se plantean al sujeto experimental, más seguros serán el análisis y las conclusiones posteriores. Peterson denomina este método como “Metodología de sustracción en estudios de imagen funcional” y lo define como “el intento de aislar los componentes de un proceso cognitivo complejo que se activan de forma diferente en dos o más tareas”, concluyendo que “la validez de este proceso depende de la fiabilidad de que las demandas cognitivas de cada tarea se diferencien, efectivamente, en un único aspecto” (Peterson *et al.*, 1999). El esquema presentado en la Figura 19 (página 54) explica cómo en el contexto del presente trabajo el contraste entre la actividad durante el periodo denominado “conflicto cognitivo”) y el periodo de “ausencia de conflicto cognitivo”, sería propiamente la actividad asociada, exclusivamente, a la resolución del conflicto cognitivo.

Entre las diferentes técnicas de neuroimagen, la secuencia BOLD de la RMf combinada con el paradigma *Stroop* ofrece una serie de ventajas (Menz *et al.*, 2006):

- Poseer validez y estabilidad temporal;
- Carecer de una varianza estadísticamente significativa en los datos funcionales referentes a los cambios producidos a lo largo del tiempo de la prueba.

- Carecer de cambios dentro de un mismo periodo (en el presente estudio, se referiría a las diferencias entre los 9 periodos de “ausencia de conflicto cognitivo”, por ejemplo).
- Existencia de diferencias significativas en el valor medio y las amplitudes máximas de la señal de resonancia entre los diferentes periodos (en el presente estudio, se referiría a los 9 periodos de “ausencia de conflicto cognitivo”, frente a los 9 periodos de “conflicto cognitivo”, por ejemplo).
- Estabilidad de la respuesta intra-intersujetos.

Todos estos aspectos contribuyen a la idoneidad de la secuencia de contraste endógeno BOLD para experimentos en los que se requiere participación por parte del paciente en comparación con las secuencias de perfusión con contrastes paramagnéticos **exógenos** como el gadolinio (Salgado-Pineda *et al.*, 2002).

b) Stroop.

El test *Stroop* ha sido ampliamente utilizado para investigar los fenómenos de interferencia cognitiva (Pardo *et al.*, 1990; Cohen *et al.*, 1997; Banich *et al.*, 2001; Milham, *et al.*, 2002; Barch *et al.*, 2004; Langenecker *et al.*, 2004; van Veen and Carter, 2005; Zysset *et al.*, 2007), aunque clásicamente se ha considerado un test de atención que implica principalmente a la corteza cingular anterior y a la corteza dorsolateral prefrontal. Sin embargo, uno de los inconvenientes de esta prueba consiste en que el efecto de “facilitación” (lo que en este trabajo se ha intentado evocar durante el periodo de “ausencia de conflicto cognitivo”) no es tan fiable como el efecto de “interferencia” (que se ha intentado promover durante el periodo de “conflicto cognitivo”), de acuerdo con lo expuesto por MacLeod (McLeod, 1991). En el presente trabajo,

1) se ha utilizado la principal ventaja del test *Stroop*: el hecho de que los estímulos fuesen exactamente iguales en los dos periodos (conflicto y ausencia de

conflicto) tanto en lo referente a características físicas (tamaño, tipo de letra y saturación del color), léxicas como semánticas (tanto los nombres de colores como los nombres de animales constituyen elementos básicos de nuestro lenguaje);

2) se ha evitado el inconveniente de este paradigma usando la versión modificada de Shroeder (Shroeder *et al.*, 2002) versionado por Scholes (Scholes *et al.*, 2006): el motivo es que el “efecto facilitador” de los estímulos que componen la fase de “ausencia de conflicto” tiene su origen en la acción involuntaria de leer el estímulo (dado que no es posible evitar prestar atención al contenido semántico del estímulo). Esta acción, leer, no facilita la respuesta, ya que se trata del nombre de un animal y el sujeto debe responder al color de la tinta. El conflicto cognitivo que aparece al ver el nombre del color escrito en tinta de otro color sería “puramente conflicto”, obteniendo esa “diferencia” entre los dos periodos de contraste de la que hablaba MacLeod (MacLeod, 1991).

I. Fase Piloto.

Durante la fase Piloto se aplicaron unas variaciones del paradigma *Stroop* que se basaban en la alternancia de periodos de activación del conflicto cognitivo, frente a periodos en los que no se suscitaba tal actividad de conflicto (periodo que llamamos “ausencia de conflicto”). Los esquemas de cada uno de los paradigmas (Tabla 15₁, 15₂, 15₃ y 15₄) indicarían las posibles atribuciones de la actividad cerebral encontrada tras los análisis de neuroimagen. Con los paradigmas propuestos durante la fase Piloto Tipo I y fase Piloto Tipo II, sería difícil identificar a qué tipo de tarea o análisis cognitivo sería adecuado atribuir las activaciones cerebrales encontradas. El motivo sería que las activaciones cerebrales que aparecen tras el análisis de los periodos de “activación del conflicto” podría ser atribuida a diversos tipos de análisis (lectura, atención, análisis semántico...). Lo que hace que los resultados parezcan confusos en algunas de las imágenes presentadas. Sin embargo, el valor de estos datos de la

fase piloto radican en el hecho de que se trata de un paradigma que se ha ido perfeccionando a lo largo de todo el proceso de investigación hasta llegar a un paradigma realmente válido. Además, de la fase Piloto se han obtenido interesantes resultados respecto a la percepción de los colores que se discutirán más adelante.

Fases	Estímulos	Color	Atención	Semántica	Conflicto	Lectura	Motor	Memoria
Conflicto	Azul	+	+	+	+	+	+	+
No Conflicto	••••	+	+	--	--	--	+	+

Tabla 15₁. *Stroop* clásico tipo I. Las activaciones podrían ser atribuibles al análisis semántico, a la resolución del conflicto o a la lectura del estímulo.

Fases	Estímulos	Color	Atención	Semántica	Conflicto	Lectura	Motor	Memoria
Activación	Azul	+	+	+	+	+	+	+
No Conflicto	-	-	+	-	-	-	-	¿?

Tabla 15₂. *Stroop* clásico tipo II. Las activaciones podrían ser atribuibles al análisis del color o al análisis semántico, a la resolución del conflicto, a la lectura del estímulo o al movimiento asociado a la respuesta.

Fases	Estímulos	Color	Atención	Semántica	Conflicto	Lectura	Motor	Memoria	Límbico
Activación	Madre	+	+	+	+	+	+	+	+
No Conflicto	-	-	+	-	-	-	-	-	-

Tabla 15₃. *Stroop* emocional tipo I. Las activaciones podrían ser atribuibles al análisis semántico, a la resolución del conflicto, a la lectura del estímulo o a la implicación emocional del mismo.

Fases	Estímulos	Color	Atención	Semántica	Conflicto	Lectura	Motor	Memoria	Límbico
Activación	Madre	+	+	+	+	+	+	+	+
No Conflicto	••••	+	+	-	-	-	+	+	-

Tabla 15₄. *Stroop* emocional tipo II. Las activaciones podrían ser atribuibles al análisis del color, al análisis semántico, a la resolución del conflicto, a la lectura del estímulo o a la implicación emocional del mismo o al movimiento asociado a la respuesta.

Al comparar las activaciones que tienen lugar durante los periodos de “conflicto” con las que encontramos en los periodos de “ausencia de conflicto”, aparecerían una serie de áreas activadas que se podrían llamar “diferenciales”.

A la luz del paradigma aplicado, correspondería inferir a qué origen responden tales activaciones. Es decir, la diferencia entre las acciones cognitivas que se suscitaban en un periodo en comparación con el otro, será la acción a la que deba atribuir la actividad cerebral “diferencial”.

Durante la fase Piloto, la comparación de las activaciones y los estímulos presentados durante los periodos de “conflicto cognitivo” vs. “ausencia de conflicto” no permitieron individualizar las estructuras cerebrales implicadas en el análisis del conflicto cognitivo, puesto que existían otras acciones cognitivas durante el periodo de “activación del conflicto” que no aparecían en “ausencia del conflicto”. De esta forma, las áreas cerebrales activadas podrían deberse al conflicto cognitivo o a otro de los mecanismos cognitivos puestos en marcha. Sin embargo, los resultados obtenidos sí permitieron un primer acercamiento a la identificación de los mecanismos que en la patología parkinsoniana (en comparación con los mecanismos activados en ausencia de patología) se ponen de manifiesto en la resolución del conflicto cognitivo entre los dos grupos de investigación, sin diferencias significativas intragrupo.

Considerando que durante la fase Piloto los resultados indicaban que no había diferencias significativas en cuanto a los aciertos, ni a las ausencias de respuesta entre pacientes y controles, y siendo las diferencias entre ambos grupos estadísticamente significativas únicamente entre el número de errores cometidos y el tiempo de reacción, con patrones de activación cerebral diferentes, se podría pronosticar que para un nivel de eficacia equivalente, los circuitos cerebrales implicados serían diferentes.

II. Fase Experimental.

Durante la fase experimental, a la vista de los resultados de la fase piloto, el paradigma aplicado se modificó con la idea de individualizar correctamente el

circuito cerebral implicado en la resolución del conflicto cognitivo. Los mecanismos funcionales puestos en marcha para resolver la tarea experimental incluían el análisis de cada uno de los estímulos en base a diferentes aspectos del mismo: lectura del estímulo, codificación del color, análisis semántico, atención, recuperación mnésica de las directrices de respuesta dadas, ejecución motora del movimiento de los dedos para ejecutar la respuesta (presionar el botón del teclado que correspondiese), puesta en marcha de los mecanismos de atención necesarios para concentrar los recursos correspondientes en los aspectos del estímulo que se exigen para responder a la tarea y, por último, mecanismos de resolución del conflicto (ver Figura 19). Dicho análisis del conflicto surge de la premisa de responder a un aspecto de estímulo (el color en el que viene impreso) y no a la característica instintiva (o aprendida precedentemente en nuestro bagaje cultural), el carácter semántico del estímulo (Stroop, 1935). Los estímulos que componen el paradigma experimental de las fases Test y ReTest permitirían individualizar el circuito, o circuitos, que resolverían este conflicto, a través de la comparación de los que se ha llamado “conflicto cognitivo” y “ausencia de conflicto cognitivo”.

Las características concretas del paradigma *Stroop* utilizado concuerdan con las de otros estudios en cuanto a la alternancia de los periodos de estimulación (Woodward *et al.*, 2006), al número de estímulos (Jahanshahi *et al.*, 2000; Egner & Hirsch, 2004) y los colores seleccionados (Fuentes *et al.*, 2003), en lugar de los 4 utilizados inicialmente por Stroop (Stroop, 1935).

c) Sistema de visualización del estímulo.

El doble espejo que se colocó sobre la bobina de la resonancia para conseguir que los pacientes pudiesen ver los estímulos que se proyectaban en la pared, pertenecía al sistema del aparato de resonancia SIEMENS y su función es, precisamente, la de que el sujeto pueda ver lo que sucede en el exterior de la sala. De este modo, se pretende disminuir en lo posible los niveles de ansiedad y evitar

los movimientos involuntarios durante la prueba. Este sistema resultó ideal para poder exponer los estímulos a los sujetos sin desarrollar alteraciones ni de la caracterización ni de la calidad de las imágenes.

d) El sistema de respuesta.

El sistema de respuesta LUMINA-PAD constituye un método idóneo para este tipo de pruebas (Woodward *et al.*, 2005; van Veen & Carter, 2005). La posibilidad de conseguir una respuesta fiable sin necesidad de que el paciente la articule oralmente supone garantizar la ausencia de alteraciones por movimiento durante la adquisición de los datos (Wüstenberg *et al.*, 2005). La RM es altamente sensible a los movimientos y éstos deben ser minimizados en todo lo posible (Brown & Eyler, 2006); más aún en la mayoría de los casos de EP, en los que sería la propia sintomatología parkinsoniana la que fuese incompatible con este tipo de técnicas puesto que, ya sea por temblor o por rigidez, la culminación de los test resulta muy complicada. Además, el resto de la sintomatología típica aumentan el riesgo de que el paciente se mueva cuando no debe hacerlo (disquinesias) y no pueda hacerlo cuando deba (regidiez). Prueba de ello sería el escaso número de estudios, en relación a los que se han llevado a cabo en otro tipo de pacientes con patologías neurodegenerativas. La dificultad para hacer que se lleve a cabo una tarea de cierta complejidad cognitiva dentro de aparato de RM, unido a la exigencia de que los sujetos no puedan llevar ningún componente metálico (desde prótesis, clips vasculares,... hasta simples gafas de lectura), reduce drásticamente las posibilidades de participación. A ello hay que sumar que las incompatibilidades de casi todos los materiales de proyección y recogida de respuesta de uso común, con la técnica de RM encarece y dificulta este tipo de estudios (Arantes *et al.*, 2006).

5.1.2. Discusión del *Software SPM*.

Existe un gran número de trabajos de investigación en los que las pruebas de neuroimagen se analizan con el *software SPM* en sus diferentes versiones: SPM 99, SPM2, SPM5,... (Marié *et al.*, 2007; Tang *et al.*, 2006; Egner & Hirsch, 2005; Harrison *et al.*, 2005; Langenecker *et al.*, 2004; Salgado-Pineda *et al.*, 2002). El SPM identifica cada uno de los puntos de activación cerebral utilizando las coordenadas del atlas de Talairach (Talairach & Tournoux, 1988), que constituye un método de interpretación de los datos de uso habitual en este ámbito (Peterson *et al.*, 1999; Nowinski *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2007) o en combinación con el paradigma *Stroop* y la RMf (Peinemann *et al.*, 2005, Keaton *et al.*, 2006), con técnicas de SPECT (Audenaert *et al.*, 2001), de PET (Remy *et al.*, 2005; Calautti *et al.*, 2003) e, incluso, neuronavegadores (Liu *et al.*, 2006). Pero, sin embargo, no existen trabajos en los que se evalúe la respuesta cerebral funcional *in vivo* durante la resolución de un conflicto cognitivo en pacientes parkinsonianos, sometiéndolos a algunos de ellos, posteriormente, a un periodo de entrenamiento y comparando los resultados pre y post-tratamiento en ambos grupos y en un grupo control.

La utilización del programa SPM ha resultado tener más potencia estadística en estudios con PET y SPECT en comparación con otros métodos de análisis de las regiones funcionalmente activas como la técnica ROI (Brooks *et al.*, 2003).

Uno de los problemas que surge con el *software SPM* en su combinación con el *software Talairach Daemon Client* (el *software* que transforma las coordenadas dadas por el SPM en estructuras anatómicas concretas en el espacio cerebral) sería que, en ocasiones, los datos de las coordenadas no se corresponden perfectamente a la imagen del cerebro *standard* que presenta el programa, debiendo tomar entonces los datos numéricos (las coordenadas) como los resultados a tener en cuenta (Anexos VI, VII, VIII, IX). Esta cuestión fue resuelta en el presente trabajo al analizar de manera exhaustiva cada una de las áreas

sometiéndolas al criterio de otros atlas que corroborasen la idoneidad de las áreas definidas (ver Anexo X).

5.1.3. Discusión del grupo experimental.

Todos los pacientes con EP que participaron en este trabajo lo hicieron en estado ON (con un tratamiento a base de L-DOPA) necesario y diferente en cada paciente, respondiendo a una exigencia de abordaje “ecológico” del experimento y a la evidente implicación de problemas éticos (Marié et al., 2007). Se trata de un acercamiento a la experiencia ejecutiva real del paciente en su experiencia diaria. Además, la retirada de medicación puede llevar a situaciones de estrés físico y psicológico que predispongan al paciente a una falta de cooperación, así como a efectos cognitivos secundarios (Fern-Pollak *et al.*, 2004; Marié *et al.*, 2007). Unido a todo lo anterior, está presente el hecho de que, una vez suprimida la medicación antiparkinsoniana (L-DOPA), ésta sigue ejerciendo acción en el cerebro –respuesta de larga duración- (Brooks *et al.*, 2004). Dichas circunstancias hacen preferible la realización de los estudios en estado ON a fin de unificar los parámetros experimentales.

La selección de los sujetos experimentales se realizó desde las asociaciones de pacientes solicitando voluntarios para participar en una investigación. Este método aseguraría que el nivel de deterioro cognitivo y motor del grupo total de enfermos sería, inicialmente, similar. Además, siendo todos ellos voluntarios, se podría asumir que comparten unas características de personalidad similares y, que tanto, sus niveles de motivación y adaptación a la enfermedad serían equivalentes (Macht et al., 2005). Aquellos estudios en los que los pacientes pertenecen al ámbito hospitalario, no garantizarían esta homogeneidad de la muestra. Este es un punto a tener en cuenta al discutir sobre la EP puesto que la apatía constituye un síntoma importante dentro del cuadro de alteraciones psicológicas de estos pacientes (Schrag, 2004).

En principio, un grupo experimental de 8 pacientes puede parecer reducido, especialmente, si lo comparamos con el valor de “n” en estudios clínicos realizados en el ámbito hospitalario o con trabajos en animales. Sin embargo, conviene tener en cuenta que, en muchas ocasiones, el número total de sujetos que componen el grupo experimental en estudios de neuroimagen (PET, SPECT) aplicando la tarea *Stroop* no suelen superar este número (Doder *et al.*, 1999; George *et al.*, 1993; Monchi *et al.*, 2006; Owen *et al.*, 1998; Banich *et al.*, 2000). De hecho, existen diversas publicaciones en pacientes con EP utilizando RMf que no superan los 8 sujetos experimentales (Sack *et al.*, 2006; Marié *et al.*, 2007; Monchi *et al.*, 2007, Lewis *et al.*, 2007), así como diferentes trabajos con RMf y *Stroop* que se desarrollaron bajo estas mismas circunstancias (Whalen *et al.*, 1998, Harrison *et al.*, 2005 ; Brown *et al.*, 1999; Bench *et al.*, 1993 ; van Veen *et al.*, 2004 ; van Veen & Carter, 2005 ; Langenecker *et al.*, 2004, Roelofs *et al.*, 2006).

5.1.4. Discusión del programa de entrenamiento cognitivo: *Sudoku*.

Actualmente, existen muy pocos trabajos que hayan incluido el *sudoku* como prueba con entidad evaluativa (Lewis, 2006) pero sí como una tarea que responde a algoritmos matemáticos y, por tanto, basada en reglas lógicas (Elser *et al.*, 2006). De hecho, su origen se remonta a los trabajos de Leonhard Euler (1707-1783), matemático suizo, quien no habría creado el juego en sí, sino que abre las pautas para el cálculo de probabilidades (Delahaye, 2006).

No existen programas estandarizados de entrenamiento cognitivo específico para pacientes con EP si bien se han aplicado distintos programas de rehabilitación cognitiva general obteniendo resultados positivos en lo relativo a la ejecución de pruebas específicas, como el test de las matrices de Raven (Sinforiani *et al.*, 2004), pero sin conseguir que esta mejoría se transfiera a las actividades de la vida diaria (Kamsma *et al.*, 1995). Estos programas educativos basados en modelos cognitivistas tendrían, pues, una eficacia limitada, sugiriendo que lo realmente útil

a largo plazo sería rehabilitar la aplicación de esquemas de resolución de problemas enfocados a su aplicación en el contexto real del paciente (Sunvisson *et al.*, 2001).

Debido a que el test *Stroop* consiste en una tarea compleja de conflicto cognitivo, el programa de entrenamiento aplicado debería ir orientado a estas áreas. Así, entre las normas de resolución del *sudoku* se presenta la necesidad de superar el conflicto entre los datos de las filas y los datos que aparecen en las columnas (puesto que en las normas se establece que no puede coincidir el mismo número en la fila y en la columna que se cruza).

El *sudoku* constituía una buena posibilidad de entrenamiento cognitivo para los pacientes con EP porque, además, cumplía los criterios de idoneidad de los programas de entrenamiento cognitivo:

- 1) Posibilidad de aumentar la longitud de la prueba.
- 2) Posibilidad de aplicar diferentes baremos de valoración de los resultados: tiempo empleado, nº de errores, nº de casillas sin contestar, nº de casillas contestadas y nº repetidas.
- 3) Posibilidad de múltiples ejemplos.
- 4) Facilidad de aplicación.
- 5) Posibilidad de establecer niveles de dificultad.

Sin embargo, a pesar de los resultados positivos obtenidos, seguiría quedando pendiente la exigencia de aplicar el entrenamiento en el contexto de las actividades diarias del paciente, uno de los principios de la rehabilitación cognitiva (Ginarte-Arias, 2002). Asimismo, la prueba *sudoku* podría formar parte de una batería, previamente estandarizada, junto a tareas de entrenamiento orientadas a la mejoría de la fluencia verbal, la memoria de trabajo o habilidades visoespaciales y visoconstructivas.

5.2. Discusión de los resultados.

5.2.1. Resultados del test *Stroop* en la fase Piloto.

Los resultados de la fase Piloto fueron analizados en un primer momento en base a los colores de los estímulos del test *Stroop*. Los estímulos visuales presentados durante la fase Piloto aparecían en tres colores: azul, rojo y verde. Durante la fase Piloto se identificaron una serie de diferencias entre la ejecución del grupo control y la del grupo de pacientes en los paradigmas aplicados: *Stroop* Tipo I y *Stroop* Tipo II. Los resultados indicarían que en el *Stroop* Tipo I los pacientes realizaron significativamente menos aciertos que los sujetos control en los estímulos presentados en color verde y azul. Durante el *Stroop* Tipo II, los pacientes realizaron significativamente menos aciertos en los estímulos que aparecían en color azul, así como más errores y ausencias de respuesta en los estímulos de color verde.

La patología visual asociada a la edad, el envejecimiento fisiológico, afecta a los bastones de la retina (y no a los conos, encargados de analizar el color de los estímulos visuales, según antecedentes de estudios realizados en monos parkinsonizados; Cuenca *et al.*, 2005). Por tanto, no sería, *a priori*, posible atribuir a los procesos de envejecimiento visual los errores cometidos por los pacientes (Spear, 1993).

Las alteraciones visuoperceptivas en la EP podrían ubicarse en tres tramos diferentes:

i) Retina-quiasma-cintilla óptica-NGL-tracto óptico: Es difícil establecer si las alteraciones en la identificación del color podría estar relacionada con los bajos niveles de DA a nivel de la retina en pacientes parkinsonianos (Diederich *et al.*, 2002). En relación con las alteraciones retinianas en la EP, experimentos con macacos tratados con MPTP reportaron una reducción significativa de las

dendritas de los bastones bipolares y de la actividad sináptica entre éstos y las células amacrinas AII, principales neuronas dopaminérgicas postsinápticas, imprescindibles para la adaptación luz-oscuridad, esto es, para la visión escotópica (Cuenca *et al.*, 2005).

ii) Corteza visual y áreas extraestriadas: Se ha comprobado que en pacientes parkinsonianos aparece una asincronía entre los movimientos sacádicos medidos con el electroculograma (EOG) y las ondas γ de la corteza occipital (sincronizadas, en condiciones normales, con los movimientos sacádicos para mantener el objetivo visual en el centro de la retina y sostenerlo en el foco de atención; Bodis-Wollner *et al.*, 2002). Pero además, las alteraciones visuoperceptivas en la EP (Figura 61) podrían tener su origen en las conexiones basales con la corteza extraestriada (Jiménez-Amaya, 2000; Ruiz-Sanchez de León & Fernández Guinea, 2005). Esta deficiencia se relaciona con un P300 anormal en la onda de respuesta visual evocada, junto al metabolismo anormal de las áreas occipitales (Bodis-Wollner & Antal, 1995).

iii) Corteza frontal y prefrontal: las tareas típicas que muestran alteraciones visuoperceptivas en la EP son el ajuste de la sensibilidad al contraste, la discriminación en la orientación de líneas en el espacio, la cancelación visual, las tareas visuoespaciales que requieren una planificación y secuenciación de acciones, la atención visual alternante, memoria de trabajo visual, orientación, patrones visuales y dibujos, matrices progresivas de Raven y en la prueba de discriminación visual de formas de Benton (Ruiz-Sanchez de León & Fernández Guinea, 2005). Todas estas tareas no son exclusivamente visuales (dependientes de áreas occipitales), sino que requieren de la acción de la corteza frontal y prefrontal para la resolución de tareas complejas, además del resto de las áreas de asociación.

Las deficiencias visuales observadas en pacientes con EP relacionadas con el color no podrían, en ningún caso, ser asociadas a un proceso de desarrollo de

demencia o a las típicas alucinaciones visuales asociadas a la medicación antiparkinsoniana, debido a que los pacientes no mostraban signos de demencia y las alucinaciones visuales en la EP se atribuyen a una hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos del sistema mesocorticolímbico (Papapetropoulos *et al.*, 2005). Una vez estimulados por la medicación antiparkinsoniana tendrían lugar las alucinaciones, que nada tiene que ver con la identificación errónea de colores y ni siquiera se manifiestan de forma selectiva o en tan baja incidencia (1% de 120 estímulos).

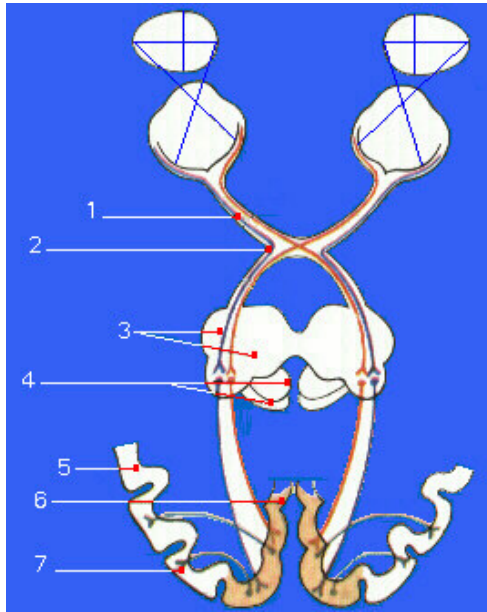


Figura 61. Esquema de las vías ópticas.

1. Nervio óptico
2. Quiasma
3. Tálamo
4. Tubérculos cuadrigéminos
5. Corteza
6. Área de proyección visual primaria
7. Área de asociación visual:
 - Corteza extraestriada (áreas 18 y 19 de Brodmann)
 - Corteza estriada (área 17 de Brodmann).

La información visual se transmite a través del nervio óptico, tracto óptico y las radiaciones ópticas. La información referente a la identificación y reconocimiento de imágenes pertenece al sistema geniculado lateral (que implica al núcleo geniculado lateral del tálamo) y alcanza posteriormente la corteza visual primaria y visual secundaria y las áreas de asociación (temporal, frontal, parietal y frontales).

5.2.2. Activaciones cerebrales durante la fase Piloto.

Haciendo un análisis de las áreas cerebrales activadas durante la fase piloto se podrían seleccionar las áreas que diferencialmente se activan en pacientes y en controles. Ante tareas similares, los pacientes y los controles tienden a activar áreas cerebrales que en algunos casos son comunes a ambos grupos, como el área motora suplementaria, las áreas visuales (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann), las áreas de asociación parietal (circunvolución supramarginal - área 40 de Brodmann - y circunvolución angular – área 39 de Brodmann-) y la circunvolución frontal

superior (áreas 8, 9 y 10 de Brodmann). También aparecen activaciones específicas de cada uno de los grupos según el paradigma aplicado, a saber:

Continuando el proceso de análisis, se podrían seleccionar aquellas áreas que se activan solamente en uno de los grupos, ya sean pacientes o controles. En este sentido, en el grupo de pacientes se puede identificar claramente la activación del talámo, el putamen y las regiones límbicas (Áreas 13 y 14). Estas áreas no se activan en el grupo control. Sin embargo, los controles activan el área cingular anterior anterior (área 24 y 33 de Brodmann), la corteza prefrontal dorsolateral (área 9 de Brodmann), la circunvolución entorrinal (área de 35 Brodmann) y áreas prefrontales (Área 9, 44 y 45 de Brodmann).

	Tipo I	Tipo II
Pacientes	Tálamo derecho	Tálamo derecho
Stroop Clásico	Putamen Área 7 de Brodmann (cara interhemisférica)	Áreas 13 y 14 Área 7 de Brodmann (cara interhemisférica)
	Lóbulo anterior y declive del cerebelo	Declive del cerebelo
Stroop Emocional	Áreas 5, 6, 7, 17, 18, 19 de Brodmann	Áreas 3, 1 y 2, 8, 10, 13 y 14, 17 de Brodmann
Controles	Áreas 3, 1 y 2, 8, 9, 10, 44 y 45 de Brodmann	Lóbulo posterior del cerebelo
	Lóbulo posterior del cerebelo.	Áreas 8, 9, 10, 24, 33 y 40 de Brodmann
	Área 9 de Brodmann	Áreas 17, 18, 19 de Brodmann (cara interhemisférica)
Stroop Emocional		Lóbulo anterior del cerebelo.
		Áreas 4, 7, 11 y 35 de Brodmann
		Área 7 de Brodmann (cara interhemisférica)
		Culmen del cerebelo.

Tabla 16. Estructuras cerebrales activadas según el grupo, el tipo de Stroop aplicado.

Estas áreas corresponderían a aquellas clásicamente implicadas en la resolución de la tarea Stroop: corteza cingular anterior (área 24 y 33 de Brodmann) y área prefrontal dorsolateral (área 9 de Brodmann) (Barch *et al.*, 2001; Bench *et al.*, 1993; Carter *et al.*, 1995; Kerns *et al.*, 2004; Pardo *et al.*, 1990; Milham *et al.*, 2001, 2003; Barch *et al.*, 2001; Harrison *et al.* 2005).

Los resultados de la Fase Piloto sugieren una posible implicación extra de las regiones insulares por parte de los parkinsonianos que no aparecería en los sujetos control. Los resultados de las pruebas definitivas indicarán si estos datos preliminares se confirman. En caso afirmativo se podría defender la hipótesis de que los pacientes con EP resolverían las tareas cognitivas de tipo conflictual activando áreas de contenido típicamente emocional (un circuito alternativo o complementario).

5.2.3. Resultados del test *Stroop* en la fase Experimental.

Los datos clínicos indicaron que los pacientes y los sujetos control diferían de forma estadísticamente significativa en la puntuación de las subescalas UPDRS II, III y en la puntuación UPDRS total (escala de sintomatología parkinsoniana). Además, puntuaban significativamente más bajo en el test MMSE (test de deterioro cognitivo), MADRS (test de sintomatología depresiva) y en el tiempo empleado para completar un *sudoku* de nivel fácil de 4x4. El hecho de que los pacientes con EP partan de unas capacidades cognitivas reducidas respecto a los sujetos control es un hecho bien conocido (Starkstein et al. 1992; Pondal et al., 1999; Nurmi et al., 2001; Marras et al., 2004; Carbon et al., 2004). Es, por tanto, congruente que la latencia de respuesta de los parkinsonianos en la tarea *sudoku* sea más larga. Es importante considerar estos datos sobre la sintomatología cognitiva para contrastar posteriormente los resultados sobre las áreas de activación cerebral durante el ejercicio *Stroop*. En este sentido, la corteza cingular anterior (área 24 de Brodmann) es una de las áreas típicamente consideradas como principales en la resolución del conflicto cognitivo aunque su función específica resulta controvertida a la luz de los diferentes hallazgos. Podríamos diferenciar 3 teorías principales dentro de la resolución del conflicto, i) Función estratégica (también llamada “conflict detection”): selección de la acción, definido como el proceso a través del cual se reduce la competitividad entre potenciales respuestas a un estímulo dado (Posner et al., 1988); ii) Función evaluativa: detección del error y

puesta en marcha de los mecanismos de compensación (Gehring *et al.*, 1993); iii) Función reguladora: la corteza cingular anterior (área 24 de Brodmann) no intervendría directamente en la resolución del conflicto en tareas tipo *Stroop*, sino que su activación será independiente de la presencia de estímulos congruentes o incongruentes. La activación de la corteza cingular anterior (área 24 de Brodmann) se produciría para activar las respuestas deseadas. Una prueba de esta teoría la constituye el hecho de que, conforme avanza la tarea de resolución de conflicto, la activación de la la corteza cingular anterior (área 24 de Brodmann) se estabiliza y posteriormente disminuye (Roelofs *et al.*, 2006).

Algunos trabajos defienden que la función de la corteza cingular anterior (área 24 de Brodmann) es principalmente evaluativa, pudiendo ser la corteza parietal inferior (área 40 de Brodmann) izquierda (Carter *et al.*, 2000) y el corteza prefrontal dorsolateral (área 9 de Brodmann) (Carter *et al.*, 1999) las que se encargasen de la función estratégica durante la tarea *Stroop*, junto a la corteza cingular anterior (área 24 de Brodmann), o junto al lóbulo de la ínsula (áreas 13 y 14 de Brodmann) del hemisferio izquierdo y la corteza temporal superior (área 22 de Brodmann) derecha (Egner y Hirsch, 2005b).

En lo relativo al número de aciertos, errores y ausencias de respuesta durante la ejecución de la tarea *Stroop* en las fases Test y ReTest aparecieron diferencias estadísticamente significativas en el número de errores cometidos en los estímulos de color azul durante la fase Test (significativamente más errores en el grupo de pacientes, $p < 0.005$), mientras que durante la fase ReTest no aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo de pacientes ($p > 0.005$). Dentro del grupo de pacientes, el efecto del entrenamiento se demostró en las diferencias significativas que hubo en cuanto al número de aciertos (mayor en los entrenados) y el número de ausencias de respuesta (mayor en los no entrenados) durante la fase ReTest.

Se verificaron menos diferencias entre pacientes y controles que en la fase Piloto debido a la disminución de la novedad, si bien los pacientes parkinsonianos muestran una notable perseverancia y parecen ser menos reactivos a los fenómenos novedosos, como demuestra el hecho de que presenten un P3 más lento ante los estímulos novedosos que los controles (Tsuchiya et al., 2000). La hipótesis de la disminución de la novedad en los parkinsonianos contrasta con aquellas teorías que asumen un estado de perpetua novedad en las pacientes parkinsonianos (Hozumi *et al.*, 2000). A la luz de los resultados obtenidos a lo largo de este trabajo (desde la fase Piloto hasta la ReTest) se puede concluir que el efecto de “perpetua novedad” no se verificó en el grupo de pacientes que participaron en el estudio. Durante el proceso de resolución del conflicto, parece ser que la activación de los circuitos implicados se ve reducida a medida que la resolución del conflicto progresa. Es decir, conforme los estímulos son novedosos (no hay habituación –*conflict adaptation*-) se produce un aumento significativo de la activación en la corteza cingular (en su porción dorsal), en la corteza frontal (en su porción dorsomedial) y en la circunvolución parietal superior a nivel bilateral (Egner y Hirsch, 2005a). La aparición de un estímulo congruente o incongruente antes de la presentación de un estímulo diana (sea éste congruente o incongruente) modifica los parámetros de la activación. Más adelante, conforme la tarea va avanzando, se iría produciendo la “adaptación al conflicto”: este fenómeno responde al hecho de que como consecuencia de una prueba de alto nivel de conflicto (con un estímulo incongruente después de la presentación de otro estímulo incongruente), se llegaría progresivamente a una “sobrerregulación” transitoria como resultado de la anticipación del estímulo siguiente. La consecuencia de este proceso es la mejoría en la resolución del conflicto y, con ello, una reducción de la activación (Egner y Hirsch, 2005a). Para estos autores, el hecho de que se haya comprobado que ciertas áreas, como la circunvolución frontal media, puedan responder a patrones opuestos de interacción (aumento del control cognitivo *versus* reducción de la activación debida al conflicto) podría suponer una dificultad de análisis. En realidad se confirma la idea según la cual las estructuras cerebrales implicadas en el proceso de conflicto no tienen funciones fijas, sino que se entrelazan y complementan

conforme la tarea y su resolución se van desarrollando. En este sentido se cree que la corteza cingular anterior (área 24 de Brodmann) es el centro de “adaptación de la respuesta al conflicto” (*control related responses*) según defiende la hipótesis de Botvinich (Botvinich *et al.*, 1999), puesto que pacientes con extensas lesiones en la corteza cingular anterior (área 24 de Brodmann) (Swick y Jovanovic, 2002) y cingulotomía anterior de ambos hemisferios (Janer y Pardo, 1991) ejecutan correctamente la tarea *Stroop*.

Trabajos posteriores apuntan a que la resolución del conflicto cuenta con otros mecanismos complementarios como es la activación del estímulo-diana, en alternativa a la inhibición de los estímulos irrelevantes. Esto es, ante la presencia de varios estímulos que “luchan” por tener relevancia en el sistema cognitivo, la resolución del conflicto se podría realizar a través de una modulación excitatoria, amplificando los procesos de procesamiento del estímulo-diana, o una modulación inhibitoria, inhibiendo el procesamiento de la información distractora (Kerns *et al.*, 2004), o mediante la combinación de ambos procesos. Los trabajos al respecto parecen apuntar más bien a una modulación excitatoria que optimiza la ejecución (Egner y Hirsch, 2005b).

El tiempo de reacción (TR) del grupo experimental fue significativamente mayor respecto al grupo control tanto en la fase Test como en la fase ReTest. Dentro del grupo experimental, los resultados del TR de los pacientes que siguieron el programa de entrenamiento cognitivo no presentaron diferencias significativas respecto a los del grupo controles. Por lo que respecta a los resultados de la prueba *Stroop*, aparecieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de aciertos y ausencias de respuesta que cometió cada grupo, siendo mayor el número de aciertos de los entrenados y mayor el número de “no respuestas” (ausencias de una respuesta) de los no entrenados. Los análisis estadísticos de las respuestas de cada grupo en base a los colores del estímulo demostraron que no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En cuanto a la discriminación específica de los colores, el mayor número de errores y ausencias de respuesta de los estímulos que aparecían en color azul y verde (complementado con el menor número de aciertos de los estímulos escritos en rojo) tendría su explicación en la alteración dopaminérgica a nivel retinal y cortical: en pacientes parkinsonianos la discriminación de ciertos colores se ve afectada, siendo las más afectadas aquellas longitudes de onda medias y altas, que corresponden a los 510 nm de longitud de onda: eje azul-verde, si bien la medicación antiparkinsoniana puede mejorar ligeramente estos síntomas (Bütner *et al.*, 2000). La desactivación de la corteza extraestriada izquierda en ciertos experimentos ha sido interpretada como el lugar en el que probablemente tiene lugar la inhibición del procesamiento de los elementos irrelevantes durante la tarea *Stroop*, basándose en la hipótesis de su función en la codificación de la información ortográfico-léxica (Carter *et al.*, 1995).

Estos resultados indicarían que el entrenamiento cognitivo contribuiría significativamente a la mejoría de la ejecución cognitiva de los pacientes, si bien no habría efectos en el TR (puesto que continuaría siendo más largo en comparación a los sujetos control), sí aparecerían diferencias en lo referente a la ejecución entre los sujetos que siguieron el programa de entrenamiento y los que no lo hicieron: a nivel ejecutivo se demostraría que los sujetos experimentales que entrenaron mejorarían cualitativamente en tareas de conflicto en comparación con los que no lo hicieron (mayor número de aciertos y menor número de ausencias de respuesta).

5.2.4. Activaciones cerebrales durante la fase Experimental.

Existen una serie de estructuras que aparecían activadas en la mayor parte de los contrastes que fueron llevados a cabo, tanto en pacientes como en controles. Se trataría de una serie de áreas comunes que participarían en las tareas básicas (visión, escucha, tacto, movimiento y asociación de información). Estas áreas

serían la circunvolución parietal superior (área 5 y 7 de Brodmann), circunvolución supramarginal (área 40 de Brodmann), circunvolución somatosensorial (áreas 3, 1 y 2 de Brodmann), circunvolución temporal inferior (área 20 de Brodmann), circunvolución temporal media (área 21 de Brodmann), circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann), circunvolución occipital inferior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann), circunvolución cúnea (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica), lóbulos anterior y posterior del cerebelo. Existen circuitos de retroalimentación casi completamente independientes entre la corteza motora y el cerebelo. La mayoría de las señales de este circuito pasan de la corteza motora a los hemisferios cerebelosos y sucesivamente regresan de nuevo a la corteza motora, a través de los núcleos dentados y los núcleos ventrolaterales del tálamo. Su función sería la de “corregir” los movimientos planificados por la corteza motora primaria.

Para cada una de las condiciones establecidas, en cada uno de los periodos definidos, por cada uno de los grupos estudiados, existen una serie de áreas que se activan exclusivamente en esos momentos, respondiendo a un patrón funcional que se asocia a una determinada situación patológica. De ese modo, se han identificado unas activaciones diferenciales en cada grupo:

	Test	ReTest	Test-ReTest	ReTest-Test
Controles	Áreas 46 y 24 de Brodmann	Áreas 13, 14, 23, 44 y 45 de Brodmann	Áreas 29, 39 y 40 de Brodmann	Área 39 y 40 de Brodmann
Pacientes		Área 40 de Brodmann	N. pulvinar	Áreas 44, 45 y 46 de Brodmann
Con Entrenami	Áreas 8, 9, 10 y 36 de Brodmann			
	Putamen	Área 24 y 36 de Brodmann	Tálamo	Áreas 13, 14, 29 y 46 de Brodmann
Pacientes Sin Entrenamiento	Globo Pálido Cola del N. caudado	Putamen, globo pálido N. ventrolateral del tálamo Cola del N. caudado	Área 46 de Brodmann	
		Áreas 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 28 de Brodmann		

Tabla 17. Estructuras cerebrales activadas según el grupo y la fase del estudio considerado. Las columnas Test-ReTest y ReTest-Test responden a análisis posteriores donde se estableció como base del contraste el primero de los elementos nominados.

El grupo de pacientes que no siguió el programa de entrenamiento mostró una fuerte implicación del núcleo ventrolateral del tálamo y de los ganglios basales: putamen, globo pálido y cola del núcleo caudado; además de la circunvolución frontal superior (áreas 8, 9 y 10 de Brodmann), circunvolución orbitaria (áreas 10, 11 y 12 de Brodmann), circunvolución cingular anterior (área 24 y 33 de Brodmann), media (área 23 de Brodmann) y posterior (área 29 de Brodmann), áreas límbicas (áreas 13 y 14 de Brodmann), gancho del hipocampo y circunvolución entorrinal (área 28 de Brodmann) y circunvolución parahipocámpica (área 36 de Brodmann). En cambio, los pacientes que siguieron el programa de entrenamiento mostraron un patrón de activación en el que aparecían áreas ya mencionadas: regiones prefrontales (áreas 44-45 de Brodmann) y frontales (áreas 46 de Brodmann). En los sujetos control el patrón de activación correspondía a las áreas de la circunvolución cingular anterior (área 24 y 33 de Brodmann), media (área 23 de Brodmann) y posterior (área 29 de Brodmann), parietales de asociación (circunvolución angular -áreas 39 de Brodmann- y circunvolución supramarginal – área 40 de Brodmann-) y, en menor medida, el lóbulo de la ínsula (áreas 13 y 14 de Brodmann). Resulta evidente que la cantidad de áreas implicadas en la resolución de la tarea en pacientes es mayor que la que aparece en sujetos control.

Desde el punto de vista estrictamente funcional, las áreas implicadas en la resolución de la tarea *Stroop* pasarían por ser diversas regiones corticales y talámicas. Las dos proyecciones aferentes de mayor envergadura a la corteza prefrontal provienen de los núcleos talámicos dorsomediano y ventral anterior:

*Las proyecciones de la porción medial del núcleo talámico dorsomediano (**magnocelular**) se dirigen a la porción medial y orbitaria de la corteza prefrontal (áreas 10, 11 y 12 Brodmann). Este circuito contribuye al conocimiento sobre el movimiento y la profundidad de los objetos.

*Las proyecciones de la región **paralaminar** del núcleo dorsomediano se dirigen al campo ocular frontal (área 8 de Brodmann).

*La porción lateral del núcleo dorsomediano (**parvocelular**) proyecta a las áreas prefrontales laterales y dorsales (áreas 9 y 10 de Brodmann). Este circuito contribuye al conocimiento sobre la forma y el color de los elementos visualizados.

Hay también conexiones eferentes menos abundantes de la corteza prefrontal con los núcleos reticulares y con los núcleos intralaminares (Hadipour-Niktarash, 2006). Estas proyecciones y las conexiones con otras estructuras corticales y subcorticales del encéfalo (sistema límbico, cerebelo, formación reticular, núcleos de la base, etc.) determinan la función de cada sistema prefrontal específico, que van desde la estructuración de patrones motores automatizados hasta la programación de comportamientos complejos y la anticipación de eventos de probable ocurrencia (Pineda y Sánchez, 1992).

A nivel fisiopatológico, en la EP la zona más afectada por la pérdida de dopamina en la sustancia negra corresponde a la región ventral y lateral de la *pars compacta*, aquella de la que parten las conexiones hacia el núcleo caudado-región prefrontal dorsolateral (área 9 de Brodmann) del lóbulo frontal (Rinne *et al.*, 1989), un área cortical típicamente asociada a las funciones ejecutivas, y en especial a la tarea *Stroop* (Zgaljardic *et al.*, 2003). En cambio, una depleción dopaminérgica en la región ventrodorsal-núcleo caudado-corteza orbitofrontal (áreas 10 y 11 de Brodmann) del lóbulo frontal estaría relacionada con la sintomatología depresiva (Mayberg, 2000), lo que justificaría las puntuaciones más altas de los pacientes en la escala de depresión MADRS.

Los resultados obtenidos avalarían la hipótesis de que los patrones de activación encontrados en los pacientes con EP responden a una alteración de los sistemas de inhibición corticales. Esta hipótesis ha sido nombrada anteriormente por otros autores, pero aplicada al control de los movimientos (Pierantozzi *et al.*, 2001; Bares *et al.*, 2003). En este trabajo se trataría de los efectos cognitivos de la defectuosa inhibición cortical en la EP. En este sentido existen estudios que apoyarían la existencia a nivel eléctrico de periodos cortos de “silencio” (ausencia

de respuesta transitoria tras la aplicación de un estímulo) en el trazado de los potenciales evocados por estimulación magnética transcraneal. Estos fenómenos han sido atribuidos a una alteración en los mecanismos de inhibición de la corteza que parecen influidos por la patología parkinsoniana, ya que la medicación dopaminérgica ampliaba dichos periodos de “silencio” eléctrico (Inghilleri *et al.*, 1993, Roick *et al.*, 1993). Los elementos que están mediando estos defectos en la inhibición cortical podrían buscarse en: i) conexiones intracorticales que no se liberan en condiciones normales pero que sí lo hacen cuando se asocian a un estado emocional importante, como sucede en la “ciencia paradójica” (Zigmond *et al.*, 1989); o ii) en áreas subcorticales como los ganglios basales, que actúan directamente sobre el tálamo y cuyas alteraciones asociadas a los excesos y defectos de excitabilidad ya han sido ampliamente descritos (Nambù, 2002), así como la hipofunción del tálamo, del área motora suplementaria y de la corteza prefrontal en estudios con H₂ ¹⁵O PET (Samuel *et al.*, 1997).

En relación a los procesos excitatorios e inhibitorios en la EP, se ha comprobado que la excitabilidad cortical durante la ejecución de movimientos voluntarios no es significativamente mayor que la de los sujetos control (Berardelli *et al.*, 1996). En pacientes parkinsonianos existe una disminución de la capacidad de supresión de la respuesta evocada tras un tiempo interestímulo (ISI) de 5 ms., interpretando que habría una disminución de la inhibición de los circuitos cortico-corticales (Ridding *et al.*, 1995). Bajo este supuesto de la deficiente inhibición cortical en la EP, es conveniente considerar los datos obtenidos en el presente estudio. Los pacientes parkinsonianos, y en medida significativamente mayor aquellos que no llevaron a cabo el entrenamiento cognitivo, exhibieron un patrón de activación cortical que, sólo en parte, correspondía a la activación que apareció en los sujetos control. La activación en el grupo control se correspondía con lo descrito por estudios precedentes en cuanto a los mecanismos de resolución de conflicto tipo *Stroop* (MacLeod y Dunbar, 1988; Pardo *et al.*, 1990; Cohen *et al.*, 1990; Bench *et al.*, 1993; Carter *et al.*, 1995; Peterson *et al.*, 1999; Barch *et al.*, 2001; Hadland *et al.*, 2001; Milham *et al.*, 2001, 2003, 2005; Kerns *et al.*, 2004;

Rushworth *et al.*, 2005). Pero, además de estas activaciones según el patrón *Stroop-estándar*, existían otras áreas activadas (ver tabla 17).

Sería posible considerar que las áreas corticales cerebrales que aparecían activadas en los enfermos parkinsonianos también estuviesen activadas en sujetos sanos pero en menor medida (por debajo del umbral establecido en nuestros análisis). Sin embargo, aplicando en los análisis de las imágenes un valor de p menor y mayor de 0.05 (aplicando un criterio más y menos estricto), fue posible comprobar que los patrones de activación que aparecían en los pacientes y en los controles eran sustancialmente diferentes. No se trataba de que esas mismas activaciones apareciesen también en los controles (aunque fuese en menor medida), sino que esas activaciones no aparecían en los sujetos control (figura 62).

Los resultados indicarían que la aparición de la actividad en los ganglios basales, el tálamo y la corteza insular sería exclusiva de los pacientes con EP. Los mecanismos de inhibición que se han comprobado presentes en otros estudios podrían tener su origen a nivel intracorticales (Dagher & Pagano-Saito, 2007) o a nivel cortical (conexiones cortico-corticales).

A nivel intracortical, el equilibrio de la función dopaminérgica no sólo se ve afectado por la evidente falta de dopamina estriatal sino también por la relación DA-glutamato: tanto las neuronas dopaminérgicas como las aferencias corticales glutamatérgicas sinapsan a nivel estriatal; por ello se cree que ambos neurotransmisores se podrían modular el uno al otro, tanto potenciando como inhibiendo las conexiones cortico-estriatales (Wickens & Kotter, 1995).

A nivel de las conexiones cortico-corticales, áreas habitualmente no implicadas en determinadas tareas, aparecen activadas en pacientes parkinsonianos (con diferencias dentro de éstos, aunque estén en el mismo estadio de la enfermedad – Lewis *et al.*, 2003) pero no en controles ante determinados estímulos. Se ha discutido ampliamente sobre el hecho de que esta activación “extra” no sea

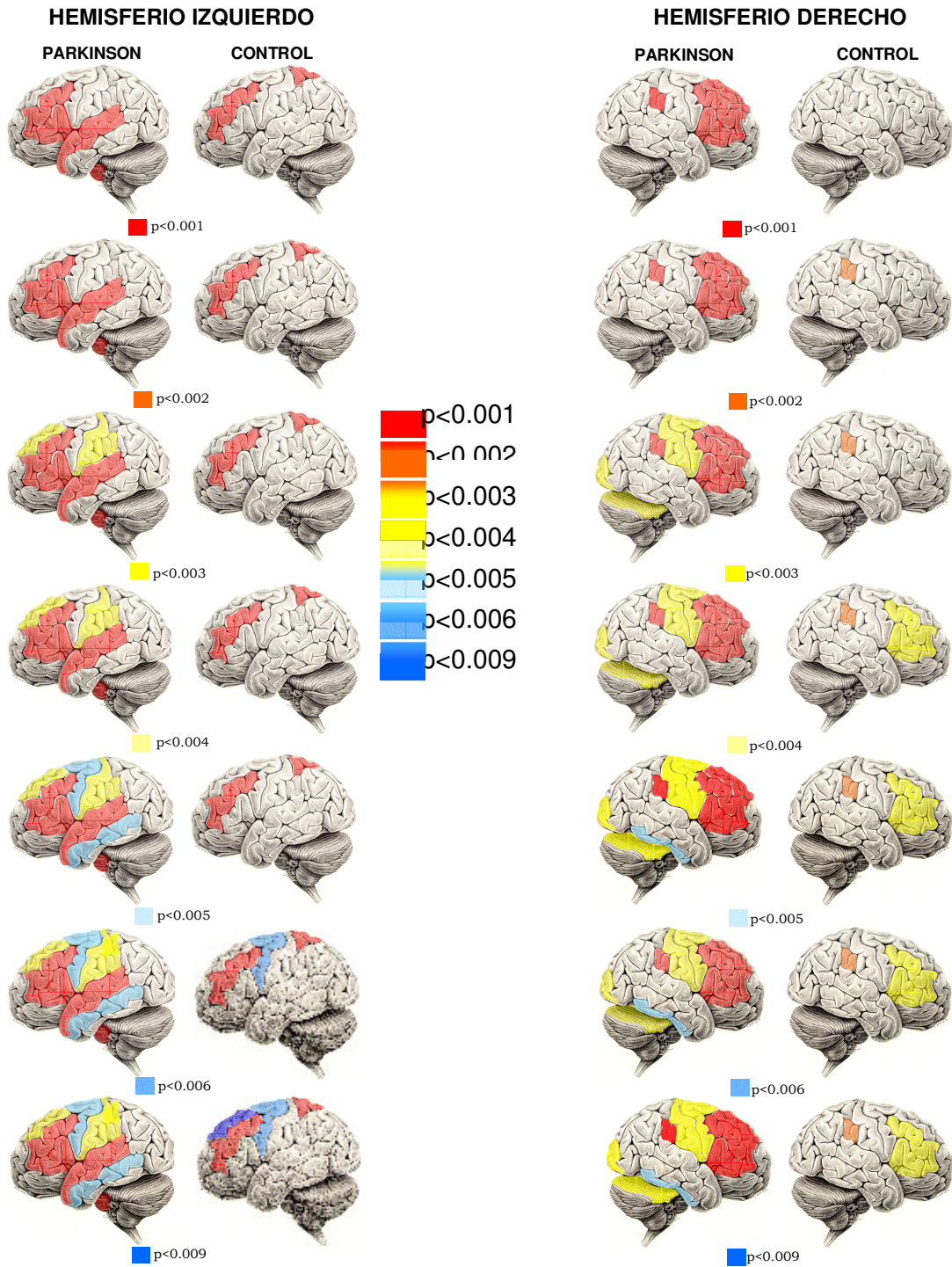


Figura 62. Se presentan las activaciones corticales que aparecen en pacientes y en controles en función del valor de p (desde $p < 0.001$ hasta $p < 0.009$) a fin de demostrar que los patrones de activación de cada grupo son diferentes. Aún cambiando el umbral a partir del cual consideramos válida la activación aparecida, se demostraría que las activaciones que aparecen en los pacientes NO aparecen en los controles, ni siquiera en menor medida, puesto que si así fuese, aplicando un umbral de análisis muy bajo ($p < 0.001$) aparecerían las activaciones, pero las imágenes demuestran que no es así. Concluiríamos que los patrones de activación son significativamente diferentes.

<i>Stroop</i>	Controles	Pacientes
Stroop Clásico	Tálamo derecho Putamen Lóbulo posterior del cerebelo. Lóbulo anterior y declive del cerebelo	Áreas 3, 1 y 2, 7 (cara interhemisférica), 8, 9, 10, 13, 14, 17, 18, 19 (cara interhemisférica), 24, 33, 40, 44 y 45 de Brodmann.
Stroop Emocional		Áreas 3, 1 y 2, 4, 5, 6, 7, 7 (cara interhemisférica), 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19 y 35 de Brodmann Lóbulo posterior del cerebelo Culmen del cerebelo.

Tabla 18. Esquema de las activaciones cerebrales diferenciales de los grupos que participaron en el experimento durante la fase Piloto tipo I y tipo II. En esta tabla se aprecia que, a pesar de que los paradigmas son diferentes (Stroop clásico y Stroop emocional), las áreas activadas ante la resolución de la misma tarea son significativamente diferentes entre sujetos control y pacientes. Además, los sujetos control tienden a presentar activadas diferencialmente áreas del cerebelo y ganglios basales. En cambio los pacientes tienden a presentar activadas áreas eminentemente corticales.

		Controles	Pacientes con entrenamiento	Pacientes sin entrenamiento
Activaciones	Áreas de activación por grupos	Áreas 23, 24, 39 y 45 de Brodmann	N. pulvinar Áreas 40, 44 y 45 de Brodmann	Putamen, globo pálido N. ventrolateral del tálamo Cola del N. caudado Áreas 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 28, 29, 33 y 46 de Brodmann
	Áreas de activación comunes	Áreas 1, 2, 3, 5, 7, lóbulo anterior y posterior del cerebelo	17, 17 de la cara interhemisférica, 18, 18 de la cara interhemisférica,	19 y 19 de la cara interhemisférica, 20, 21 y 40 de Brodmann

Tabla 19. Esquema de las activaciones cerebrales diferenciales de los grupos que participaron en el experimento durante la fase ReTest. Los sujetos control tienden a presentar activadas diferencialmente áreas del cerebelo y ganglios basales. En cambio los pacientes tienden a presentar activadas áreas eminentemente corticales, siendo éstas en mucho mayor número en los pacientes que no siguieron el programa de entrenamiento respecto a los de que siguieron el programa de entrenamiento. Asimismo, los sujetos control activaron significativamente menos áreas que los pacientes.

considerada necesariamente un mecanismo patológico (Dagher & Pagano-Saito, 2007), o si, por el contrario más que tratarse de un mecanismo “compensatorio” constituya un obstáculo para la eficiente consecución del objetivo, como se ha propuesto ante la hiperactivación del hipocampo en tareas cognitivas de planificación (Moody *et al.*, 2004).

Alexander (*et al.*, 1986) propuso una teoría sobre las bases de la disfunción ejecutiva en parkinsonianos sin demencia. Ésta se conoce como el “bucle cortico-estriatal-cortical”, que enfatiza la interrelación funcional entre el neocórtex y el estriado: las proyecciones con origen en los ganglios basales encuentran en el lóbulo frontal uno de sus principales objetivos. Además, varias áreas del estriado proyectan hacia el área motora suplementaria o a regiones concretas del área ventral y dorsal de la corteza frontal, fuertemente implicadas en tareas específicas de las funciones cognitivas de alto nivel. De hecho, tareas complejas como, por ejemplo, las tareas de aprendizaje explícito, la memoria de trabajo y las tareas de movimientos seleccionados (Gerardin *et al.*, 2004) parecen estar directamente relacionadas con regiones rostrales del estriado. Según Owen (*et al.*, 1992) el patrón de alteraciones cognitivas en la EP emerge y progresa de acuerdo a una secuencia definida que se desarrolla en paralelo a los síntomas motores que caracterizan esta enfermedad.

Complementando estos procesos, existen otros trabajos que apoyan la implicación colinérgica en la atención sostenida, claramente en relación con las tareas de resolución de conflicto y, específicamente, en la tarea *Stroop*. Así, durante las tareas de atención sostenida se ha observado un solapamiento entre los circuitos implicados: activación en la corteza cingular anterior, la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza parietal (principalmente en el hemisferio derecho). Ha sido descrito un circuito de atención sostenida (*top-down process*) que comienza con una lectura general del sujeto en busca de información específica, mediada por la activación en regiones frontoparietales, y que se coordina con el procesamiento espacial y perceptivo que contribuye a mantener la

atención a través de la activación de áreas parietales posteriores, y facilitar el procesamiento de la información sensorial en las áreas sensoriales primarias y secundarias así como las áreas sensoriales de asociación (Sarter *et al.*, 2001)

Según la teoría de Egner y Hirsch (2005a), existen una serie de circuitos fronto-parietales que estarían directamente implicados tanto en la “detección del conflicto” como en el “efecto de adaptación al conflicto”. Así, dentro de una red de adaptación al conflicto, correlacionado con la implementación del control cognitivo, se activaría la circunvolución frontal media dorsolateral izquierdo y la circunvolución frontal dorsomedial superior. Además, correlacionando con una reducción de la respuesta al conflicto, se activaría el lóbulo frontal y la circunvolución precúnea a nivel bilateral. El análisis funcional sugiere que el control cognitivo estaría modulado por las regiones frontales inferiores a nivel bilateral y por la circunvolución temporal superior derecha, incluyendo el proceso de inhibición de la respuesta, el cerebelo anterior derecho que incluiría un procesamiento discriminativo sensorial y la circunvolución frontal superior en la cara interhemisférica, que se activaría ante la orientación visoespacial de la atención (Egner y Hirsch, 2005).

Las activaciones cerebrales detectadas en los pacientes parkinsonianos que no aparecen en sujetos sanos no tendrían su origen exclusivamente a nivel subcortical (únicamente por depleción dopaminérgica) puesto que, además, hay otros neurotransmisores que están mediando la acción dopaminérgica (como el glutamato) y existen otros neurotransmisores que presentan alteraciones (serotonina, acetilcolina y noradrenalina, Scatton *et al.*, 1983). Así, los circuitos implicados en la resolución de tareas cognitivas pueden estar afectados, pero junto a estos, deberían ser considerados factores a nivel cortical como la atrofia (comprobada en pacientes parkinsonianos – Pagano-Saito *et al.*, 2005), como la alteración de las conexiones córtico-corticales, puesto que, como se podría comprobar a la vista de los resultados (ver figura de los umbrales de inhibición) la

presencia de inhibiciones patológicas es patente en el perfil de actividad cortical en la enfermedad de Parkinson.

Los aspectos atencionales de la enfermedad de Parkinson demuestran ser un área preponderante a explorar y evaluar como elemento significativo de la evolución de la enfermedad. Asimismo, la tarea *Stroop* demuestra ser una herramienta fiable en la evaluación de las alteraciones atencionales en la enfermedad de Parkinson, debiendo considerar el tiempo de reacción entre los parámetros a tener en cuenta para esta enfermedad.

VII. CONCLUSIONES.

1. La resonancia magnética funcional, a pesar de los inconvenientes metodológicos que su utilización tiene en sujetos parkinsonianos, demuestra ser francamente útil en la evaluación de estos pacientes en tareas que exceden lo puramente motor.
2. Los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan unos niveles de ejecución equivalentes (entendiendo por tal la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de aciertos, errores y ausencias de respuesta) al de los sujetos control en la tarea atencional test *Stroop*, si bien para la resolución emplean un tiempo significativamente mayor que los sujetos sanos.
3. El entrenamiento cognitivo, considerando las puntuaciones obtenidas y el tiempo de reacción en el test *Stroop* y el patrón de activaciones cerebrales, demuestra ser efectivo en pacientes con enfermedad de Parkinson.
4. Durante la ejecución del test *Stroop*, la atención prestada por los pacientes parkinsonianos se ve mediada por una alteración en la discriminación de los colores. El motivo podría ser la disfunción dopaminérgica en las células amacrinas AII de la retina implicadas en la identificación de colores. Las amplitudes de onda más afectadas variaban en torno a los 510 nm, correspondiente al eje azul-verde.
5. Los circuitos cerebrales empleados durante la resolución de la tarea *Stroop* por parte de los pacientes parkinsonianos y de los sujetos control coincidían en las estructuras ya descritas en estudios precedentes en sujetos sanos pero, en el caso de los pacientes con enfermedad de Parkinson aparecía además una fuerte implicación de los ganglios basales y el lóbulo de la ínsula, no descrita precedentemente en tareas cognitivas.
6. Las áreas cerebrales emocionales implicadas en la resolución de la tarea de los sujetos parkinsonianos no aparecen activadas en los sujetos control, eliminando la posibilidad de un problema de inhibición cortical y abriendo la posibilidad de que se trate de una alteración de los mecanismos de inhibición subcorticales, descritos precedentemente en relación a los síntomas motores en la enfermedad de Parkinson.
7. La puesta en marcha de programas de entrenamiento cognitivo durante 6 meses en pacientes con enfermedad de Parkinson tiene una utilidad sobresaliente en los estudios funcionales llevados a cabo, disminuyendo de forma significativa la activación diferencial de los ganglios basales y de la corteza insular durante la ejecución de tareas cognitivas en aquellos pacientes que llevaron a cabo el entrenamiento.

8. Por ello, a la vista de los resultados positivos obtenidos, recomendamos la puesta en marcha de programas estructurados de estimulación cognitiva en este tipo de pacientes.

VII. ANEXOS.

Anexo I. Información para el paciente

Todos los pacientes seleccionados han firmado el siguiente protocolo tras asistir a una charla informativa sobre las bases de la investigación y las implicaciones de su colaboración.

Información para el paciente.

Título del estudio:

“Aplicación de la neuroimagen funcional al estudio de las alteraciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson”

El estudio para el que se solicita su participación voluntaria versa sobre las alteraciones cognitivas de la enfermedad de Parkinson. El propósito del mismo es conocer las diferencias, a nivel de activación cerebral, entre individuos sanos e individuos parkinsonianos realizando la misma tarea.

El motivo de realizarlo es que hoy sabemos que la enfermedad de Parkinson es mucho más que una enfermedad puramente motora, de forma que hay que síntomas no motores que causan al enfermo mayor sufrimiento que los motores y a los que frecuentemente no sabemos como tratar. Entre estos síntomas está la apatía y la fatiga de la atención. Éstos no ceden a la medicación clásica y para poder tratarlos necesitamos conocerlos.

Por ello le proponemos que nos ayude. Su participación consistirá en realizar unos simples ejercicios mientras se le realiza una resonancia magnética del encéfalo para hacer estudios de neuroimagen funcional.

La neuroimagen permite estudiar, sin ningún tipo de peligro para la salud del/la paciente, el estado de las estructuras cerebrales. Asimismo, la neuroimagen funcional da información sobre las áreas cerebrales que se hayan activas durante la realización de una tarea concreta. Todo ello, de **un modo completamente seguro e inocuo** para el sujeto.

Su participación en este estudio es enteramente voluntaria. Si en algún momento deseara retirar su consentimiento es absolutamente libre de hacerlo sin tener que dar ninguna explicación por ello.

Si usted decide participar, el grupo de investigación NECEX – Neurociencia Clínica y Experimental, dirigido por la Dra. M^a Trinidad Herrero, le llamará por teléfono para darle una cita, de acuerdo con su disponibilidad, para que se persone en el Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia el día y a la hora indicados, llevando consigo su tarjeta del Servicio Murciano de Salud. A continuación, deberá responder a unas preguntas, propias del protocolo de actuación de los estudios con resonancia magnética, así como firmar el

consentimiento para la realización de la prueba. La duración total de la prueba es de 30 minutos.

Este tipo de prueba requiere que el paciente permanezca quieto durante de la misma. Para ello, antes de comenzar se le acomodará lo mejor posible sobre la camilla y se le colocará la cabeza sobre una pequeña almohada.

Durante todo el proceso el paciente contará con una pequeña pera-pulsante para que en cualquier momento, si desea interrumpir la prueba por el motivo que sea, le sea posible avisar a los técnicos con sólo pulsarla. En ese momento la prueba se parará y, si el paciente lo desea, se puede recomenzar o terminar definitivamente.

Antes de comenzar se le transmitirán las instrucciones relativas a la tarea que debe realizar y se le dará el pequeño teclado (de 3 teclas) que debe sostener con la mano derecha; con él deberá responder a los estímulos que se presentarán. Durante la prueba aparecerán en una pantalla, a la que usted tendrá fácil acceso visual, una serie de palabras escritas en diferentes colores. Su tarea consistirá en presionar el botón que corresponda al color de la tinta en el que está escrita la palabra (azul, rojo, verde).

En este estudio participarán un total de 15 pacientes y 15 sujetos control (individuos del mismo sexo y edad que no padecen la enfermedad de Parkinson). La duración estimada del proyecto es de 1 año.

Los beneficios de este tipo de investigación consisten en el mayor conocimiento de la enfermedad de Parkinson y, con ello, en el acercamiento a la comprensión de los mecanismos que se ven alterados en la misma. La enfermedad de Parkinson (o el síndrome de Parkinson, como algunos científicos denominan a esta alteración últimamente), implica una cascada de factores que no se limitan a un neurotransmisor llamado dopamina, sino que pone en juego muchas otras sustancias cerebrales cuyos mecanismos de interconexión deben ser todavía analizados y, a partir de entonces, entendidos y abordados terapéuticamente.

No podemos y no garantizamos ni prometemos que usted recibirá algún beneficio de este estudio.

*SU FIRMA INDICA QUE USTED HA LEÍDO Y ENTENDIDO LA INFORMACIÓN ANTERIOR, QUE HA HABLADO SOBRE ESTE ESTUDIO CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL Y SU PERSONAL, QUE HA DECIDIDO PARTICIPAR BASÁNDOSE EN LA INFORMACIÓN PROPORCIONADA Y QUE LE HA SIDO ENTREGADA UNA COPIA DE ESTE FORMULARIO.

Nombre:

Fecha:

Firma:

DERECHOS DEL PACIENTE.

Se le informa de que los datos que se puedan publicar en diarios científicos no revelarán la identidad de los sujetos.

*Al firmar este formulario, usted no renuncia a ninguno de sus derechos de responsabilidad civil en caso de lesiones personales.

Las personas que participan en experimentos médicos tienen los siguientes derechos que incluyen, pero no se limitan a:

- que se les informe sobre la naturaleza y el propósito del experimento,
- que se les expliquen los procedimientos a realizar en el experimento y de cualquier medicina o instrumentos que se utilicen,
- que se les describa cualquier malestar y los riesgos razonables,
- que se les explique, si ese es el caso, cualquier beneficio razonable que los participantes pudieran esperar,
- que se les informe de cualquier alternativa apropiada, las medicinas o aparatos que pudieran beneficiar al sujeto, sus riesgos relativos y beneficios,
- que se les informe de las vías de tratamiento médico, si las hay, disponibles al sujeto después del experimento en caso de surgir complicaciones,
- que se les dé la oportunidad de hacer preguntas concernientes al experimento o a los procedimientos usados,
- que se les haga saber que el consentimiento para participar en el experimento médico puede ser retirado en cualquier momento y que el sujeto puede terminar su participación sin perjuicio,
- que se les dé una copia del consentimiento firmado y con fecha,
- y que se les dé la oportunidad de decidir si dan consentimiento o no al experimento sin la intervención de ningún elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción, coerción o influencia indebida en la decisión del sujeto.
- Derecho a retirarse. Un sujeto siempre tiene el derecho de retirarse de un estudio tan pronto como lo desee.

RIESGOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA

El aparato de resonancia magnética utiliza un potente imán para producir imágenes del interior del cuerpo. El procedimiento es como una exploración por tomografía computerizada. Durante el tiempo de la exploración no estará expuesto a radiación, sino a un campo magnético y ondas de radiofrecuencia.

Usted no sentirá nada, sin embargo, oirá los ruidos repetidos que se corresponden a los impulsos de radiofrecuencia. Le proporcionaremos auriculares o tapones para el oído que tendrá que usar a fin de evitar molestias acústicas. El espacio dentro del imán es grande y hemos tomado algunas medidas para resolver la sensación de "claustrofobia".

El magnetismo y las ondas de radiofrecuencia no causan efectos dañinos en los niveles usados en la máquina de resonancia magnética que vamos a utilizar y se seguirán las normas de seguridad pertinentes.

Sin embargo, debido a que la resonancia magnética utiliza un imán muy fuerte que atrae el metal, todos los objetos metálicos deben ser retirados de su cuerpo antes de que usted entre en la sala de resonancia magnética. Esta restricción incluye los relojes y las tarjetas de crédito puesto que éstos podrían ser dañados (dichos artículos se guardarán). Esto quiere decir que no es posible someterse a la prueba con gafas, prótesis metálicas, electrodos de estimulación profunda, marcapasos, clips vasculares (cirugía de aneurismas cerebrales), prótesis auditivas fijas, prótesis valvulares o fragmentos de metal oculares.

Los empastes e implantes dentales NO ESTAN CONTRAINDICADOS y por lo tanto **es posible realizar la prueba sin peligro alguno.**

RIESGOS:

- Si usted tiene alguna historia de lesión de la cabeza o del ojo que involucre fragmentos de metal,
- Si usted ha trabajado alguna vez en un local con metales, si usted tiene algún tipo de dispositivo eléctrico implantado (tal como marcapasos cardiaco o electrodos de estimulación profunda),
- Si usted tiene enfermedad cardíaca severa (incluyendo susceptibilidad a las arritmias),
- Si usted pudiese estar embarazada.

Si se cumpliese alguno de los supuestos anteriores, entonces usted no debe someterse a una resonancia magnética.

Mujeres que sospechen estar embarazadas.

Si usted está embarazada, sospecha que lo está una mujer o está actualmente amamantando, usted o su bebé pueden ser expuestos a riesgo. Por tanto, es aconsejable que se asegure de que no se haya bajo ninguna de estas circunstancias antes de participar en el estudio.

Este estudio se realiza bajo la dirección de la Dra. M^a Trinidad Herrero, directora del laboratorio NECEX- Neurología Clínica y Experimental- con la doctoranda Cristina Nombela Otero como persona de contacto con los pacientes. Además, contamos con el apoyo del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Reina Sofía, que cede durante las horas convenidas el aparato de resonancia magnética del servicio de Radiodiagnóstico así como el personal especializado.

La doctoranda Cristina Nombela Otero está licenciada en Psicología y los datos que recabe de esta investigación serán utilizados para su tesis doctoral.

No existen intereses económicos detrás de este estudio, ni existe financiación alguna por parte de ninguna institución privada.

Por último, a discreción del director de la investigación o de la dirección hospitalaria, **los sujetos pueden ser retirados de este estudio** debido a circunstancias inesperadas como :

- el investigador decide que la continuación podría serle dañina
- usted necesita tratamiento no permitido en el estudio
- el estudio está cancelado
- otras razones administrativas.

Este estudio ha obtenido la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Reina Sofía, presidido por la Dra. Maeztu y respeta los principios formulados en la *World Medical Association Declaration of Helsinki (1964)*, así como en sus posteriores actualizaciones (Edimburgo, Octubre 2000).

Si usted piensa que ha experimentado **una lesión relacionada con la investigación** llame al laboratorio NECEX:

Investigadora Responsable: Dra. Maria-Trinidad Herrero Ezquerro.

Posicion: Catedrática de Universidad. Dpto. Anatomía Humana y Psicobiología. Universidad de Murcia.

E-mail: mtherrer@um.es

Tlf.: 968 364683

FAX: 968 364150

Becaria asignada al proyecto *Aplicacion de la neuroimagen funcional al estudio de las alteraciones cognitivo-emocionales en la enfermedad de Parkinson*: Cristina Nombela Otero.

Posicion: Investigadora en prácticas de la Universidad de Murcia.

E-mail: cnombela@um.es

Tlf.: 968 364683

FAX: 968 364150

Neurorradióloga: Dra. Lucía Sánchez Alonso

Posición: **F**acultativo **E**specialista de **Á**rea del servicio de radiodiagnóstico del Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia.

Ext.: 59959

*Si tiene cualquier **pregunta**, esperamos que nos las haga. Si usted tiene cualquier duda adicional más adelante, la doctoranda Cristina Nombela Otero en el tlf. 968 364683, de 9 de la mañana a 9 de la noche, gustosamente le responderá.

Los investigadores en este estudio pueden intentar contactarle nuevamente más adelante para futuras investigaciones. Usted como paciente tiene derecho a aceptar o rechazar la invitación para una nueva colaboración.

Fecha:

Nombre del paciente:

Firma:

Anexo II. Informa comité de ética del Hospital Universitario Reina Sofía.Actividades del Servicio de Radiodiagnóstico
del Hospital Universitario Reina Sofía.

El personal del laboratorio de Neurociencia Clínica y Experimental – NECEX- de la Universidad de Murcia, en la persona de la investigadora Cristina Nombela Otero y supervisada por la Dra. María-Trinidad Herrero Ezquerro se comprometes a ocuparse de:

- el proceso de selección de pacientes y controles
- evaluación de la sintomatología parkinsoniana (física y cognitiva)
- entrenamiento de los pacientes
- abastecimiento del material de proyección de los estímulos y de los dispositivos de respuesta de los sujetos experimentales
- el análisis de los datos
- la elaboración de las conclusiones

Al Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Reina Sofía le correspondería proveer los medios para realizar los estudios de RMf que contarían con la presencia de Cristina Nombela para la organización de los sujetos y la administración de las pruebas. Por ello, se solicita la disponibilidad del material de resonancia magnética (sala, aparato, técnicos) durante las horas a convenir, para un total de 45 pruebas a distribuir durante 9 meses (a iniciar en mayo de 2007 hasta diciembre de 2007).

MEMORIA ECONÓMICA

Como se apuntaba en el apartado anterior, el presupuesto de este estudio para el Hospital Reina Sofía se reduce al coste de las resonancias magnéticas requeridas, con el consiguiente gasto del personal, dentro del horario de trabajo del mismo.

Lo único que se requiere del hospital es el compromiso de la realización de los estudios especificados en los apartados 4) y 6) del punto *Fases de la Investigación*. En total se trata de 45 estudios de Resonancia Magnética Funcional a lo largo de 9 meses (desde mayo de 2007 hasta diciembre de 2007).

De acuerdo con los precios oficiales que señala el BORM con fecha del 30 de Enero de 2007 en la página 2976, el coste de una Resonancia Magnética Funcional asciende a 311€.

311€ x 60 estudios = 18.660 €
TOTAL: 18.660 €.

El laboratorio NECEX se hace cargo de los gastos derivados de:

- Charlas informativas
- Selección de los pacientes
- Contacto con los pacientes
- Cita de los pacientes
- Organización de los estudios
- Personal de atención a los pacientes
- Material de proyección: ordenador portátil, proyector y cables necesarios
- Material informático de almacenamiento de los datos
- Matlab y SPM5 (Softwares de análisis de imagen)
- Test/pruebas de estudio
- Administración de los test
- Desarrollo del informe de los pacientes
- Envío del informe a los pacientes
- Publicación en prensa especializada de resultados conjuntos
- Presentación de los resultados en congresos científicos
- Publicación de los resultados en la tesis de la doctoranda Cristina Nombela Otero.

DATOS DEL GRUPO DE INVESTIGACION

NECEX: Neurociencia Clínica y Experimental

Investigadora Responsable: Maria-Trinidad Herrero Ezquerro.

Posición: Catedrática de Universidad. Dpto. Anatomía Humana y Psicobiología.

Universidad de Murcia.

E-mail: mtherrer@um.es

Tlf.: 968 364683

FAX: 968 364150

Becaria asignada al proyecto *Aplicación de la neuroimagen funcional al estudio de las alteraciones cognitivo-emocionales en la enfermedad de Parkinson*: Cristina Nombela Otero.

Posición: Investigadora en prácticas de la Universidad de Murcia.

E-mail: cnombela@um.es

Tlf.: 968 364683

FAX: 968 364150

Neurorradióloga: Lucía Sánchez Alonso.

Posición: Facultativo Especialista del Área de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario

Reina Sofía de Murcia.

Ext.: 59959

Todos los pacientes seleccionados han firmado el siguiente protocolo tras asistir a una charla informativa sobre las bases de la investigación y las implicaciones de su colaboración.

Consentimiento informado

Título del estudio:

“Aplicación de la neuroimagen funcional al estudio de las alteraciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson”

El estudio para el que se solicita su participación voluntaria versa sobre las alteraciones cognitivas de la enfermedad de Parkinson. El propósito del mismo es conocer las diferencias, a nivel de activación cerebral, entre individuos sanos e individuos parkinsonianos realizando la misma tarea.

El motivo de realizarlo es que hoy sabemos que la enfermedad de Parkinson es mucho más que una enfermedad puramente motora, de forma que hay que síntomas no motores que causan al enfermo mayor sufrimiento que los motores y a los que frecuentemente no sabemos como tratar. Entre estos síntomas está la apatía y la fatiga de la atención. Éstos no ceden a la medicación clásica y para poder tratarlos necesitamos conocerlos.

Por ello le proponemos que nos ayude. Su participación consistirá en realizar unos simples ejercicios mientras se le realiza una resonancia magnética del encéfalo para hacer estudios de neuroimagen funcional.

La neuroimagen permite estudiar, sin ningún tipo de peligro para la salud del/la paciente, el estado de las estructuras cerebrales. Asimismo, la neuroimagen funcional da información sobre las áreas cerebrales que se hayan activas durante la realización de una tarea concreta. Todo ello, de **un modo completamente seguro e inócua** para el sujeto.

Su participación en este estudio es enteramente voluntaria. Si en algún momento deseara retirar su consentimiento es absolutamente libre de hacerlo sin tener que dar ninguna explicación por ello.

Si usted decide participar, el grupo de investigación NECEX – Neurociencia Clínica y Experimental, dirigido por la Dra. M^a Trinidad Herrero, le llamará por teléfono para darle una cita, de acuerdo con su disponibilidad, para que se persone en el Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia el día y a la hora indicados, llevando consigo su tarjeta del Servicio Murciano de Salud. A continuación, deberá responder a unas preguntas, propias del protocolo de actuación de los estudios con resonancia magnética, así como firmar el consentimiento para la realización de la prueba. La duración total de la prueba es de 30 minutos.

Este tipo de prueba requiere que el paciente permanezca quieto durante de la misma. Para ello, antes de comenzar se le acomodará lo mejor posible sobre la camilla y se le colocará la cabeza sobre una pequeña almohada.

Durante todo el proceso el paciente contará con una pequeña pera-pulsante para que en cualquier momento, si desea interrumpir la prueba por el motivo que sea, le sea posible avisar a los técnicos con sólo pulsarla. En ese momento la prueba se parará y, si el paciente lo desea, se puede recomenzar o terminar definitivamente.

Antes de comenzar se le transmitirán las instrucciones relativas a la tarea que debe realizar y se le dará el pequeño teclado (de 3 teclas) que debe sostener con la mano derecha; con él deberá responder a los estímulos que se presentarán. Durante la prueba aparecerán en una pantalla, a la que usted tendrá fácil acceso visual, una serie de palabras escritas en diferentes colores. Su tarea consistirá en presionar el botón que corresponda al color de la tinta en el que está escrita la palabra (azul, rojo, verde).

En este estudio participarán un total de 15 pacientes y 15 sujetos control (individuos del mismo sexo y edad que no padecen la enfermedad de Parkinson). La duración estimada del proyecto es de 1 año.

Los beneficios de este tipo de investigación consisten en el mayor conocimiento de la enfermedad de Parkinson y, con ello, en el acercamiento a la comprensión de los mecanismos que se ven alterados en la misma. La enfermedad de Parkinson (o el síndrome de Parkinson, como algunos científicos denominan a esta alteración últimamente), implica una cascada de factores que no se limitan a un neurotransmisor llamado dopamina, sino que pone en juego muchas otras sustancias cerebrales cuyos mecanismos de interconexión deben ser todavía analizados y, a partir de entonces, entendidos y abordados terapéuticamente.

No podemos y no garantizamos ni prometemos que usted recibirá algún beneficio de este estudio.

***SU FIRMA INDICA QUE USTED HA LEÍDO Y ENTENDIDO LA INFORMACIÓN ANTERIOR, QUE HA HABLADO SOBRE ESTE ESTUDIO CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL Y SU PERSONAL, QUE HA DECIDIDO PARTICIPAR BASÁNDOSE EN LA INFORMACIÓN PROPORCIONADA Y QUE LE HA SIDO ENTREGADA UNA COPIA DE ESTE FORMULARIO.**

Nombre:

Fecha:

Firma:

DERECHOS DEL PACIENTE.

Se le informa de que los datos que se puedan publicar en diarios científicos no revelarán la identidad de los sujetos.

*Al firmar este formulario, usted no renuncia a ninguno de sus derechos de responsabilidad civil en caso de lesiones personales.

Las personas que participan en experimentos médicos tienen los siguientes derechos que incluyen, pero no se limitan a:

- que se les informe sobre la naturaleza y el propósito del experimento,
- que se les expliquen los procedimientos a realizar en el experimento y de cualquier medicina o instrumentos que se utilicen,
- que se les describa cualquier malestar y los riesgos razonables,
- que se les explique, si ese es el caso, cualquier beneficio razonable que los participantes pudieran esperar,
- que se les informe de cualquier alternativa apropiada, las medicinas o aparatos que pudieran beneficiar al sujeto, sus riesgos relativos y beneficios,
- que se les informe de las vías de tratamiento médico, si las hay, disponibles al sujeto después del experimento en caso de surgir complicaciones,
- que se les dé la oportunidad de hacer preguntas concernientes al experimento o a los procedimientos usados,
- que se les haga saber que el consentimiento para participar en el experimento médico puede ser retirado en cualquier momento y que el sujeto puede terminar su participación sin perjuicio,
- que se les dé una copia del consentimiento firmado y con fecha,
- y que se les dé la oportunidad de decidir si dan consentimiento o no al experimento sin la intervención de ningún elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción, coerción o influencia indebida en la decisión del sujeto.
- Derecho a retirarse. Un sujeto siempre tiene el derecho de retirarse de un estudio tan pronto como lo desee.

RIESGOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA

El aparato de resonancia magnética utiliza un potente imán para producir imágenes del interior del cuerpo. El procedimiento es como una exploración por tomografía computerizada. Durante el tiempo de la exploración no estará expuesto a radiación, sino a un campo magnético y ondas de radiofrecuencia.

Usted no sentirá nada, sin embargo, oirá los ruidos repetidos que se corresponden a los impulsos de radiofrecuencia. Le proporcionaremos auriculares o tapones para el oído que tendrá que usar a fin de evitar molestias acústicas. El espacio dentro del imán es grande y hemos tomado algunas medidas para resolver la sensación de "claustrofobia".

El magnetismo y las ondas de radiofrecuencia no causan efectos dañinos en los niveles usados en la máquina de resonancia magnética que vamos a utilizar y se seguirán las normas de seguridad pertinentes.

Sin embargo, debido a que la resonancia magnética utiliza un imán muy fuerte que atrae el metal, todos los objetos metálicos deben ser retirados de su cuerpo antes de que usted entre en la sala de resonancia magnética. Esta restricción incluye los relojes y las tarjetas de crédito puesto que éstos podrían ser dañados (dichos artículos se guardarán). Esto quiere decir que no es posible someterse a la prueba con gafas, prótesis metálicas, electrodos de estimulación profunda, marcapasos, clips vasculares (cirugía de aneurismas cerebrales), prótesis auditivas fijas, prótesis valvulares o fragmentos de metal oculares.

Los empastes e implantes dentales NO ESTAN CONTRAINDICADOS y por lo tanto **es posible realizar la prueba sin peligro alguno.**

RIESGOS:

- Si usted tiene alguna historia de lesión de la cabeza o del ojo que involucre fragmentos de metal,
- Si usted ha trabajado alguna vez en un local con metales, si usted tiene algún tipo de dispositivo eléctrico implantado (tal como marcapasos cardíaco o electrodos de estimulación profunda),
- Si usted tiene enfermedad cardíaca severa (incluyendo susceptibilidad a las arritmias),
- Si usted pudiese estar embarazada.

Si se cumpliese alguno de los supuestos anteriores, entonces usted no debe someterse a una resonancia magnética.

Mujeres que sospechen estar embarazadas.

Si usted está embarazada, sospecha que lo está una mujer o está actualmente amamantando, usted o su bebé pueden ser expuestos a riesgo. Por tanto, es aconsejable que se asegure de que no se haya bajo ninguna de estas circunstancias antes de participar en el estudio.

Este estudio se realiza bajo la dirección de la Dra. M^a Trinidad Herrero, directora del laboratorio NECEX- Neurología Clínica y Experimental- con la doctoranda Cristina Nombela Otero como persona de contacto con los pacientes. Además, contamos con el apoyo del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Reina Sofía, que cede durante las horas convenidas el aparato de resonancia magnética del servicio de Radiodiagnóstico así como el personal especializado.

La doctoranda Cristina Nombela Otero está licenciada en Psicología y los datos que recabe de esta investigación serán utilizados para su tesis doctoral.

No existen intereses económicos detrás de este estudio, ni existe financiación alguna por parte de ninguna institución privada.

Por último, a discreción del director de la investigación o de la dirección hospitalaria, **los sujetos pueden ser retirados de este estudio** debido a circunstancias inesperadas como :

- el investigador decide que la continuación podría serle dañina
- usted necesita tratamiento no permitido en el estudio
- el estudio está cancelado
- otras razones administrativas.

Este estudio ha obtenido la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Reina Sofía, presidido por la Dra. Maeztu y respeta los principios formulados en la *World Medical Association Declaration of Helsinki (1964)*, así como en sus posteriores actualizaciones (Edimburgo, Octubre 2000).

Si usted piensa que ha experimentado **una lesión relacionada con la investigación** llame al laboratorio NECEX:

Investigadora Responsable: Dra. Maria-Trinidad Herrero Ezquerro.

Posicion: Catedrática de Universidad. Dpto. Anatomía Humana y Psicobiología. Universidad de Murcia.

E-mail: mtherrer@um.es

Tlf.: 968 364683

FAX: 968 364150

Becaria asignada al proyecto *Aplicacion de la neuroimagen funcional al estudio de las alteraciones cognitivo-emocionales en la enfermedad de Parkinson*: Cristina Nombela Otero.

Posicion: Investigadora en prácticas de la Universidad de Murcia.

E-mail: cnombela@um.es

Tlf.: 968 364683

FAX: 968 364150

Neurorradióloga: Dra. Lucía Sánchez Alonso

Posición: **Facultativo Especialista de Área** del servicio de radiodiagnóstico del Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia.

Ext.: 59959

*Si tiene cualquier **pregunta**, esperamos que nos las haga. Si usted tiene cualquier duda adicional más adelante, la doctoranda Cristina Nombela Otero en el tlf. 968 364683 gustosamente le responderá.

Los investigadores en este estudio pueden intentar contactarle nuevamente más adelante para futuras investigaciones. Usted como paciente tiene derecho a aceptar o rechazar la invitación para una nueva colaboración.

Fecha:

Nombre del paciente:

	<p>UNIVERSIDAD DE MURCIA DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA HUMANA Y PSICOBIOLOGÍA <i>Facultad de Medicina</i></p>	<p><i>Dra. M.T. Herrero Ezquerro</i> <i>Prof. Titular de Anatomía Humana Neurología y Neurocirugía Experimental</i> <i>Teléfono: 968 36 46 83</i> <i>FAX Nº: 968 36 41 50</i> <i>Email: mtherrer@um.es</i></p>
---	---	---

A QUIÉN PUEDA INTERESAR

La que suscribe, María-Trinidad Herrero Ezquerro (DNI 16529839), Catedrática de Universidad adscrita al Departamento de Anatomía Humana y Psicobiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia, y responsable del laboratorio de Neurociencia Clínica y Experimental (NECEX) de la Universidad de Murcia, como tutora científica de la investigadora en prácticas, Cristina Nombela Otero (DNI 48485088),

INFORMO de que dirijo el trabajo de la investigadora Cristina Nombela en el estudio referente a la aplicación de la resonancia magnética funcional al estudio de las alteraciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson. Asimismo, me comprometo a llevar adelante dicho estudio en colaboración con el servicio de radiodiagnóstico del Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia, tras el VºBº de la comisión de ética correspondiente.

Para que así conste dónde fuera menester firmo la presente en Murcia a 30 de Abril de 2007,

Anexo III. Consentimiento informado.**CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS PACIENTES**

D/Dña. _____
ha sido informado/a del propósito general del proyecto “Aplicación de la neuroimagen funcional al estudio de las alteraciones cognitivo-emocionales en la enfermedad de Parkinson” y de sus derechos como participante en el mismo.

También autorizo el uso de los datos propios de la investigación de forma anónima y ocultada, sin posibilidad de su identificación real (codificación mediante siglas o números).

Murcia, _____ de _____ de 2007.

- Deseo conocer los resultados de la resonancia magnética funcional que se desprendan del estudio.
- No deseo conocer los resultados de la resonancia magnética funcional que se desprendan del estudio.

Cristina Nombela Otero
Laboratorio NECEX
Dpto. Anatomía Humana y Psicobiología
Facultad de Medicina
Universidad de Murcia

Fdo.:



**Neurociencia Clínica y Experimental
(NECEX)**

Universidad de Murcia

Anexo IV. Parámetros de la secuencia de resonancia magnética funcional del estudio Piloto.

Parámetros de la secuencia de RMf PILOTO.

Loc 3 planos: 8"
 Mapa de grises 1' 10"
 T2_tse_tra 4' 02"
 Es2d_bold_Stroke 10' 48"
 Opcional: T1-tse-tra 4' 54"

SECUENCIAS.

1) Localizador.
 Cortes 1
 Factor distancia 20%
 Posición L 3.4, A10.8, F 0.5
 Orientación S> T-5.5 >C3.7
 Dirección de Fase A>>P
 Sobrem. en fase 0%
 Fo V lectura 230mm
 Fo V fase 100.0 %
 Grosor de Corte 5.1 mm
 TR 2000 ms
 TE 57ms
 Promedios 1
 Concatenaciones 1
 Filtros: filtro elíptico
 Elementos: Antena EX

2) Mapa de grises
 Grupo de cortes 1
 Cortes 36
 Factor distancia 25%
 Posición R 5.4, P 4.7, H 14,9 mm
 Orientación T>C -21.1 > S 1.3
 Dirección de Fase R >>L
 Sobrem. en fase 0%
 Fo V lectura 220 mm
 Fo V fase 100%
 Grosor de Corte 3.0 mm
 TR 525 ms
 TE (1) 6.11ms
 Promedios 1
 Concatenaciones: 1
 Filtros ninguno
 Elementos: antena EX

3) T2_tse_tra
 Grupo de Corte 1
 Cortes 36
 Factor distancia 25%
 Posición L 0.0, A 26.7, H 24.0
 Orientación T> S 5.5 > C 0.1
 Dirección de Fase R>>L

Sobrem. en fase 0
Fo V lectura 220mm
Fo V fase 100.0
Grosor de Corte 3.0
TR 7280
TE 86
Promedios 2
Concatenaciones 1
Filtros Filtro elíptico
Elementos antena EX

3) Ep2d_bold-*Stroop*
Grupo de Corte 1
Cortes 36
Factor distancia 25%
Posición L 0.0 A 26.7 H 24.0
Orientación T> S 5.5 > C 0.1
Dirección de Fase A>>P
Sobrem. en fase 0%
Fo V lectura 192 mm
Fo V fase 100%
Grosor de Corte 3.0 mm
TR 4130
TE 50
Promedios 1
Concatenaciones 1
Filtros: ninguno
Elementos: Antena EX

4) Opcional. T1_se_tra
Grupo de cortes 1
Cortes 36
Factor distancia 25%
Posición R 5.4 P 4.7 H 14.9
Orientación T> C-21.1 >S 1.3
Dirección de Fase R>>L
Sobrem. en fase 0%
Fo V lectura 220 mm
Fo V fase 100.0 %
Grosor de Corte 3.0 mm
TR 500 ms
TE 12 ms
Promedios 2
Concatenaciones 2
Filtros: Filtro datos no proa.
Elementos: Antena EX.

Anexo V. Parámetros de la secuencia de resonancia magnética funcional de las fases Test y ReTest..

Parámetros de la secuencia de RMf DEFINITIVA – Test y Retest.

Loc 3 planos	8''
Mapa de grises	1' 10''
T1_tse_tra	4' 54''
Es2d_bold_Stroke	9' 06''

SECUENCIAS.

5) Localizador.

Cortes 1
 Factor distancia 20%
 Posición L 3.4, A10.8, F 0.5
 Orientación S> T-5.5 >C3.7
 Dirección de Fase A>>P
 Sobrem. en fase 0%
 Fo V lectura 230mm
 Fo V fase 100.0 %
 Grosor de Corte 5.1 mm
 TR 2000 ms
 TE 57ms
 Promedios 1
 Concatenaciones 1
 Filtros: filtro elíptico
 Elementos: Antena EX

6) Mapa de grises

Grupo de cortes 1
 Cortes 28
 Factor distancia 25%
 Posición R 5.4, P 4.7, H 14,9 mm
 Orientación T>C -21.1 > S 1.3
 Dirección de Fase R >>L
 Sobrem. en fase 0%
 Fo V lectura 220 mm
 Fo V fase 100%
 Grosor de Corte 3.0 mm
 TR 525 ms
 TE (1) 6.11ms
 Promedios 1
 Concatenaciones: 1
 Filtros ninguno
 Elementos: antena EX

7) T1_se_tra

Grupo de cortes 1
 Cortes 28
 Factor distancia 25%
 Posición R 5.4 P 4.7 H 14.9
 Orientación T> C-21.1 >S 1.3

Dirección de Fase R>>L
Sobrem. en fase 0%
Fo V lectura 220 mm
Fo V fase 100.0 %
Grosor de Corte 3.0 mm
TR 500 ms
TE 12 ms
Promedios 2
Concatenaciones 2
Filtros: Filtro datos no proa.
Elementos: Antena EX.

8) Ep2d_bold-*Stroop*
Grupo de Corte 1
Cortes 28
Factor distancia 25%
Posición L 0.0 A 26.7 H 24.0
Orientación T> S 5.5 > C 0.1
Dirección de Fase A>>P
Sobrem. en fase 0%
Fo V lectura 192 mm
Fo V fase 100%
Grosor de Corte 3.0 mm
TR 3000
TE 50
Promedios 1
Concatenaciones 1
Filtros: ninguno
Elementos: Antena EX

Anexo VI. Coordenadas de las zonas de “conflicto cognitivo” de la fase Piloto del experimento.

Cada voxel de activación se identifica a través de las coordenadas de Talairach. De este modo, los tres valores identifican los tres ejes en el espacio (x, y, z). Ver apartado “Material y Métodos”.

A) Test *Stroop* clásico.

Tipo I: Grupo experimental.

1. 9, -18, 15: Tálamo del hemisferio derecho.
2. -26, -70, 35: Circunvolución precúnea, lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
3. -26, -77, 24: Sustancia blanca del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.
4. -38, -77, -10: Circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.

Tipo II: Grupo Experimental.

1. -45, -72, -10: Circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
2. 45, 30, 3: Circunvolución frontal inferior del hemisferio derecho.
3. 45, 37, 21: Circunvolución frontal inferior del hemisferio derecho.
4. 45, 21, -8: Circunvolución frontal inferior del hemisferio derecho.
5. 45, 20, 1: Circunvolución frontal inferior del hemisferio derecho.
6. 45, 9, 12: Lóbulo de la ínsula del hemisferio derecho.
7. 45, 7, 30: Circunvolución frontal inferior del hemisferio derecho.
8. 45, -6, 36: Circunvolución Precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
9. -27, 6, 58: Circunvolución frontal medial del hemisferio izquierdo.

- 10.-30, -60, 53: Circunvolución superior del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
- 11.-30, -67, 34: Circunvolución precuneal (área 7 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
- 12.-30, -79, -12: Circunvolución fusiforme (área 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
- 13.-30, -60, -16: Declive del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso izquierdo.
- 14.16, -68, -16: Declive del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso derecho.
- 15.6, -76, 25: Circunvolución cúnea del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
- 16.26, -76, 22: Circunvolución del lóbulo temporal del hemisferio derecho.

Tipo I: Grupo Control.

1. -27, -75, -12: Circunvolución fusiforme (área 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
2. 6, -64, -12: Declive del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso derecho.
3. -7, -24, 4: Tálamo del hemisferio izquierdo.
4. -27, -75, -12: Circunvolución fusiforme (área 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
5. 24: -27, -84, 3, Circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio derecho.
6. -7, 16, -1: Cabeza del núcleo caudado del hemisferio izquierdo.

Tipo II: Grupo Control.

- 24, -78, 18: Circunvolución cúnea del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
1. -24, -39, 45: Sustancia blanca del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
2. 24, 14, 31: Sustancia blanca del lóbulo frontal del hemisferio derecho

3. -32, 42, 31: Circunvolución frontal superior del hemisferio izquierdo.
- 34, 31, 31: Circunvolución frontal media (área 9 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
4. -39, 20, 31: Circunvolución frontal media del hemisferio izquierdo.
5. -52, 9, 31: Circunvolución frontal inferior del hemisferio izquierdo.
6. -19, 8, 31: Sustancia blanca del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
7. -58, -25, 27: Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
8. -56, -32, 38: Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
9. -56, -41, 29: Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
10. Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
11. -41, -33, 29: Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
12. -41, -44, 56: Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
13. -41, -46, -24: Culmen del lóbulo frontal del cerebelo del hemisferio izquierdo.
14. -41, 40, 24: Circunvolución frontal medial del hemisferio izquierdo.
15. -27, -90, 8: Circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
16. -27, -70, 45: Circunvolución superior del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.

Grupo Control tipo I vs Grupo Control tipo II

1. -60, -24, 27: Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
2. 55, -24, 38: Circunvolución somatosensorial primaria (área 3,1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.

3. -45, -31, 38: Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
4. 56, 10, 32: Circunvolución frontal inferior del hemisferio derecho.
5. 52, 10, 17: Circunvolución frontal inferior del hemisferio derecho.

Grupo Control tipo II vs Grupo Control tipo I.

1. 3, 21, -6: Circunvolución cingular anterior del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
- 2.

Grupo Experimental tipo I vs Grupo Experimental tipo II

3. 30, -69, -15: Declive del lóbulo posterior del cerebelo del hemisferio derecho.
4. 30, -45, 50: Sustancia blanca del parietal del hemisferio derecho.
5. 30,-79,17: Circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio derecho.
6. 30, -83, -8: Circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio derecho.
7. 3, -13, 62: Circunvolución frontal media del hemisferio derecho.
8. 32, -53, -29: Lóbulo anterior del hemisferio cerebeloso derecho.
9. 32, -66, -15: Lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso derecho.
10. 32, -47, 47: Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio derecho.
11. -52, 8, 6: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
12. -60, -32, 32: Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio derecho.
13. -38, -13, 32: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
14. -30, -13, 51: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
15. -7, -13, 65: Circunvolución frontal media del hemisferio izquierdo.

Grupo Experimental tipo II vs Grupo Experimental tipo I:

Sin “conflicto cognitivo” estadísticamente significativa.

Grupo Control tipo I vs Grupo Experimental tipo I:

1. -6, 57, 15: Circunvolución frontal media del hemisferio izquierdo.
2. -27, 51, 15: Circunvolución frontal superior del hemisferio izquierdo.
3. -15, 45, 15: Circunvolución frontal media del hemisferio izquierdo.
4. -32, 45, 24: Circunvolución frontal media (área 10 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
5. -32, 54, 8: Circunvolución frontal media del hemisferio izquierdo.
6. -6, 54, 23: Circunvolución frontal superior (área 9 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
7. -6, 66, 9: Circunvolución frontal media (área 10 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
8. 35, 54, 1: Circunvolución frontal media (área 10 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.

Grupo experimental tipo I vs Grupo Control tipo I:

1. -21, 0, -6: Putamen del hemisferio izquierdo.
2. 12, -74, 39: Circunvolución precúnea del lóbulo parietal del hemisferio derecho.

Grupo Control tipo II vs Grupo experimental tipo II:

Sin activación estadísticamente significativa.

Grupo experimental tipo II vs Grupo Control tipo II:

1. 30, -84, 18: Circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio derecho.

b) Test Stroop Emocional.Tipo I: Grupo experimental

1. 21, -69, 12: Circunvolución cúnea (área 30 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.

Tipo II: Grupo Experimental

2. -39, 3, 24: Sustancia blanca del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
3. -39, 34, 17: Circunvolución frontal media (área 19 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
4. -39, 24, 16: Sustancia blanca del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
5. -39, 15, 11: Área 13 de Brodmann del lóbulo de la ínsula del hemisferio izquierdo.
6. -39, 7, 25: Sustancia blanca del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
7. -39, -2, 45: Circunvolución frontal media (área 6 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
8. -39, -19, 67: Circunvolución prefrontal del hemisferio izquierdo.
9. -39, 26, 48: Circunvolución prefrontal del hemisferio izquierdo.
10. -39, -60, 57: Circunvolución superior del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
11. -39, -81, 7: Circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
12. -39, -69, -21: Declive del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso izquierdo.
13. 6, 29, 30: Sustancia blanca del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.
14. -41, 29, 27: Circunvolución frontal media del hemisferio izquierdo.
15. -4, 5, 65: Circunvolución frontal superior (área 6 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
16. -6, 5, 38: Circunvolución cingular del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.
17. -8, 5, 62: Circunvolución frontal medio del hemisferio izquierdo.

- 18.-8, -2, 9: Tálamo del hemisferio izquierdo.
- 19.-13, -72, 9: Circunvolución cúnea del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
- 20.-13, -72, -13: Declive del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso izquierdo.
- 21.53, -33, 52: Circunvolución somatosensorial primaria (área 3,1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.
- 22.-8, -71, 63: Circunvolución frontal superior del hemisferio izquierdo.
- 23.11, -75, -13: Declive del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso derecho.
- 24.-48, -33, 45: Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
- 25.45, 9, 52: Circunvolución frontal media del hemisferio derecho.
- 26.-30, -63, -13: Declive del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso derecho.
- 27.40, -63, -13: Circunvolución fusiforme (área 17 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio derecho.
- 28.22, -33, -1: Circunvolución parahipocampal (área 36 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho.

Tipo I: Grupo Control

1. -33, -90, 24: Circunvolución occipital superior (área 19 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
2. -29, -81, 42: Circunvolución precúnea (área 19 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
3. -29, -89, 21: Circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
4. -29, -61, -20: Declive del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso izquierdo.
5. -29, -50, -37: Amígdala del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso derecho.

6. 12, -84, -3: Circunvolución lingual (área 47 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
7. 12, -39, 37: Circunvolución cingular (área 31 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
8. 40, -39, 46: Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio derecho.
9. 14, -39, 42: Circunvolución cingular del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
- 10.-20, -56, -11: Declive del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso izquierdo.
- 11.-20, -93, -1: Circunvolución cúnea (área 17 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.

Tipo II: Grupo Control

1. 42, 33, 33: Circunvolución frontal media (área 9 de Brodmann) del hemisferio derecho.
2. -49, -30, 44: Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
3. -62, -30, 26: Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
4. -20, -30, 12: Núcleo Pulvinar del tálamo del hemisferio izquierdo.
5. -20, -24, 65: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
6. -52, 8, 9: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
7. -52, -62, -9: Circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
8. -32, -79, -8: Circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
9. 17, -85, -9: Circunvolución lingual (área 47 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.

- 10.37, -83, -9: Circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- 11.-22, -58, 46: Circunvolución superior del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
- 12.-22, -5, 9: Putamen del hemisferio izquierdo.

Grupo Experimental tipo I vs Grupo Experimental tipo II

1. -30, -81, -9: Circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
2. -1, -75, -9: Circunvolución lingual (área 47 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
3. -33, -17, 65: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
4. 1, -72, -7: Circunvolución lingual (área 47 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
5. -32, -49, 49: Circunvolución superior del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
6. -9, 2, 58: Circunvolución frontal media del hemisferio izquierdo.
7. -32, -16, 65: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
8. -33, 2, 49: Circunvolución frontal media (área 6 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
9. -33, -82, -7: Circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.

Grupo Experimental tipo II vs Grupo Experimental tipo I

Sin activación estadísticamente significativa.

Grupo Control tipo I vs Grupo Control tipo II

1. -54, -36, 45: Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.

2. -59, -36, 25: Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
3. 39, 30, 34: Circunvolución frontal media (área 9 de Brodmann) del hemisferio derecho.
4. -37, -30, 45: Sustancia blanca del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
5. -20, -36, 45: Sustancia blanca del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
6. 52, -36, 44: Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio derecho.
7. 52, 8, 19: Circunvolución frontal inferior del hemisferio derecho.

Grupo Control tipo II vs Grupo Control tipo I

1. 0, 39, -18: Circunvolución recta del lóbulo forntal del hemisferio derecho.
2. -5, -50, 33: Circunvolución precúnea del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
3. 5, -50, -47: IV Ventrículo del hemisferio derecho.
4. -21, -23, -16: Circunvolución parahipocampal (área 36 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.
5. 20, -31, -16: Culmen del lóbulo anterior del hemisferio cerebeloso izquierdo.
6. -8, 60, 14: Circunvolución frontal media del hemisferio izquierdo.
7. -8, 35, 15: Circunvolución cingular anterior del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.

Grupo experimental tipo I vs Grupo Control tipo I

1. -30, -81, -9: Circunvolución occipital superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
2. 2, -73, -8: Circunvolución lingual (área 47 de Brodmann) del hemisferio derecho.
3. 2, -2, 51: Circunvolución frontal media (área 6 de Brodmann) del hemisferio derecho.

4. -34, -82, -6: Circunvolución occipital inferior (área 18 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
5. -29, 1, 50: Circunvolución frontal media del hemisferio izquierdo.
6. -52, 1, 33: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
7. -34, -18, 66: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.

Grupo Control tipo I vs Grupo Experimental tipo I

Sin activación estadísticamente significativa.

Grupo experimental tipo II vs Grupo Control tipo II

1. 43, 12, 55: Circunvolución frontal media (área 6 de Brodmann) del hemisferio derecho.

Grupo Control tipo II vs Grupo experimental tipo II

Sin activación estadísticamente significativa.

Anexo VII. Coordenadas de las zonas de “conflicto cognitivo” de las fase Test del experimento.

Cada voxel de activación se identifica a través de las coordenadas de Talairach. De este modo, los tres valores identifican los tres ejes en el espacio (x, y, z). Ver apartado “Material y Métodos”.

Grupo experimental (“ausencia de conflicto cognitivo”)

22, -6, -1: Glóbo pálido del hemisferio derecho.

Grupo experimental (“conflicto cognitivo”)

Ausencia de resultados estadísticamente significativos.

Grupo Control (“conflicto cognitivo”)

Ausencia de resultados estadísticamente significativos.

Grupo Control (“ausencia de conflicto cognitivo”)

1. -48, -21, 24: Circunvolución somatosensorial primaria (área 3,1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
2. -9, -54, 48: Circunvolución precúnea del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.

Grupo experimental (“conflicto cognitivo” vs “ausencia de conflicto cognitivo”)

1. -18, -54, -30: Lóbulo anterior del cerebelo izquierdo,
2. -15, -60, -36: Amígdala del lóbulo posterior del cerebelo izquierdo.
3. -24, -60, -24: Culmen del lóbulo anterior del cerebelo izquierdo.
4. -54, -57, 27: Circunvolución temporal superior del hemisferio izquierdo. Sustancia blanca.
5. -27, -24, -9: Circunvolución parahipocampal (área 36 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.

6. -30, -12, -15: Circunvolución Parahipocampal (área 36 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.
7. 3, 24, 21: Circunvolución cingular anterior (área 24 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
8. -6, 15, 48: Circunvolución frontal superior del hemisferio izquierdo.
9. -30, -75, -6: Circunvolución lingual (área 47 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
10. 24, -3, -3: Putamen del hemisferio derecho.
11. 18, 3, -6: Globo Pálido lateral derecho.
12. 30, 36, 21: Circunvolución del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
13. 30, 21, 24: Circunvolución del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
14. 6, -57, -15: Culmen del lóbulo anterior del cerebelo izquierdo.
15. -3, -60, -21: Culmen del lóbulo anterior del cerebelo izquierdo.
16. 45, -42, 30: Circunvolución supramarginal (área 40 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.
17. 42, -51, 33: Circunvolución supramarginal (área 40 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.
18. -18, -27, 18: Cola del núcleo caudado, hemisferio izquierdo.
19. 18, -6, 27: Circunvolución cingular anterior del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
20. -36, -6, 30: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
21. 42, -30, 39: Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio derecho.
22. 42, -27, 48: Circunvolución somatosensorial primaria (área 3,1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.
23. 6, 9, 51: Circunvolución frontal superior (área 6 de Brodmann) del hemisferio derecho.
24. -54, 6, 27: Circunvolución temporal superior (área 22 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.

Grupo experimental (“ausencia de conflicto cognitivo” vs “conflicto cognitivo”)

1. 24, -3, -3: Putamen del hemisferio derecho.
2. -18, -54, -30: Lóbulo anterior del cerebelo izquierdo.
3. -15, -60, -36: Amígdala del lóbulo posterior del cerebelo izquierdo.

Grupo control (“conflicto cognitivo” vs “ausencia de conflicto cognitivo”)

No hay resultados estadísticamente significativos.

Grupo control (“ausencia de conflicto cognitivo” vs “conflicto cognitivo”)

No hay resultados estadísticamente significativos.

Grupo experimental vs Grupo control

No hay resultados estadísticamente significativos.

Grupo control vs Grupo experimental

1. -36, -12, 36: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
1. -6, 39, 42: Circunvolución frontal media del hemisferio izquierdo.
2. 3, -57, 45. Circunvolución precunea (área 7 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.
3. 15, -63, 39: Circunvolución precunea (área 7 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.
4. -45, -24, 27: Circunvolución inferior del lóbulo parietal (área 40 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.

Fase Test. Grupo experimental sin entrenamiento vs Grupo experimental con entrenamiento

1. -66, -21, 0: Circunvoluciones superior (área 22 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.

2. -66, -27, -9: Circunvoluciones media (área 21 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.
3. -6, -63, 21: Circunvolución precúnea del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
4. 54, -45, 3: Circunvoluciones media del lóbulo temporal (área 21 de Brodmann) del hemisferio derecho.

Fase Test. Grupo experimental con entrenamiento vs. Grupo experimental sin entrenamiento

Ausencia de activaciones estadísticamente significativas.

Anexo VIII. Coordenadas de las zonas de “conflicto cognitivo” de las fase Re-TEST del experimento.

Cada voxel de activación se identifica a través de las coordenadas de Talairach. De este modo, los tres valores identifican los tres ejes en el espacio (x, y, z). Ver apartado “Material y Métodos”.

Grupo experimental sin entrenamiento (“ausencia de conflicto cognitivo”)

39, -87, 18: Circunvolución media (área 19 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.

42, -72, 18: Circunvolución media del lóbulo temporal (área 21 de Brodmann) del hemisferio derecho.

-36, 48, 3: Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo

-18, -87, 36: Circunvolución cúnea (área 19 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.

18, -6, -57, -6: Cúlmen del lóbulo anterior del cerebelo derecho.

-24, -9, 9: Putamen del núcleo lentiforme del cerebelo izquierdo.

48, -75, 0: Circunvolución media del lóbulo occipital del hemisferio derecho.

45, -84, 6: Circunvolución media (área 19 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.

39, -15, 27: Circunvolución somatosensorial primaria (área 3,1 y 2 de Brodmann) del parietal del hemisferio derecho.

9, -30, 36: Circunvolución cingular del lóbulo límbico del hemisferio derecho.

12, -33, 66: Circunvolución Somatosensorial primaria (área 3,1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.

-53, -36, 6: Circunvolución superior del lóbulo temporal hemisferio izquierdo.

-30, -69, 48: Circunvolución superior del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann) del lóbulo izquierdo.

-9, 18, 0: Cabeza del núcleo caudado del hemisferio izquierdo.

Grupo experimental sin entrenamiento (“conflicto cognitivo”)

Ausencia de diferencias significativas.

Grupo experimental con entrenamiento (“ausencia de conflicto cognitivo”)

1. -27, -18, 51: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
2. -15, -51, -27: Lóbulo anterior del del cerebelo izquierdo.
3. 9, -72, -21: Declive del lóbulo cerebelosos posterior del hemisferio derecho.
4. 15, -66, -24: Lóbulo anterior del hemisferio cerebeloso derecho.
5. -39, -51, 30: Circunvolución supramarginal (área 40 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
6. -60, -36, -18: Circunvolución inferior (área 20 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.
7. -54, -36, -6: Circunvolución media del lóbulo temporal (área 21 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
8. -51, -42, -15: Circunvolución fusiforme (área 17 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
9. 36, -42, -9: Circunvolución fusiforme (área 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
10. 39, -87, 18: Circunvolución media (área 19 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
11. 42, -72, 18: Circunvolución media del lóbulo temporal (área 21 de Brodmann) del hemisferio derecho.
12. -36, 48, 3: Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo
13. -18, -87, 36: Circunvolución Cúnea (área 19 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
14. 18, -6, -57, -6: Cúlmen del lóbulo anterior del cerebelo derecho.
15. -24, -9, 9: Putamen del núcleo lentiforme del cerebelo izquierdo.

- 16.48, -75, 0: Circunvolución media del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
- 17.45, -84, 6: Circunvolución media (área 19 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
- 18.39, -15, 27: Circunvolución somatosensorial primaria (área 3, 1 y 2 de Brodmann) del parietal del hemisferio derecho.
- 19.9, -30, 36: Circunvolución cingular del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
- 20.12, -33, 66: Circunvolución somatosensorial primaria (área 3, 1 y 2 de Brodmann)(área 3 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.
- 21.-53, -36, 6: Circunvolución superior del lóbulo temporal hemisferio izquierdo.
- 22.-30, -69, 48: Circunvolución superior del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann) del lóbulo izquierdo.
- 23.-9, 18, 0: Cabeza del núcleo caudado del hemisferio izquierdo.

Grupo experimental con entrenamiento (“conflicto cognitivo”)

Ausencia de diferencias significativas.

Grupo Control (“conflicto cognitivo”)

1. -51, -27, 0: Circunvoluciones temporal superior (área 22 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
2. -54, -18, 6: Circunvoluciones temporal superior (área 41 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
3. 6, -15, 66: Circunvoluciones frontal media del hemisferio derecho.
4. 3, -78, 30: Circunvoluciones Cunea del lóbulo occipital (área 19 de Brodmann) del hemisferio derecho.
5. -3, -72, 36: Circunvoluciones precúnea del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.

6. 3, -66, 36: Circunvoluciones precúnea del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
7. 15, -60, 54: Circunvoluciones superior del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann) del hemisferio derecho.
8. 3, -60, 48: Circunvoluciones precúnea del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann) del hemisferio derecho.
9. 45, -12, -33: Circunvolución temporal inferior (área 20 de Brodmann) del hemisferio derecho.
10. -54, -6, -27: Circunvolución temporal inferior (área 20 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
11. 42, -21, -12: Circunvolución temporal inferior (área 20 de Brodmann) del hemisferio derecho.
12. 39, -15, -6: Lóbulo de la ínsula del hemisferio derecho.
13. -45, -12, 9: Lóbulo de la ínsula del hemisferio izquierdo.
14. -51, -12, -3: Circunvolución temporal superior del hemisferio izquierdo.
15. 6, -18, 36: Circunvolución cingular del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
16. -3, -24, 33: Circunvolución cingular (área 23 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.
17. 15, -57, 24: Circunvolución precúnea del lóbulo parietal del hemisferio derecho.
18. -15, -48, 57: Circunvolución precúnea del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
19. -21, -48, 51: Circunvolución precúnea del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
20. -21, -45, 66: Circunvolución somatosensorial primaria (área 3, 1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.

Grupo Control (“ausencia de conflicto cognitivo”)

1. 51, 18, 15: Circunvoluciones frontal inferior (área 45 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.

2. 33, -69, -27: Tuber del lóbulo posterior del hemisferio derecho.
3. -39, -60, 48: Circunvoluciones superior del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann) del hemisferio derecho.
4. -42, -51, 36: Circunvoluciones supramarginal (área 40 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
5. -33, -69, 39: Circunvoluciones precúnea del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.

Grupo experimental “ausencia de conflicto cognitivo vs. “conflicto cognitivo”

1. 36, 3, 36: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
2. -54, -36, -18: Circunvolución inferior del lóbulo temporal (área 20 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
3. -36, 48, -3 Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
4. -18, -51, 42: Circunvolución precúnea del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
5. -18, -60, 33: Circunvolución precúnea del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
6. 30, -48, -3: Circunvolución parahipocámpica (área 19 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
7. 18, -72, -6: Circunvolución lingual (área 47 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
8. -6, -45, 66: Circunvolución somatosensorial primaria (área 3, 1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
9. 39, -9, 42: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
10. -51, -39, -9: Circunvolución media del lóbulo temporal (área 21 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.

11. -33, 45, 9: Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
12. -15, -48, -33: Amígdala del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso izquierdo.
13. -54, -36, -18: Circunvolución inferior del lóbulo temporal (área 20 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
14. 30, 12, 42: Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
15. 42, -12, 27: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
16. 36, -42, -6: Circunvolución parahipocámpica (área 19 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
17. -9, -78, 21: Circunvolución cúnea del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
18. -36, -6, 30: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
19. 3, -57, 0: Culmen del lóbulo anterior del hemisferio cerebeloso derecho.
20. -6, -63, 3: Circunvolución lingual (área 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
21. -15, -63, 3: Circunvolución lingual (área 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
22. -15, -63, -3: Circunvolución lingual (área 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
23. -3, -66, 45: Circunvolución precúnea (área 7 de Brodmann, en la cara interhemisférica) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
24. 12, -36, 39: Circunvolución cingular del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
25. -33, 15, 36: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
26. -33, 24, 39: Circunvolución media (áreas 8, 9 y 10 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.

27.21, -27, 60: Circunvolución somatosensorial primaria (área 3, 1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.

Grupo experimental “conflicto cognitivo vs. “ausencia de conflicto cognitivo”

Ausencia de diferencias estadísticamente significativas.

Grupo experimental sin entrenamiento vs. Grupo experimental con entrenamiento

1. -18, -60, 33: Circunvolución precúnea del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
2. -12, -54, 36: Circunvolución precúnea del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
3. 42, -12, 21: Lóbulo de la ínsula del hemisferio derecho.
4. 39, 6, 36: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
5. -27, 36, 30: Circunvolución superior del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
6. -42, 44, 24: Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo
7. -45, -21, 3: Circunvolución superior (área 22 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.
8. -3, -81, 15: Circunvolución cúnea (área 18 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
9. -9, -78, 21: Circunvolución cúnea del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
- 10.6, -78, 21: Circunvolución cúnea del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
- 11.-9, -78, 21: Circunvolución cúnea del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.

- 12.6, -78, 6: Circunvolución cúnea del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
- 13.-9, -57, -36: Amígdala del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso izquierdo.
- 14.-15, -48, -33: Amígdala del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso izquierdo.
- 15.-3, -66, -30: Úvula del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso izquierdo.
- 16.-9, -66, 0: Circunvolución lingual (área 47 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio izquierdo.
- 17.0, -60, -3: Culmen del lóbulo anterior del hemisferio cerebeloso izquierdo.
18. -57, -24, 39: Circunvolución somatosensorial primaria (área 3, 1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
- 19.-48, -21, 33: Circunvolución somatosensorial primaria (área 3, 1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
- 20.-36, -15, 18: Área 13 de Brodmann del lóbulo de la ínsula del hemisferio izquierdo.
- 21.-63, -36, 6: Circunvolución superior del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.
- 22.9, -12, 51: Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- 23.-24, -15, 6: Núcleo putamen del hemisferio derecho.
- 24.-15, -12, 9: Núcleo ventrolateral del tálamo del hemisferio izquierdo.
- 25.27, 3, 24: Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- 26.15, -51, -3: Culmen del lóbulo anterior del hemisferio cerebeloso derecho.
- 27.15, -30, 63: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- 28.-9, 21, -3: Circunvolución cingular anterior del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.
- 29.18, -60, 12: Circunvolución cingular posterior (área 31 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho.

- 30.-36, -69, 30: Circunvolución angular del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
- 31.-9, 18, -18: Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
- 32.6, 51, -9: Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio derecho.

Grupo experimental con entrenamiento vs. Grupo experimental sin entrenamiento

1. 51, -39, 6: Circunvolución superior del lóbulo temporal del hemisferio derecho.
2. 48, -42, 3: Circunvolución media del lóbulo temporal (área 21 de Brodmann) del hemisferio derecho.

Grupo Control (“ausencia de conflicto cognitivo vs. conflicto cognitivo”)

1. 51, 18, 15: Circunvoluciones frontal inferior (área 45 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
2. 33, -69, -27: Tuber del lóbulo posterior del hemisferio derecho.
3. -39, -60, 48: Circunvoluciones superior del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann).
4. -42, -51, 36: Circunvoluciones supramarginal (área 40 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
5. -33, -69, 39: Circunvoluciones precúnea del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.

Grupo Control (“conflicto cognitivo vs. ausencia de conflicto cognitivo”)

- 17.-51, -27, 0: Circunvoluciones temporal superior (área 22 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
- 18.-54, -18, 6: Circunvoluciones temporal superior (área 41 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
- 19.6, -15, 66: Circunvoluciones frontal media del hemisferio derecho.

- 20.3, -78, 30: Circunvoluciones cuneal del lóbulo occipital (área 19 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- 21.-3, -72, 36: Circunvoluciones precuneal del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
- 22.3, -66, 36: Circunvoluciones precuneal del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
- 23.15, -60, 54: Circunvoluciones superior del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- 24.3, -60, 48: Circunvoluciones precuneal del lóbulo parietal (área 7 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- 25.45, -12, -33: Circunvolución temporal inferior (área 20 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- 26.-54, -6, -27: Circunvolución temporal inferior (área 20 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
- 27.42, -21, -12: Circunvolución temporal inferior (área 20 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- 28.39, -15, -6: lóbulo de la ínsula del hemisferio derecho.
- 29.-45, -12, 9: lóbulo de la ínsula del hemisferio izquierdo.
- 30.-51, -12, -3: Circunvolución temporal superior del hemisferio izquierdo.
- 31.6, -18, 36: Circunvolución cingular del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
- 32.-3, -24, 33: Circunvolución cingular (área 23 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.
- 17.15, -57, 24: Circunvolución precuneal del lóbulo parietal del hemisferio derecho.
18. -15, -48, 57: Circunvolución precuneal del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
19. -21, -48, 51: Circunvolución precuneal del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
20. -21, -45, 66: Circunvolución somatosensorial primaria (área 3,1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.

Grupo experimental sin entrenamiento vs. Control

1. 9, -18, 36: Circunvolución cingular anterior del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
2. 0, -27, 33: Circunvolución cingular anterior del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.
3. 9, -30, 42: Circunvolución cingular del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
4. 3, -75, 21: Circunvolución cúnea (área 18 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
5. 3, -72, 36: Circunvolución precúnea (área 7 de Brodmann, en la cara interhemisférica) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.
6. -6, -66, 42: Circunvolución precúnea del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
7. -51, -12, -3: Circunvolución superior del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.
8. -54, -27, 0: Circunvolución superior del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.
28. 15, -60, 0: Circunvolución lingual (área 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
9. 15, -51, 0: Circunvolución lingual (área 47 de Brodmann) del lóbulo occipital hemisferio derecho.
10. -18, 15, -15: Circunvolución inferior del lóbulo frontal (área 47 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
11. 15, -78, 15: Circunvolución cúnea (área 18 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
29. 9, -78, 0: Circunvolución lingual (área 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
12. 18, -9, -21: Circunvolución Parahipocampal (área 36 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
13. 18, -60, 54: Circunvolución precúnea (área 7 de Brodmann, en la cara interhemisférica) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.

- 14.-18, -51, 51: Circunvolución precúnea del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
- 15.12, -81, 42: Circunvolución precúnea del lóbulo parietal del hemisferio derecho.
- 16.45, -9, -30: Circunvolución inferior del lóbulo temporal (área 20 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- 17.36, -15, -30: Circunvolución del uncus del lóbulo límbico (área 20 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- 18.63, -15, -9: Circunvolución media del lóbulo temporal (área 21 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- 19.9, -18, 63: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- 20.-9, -57, -3: Culmen del lóbulo anterior del hemisferio cerebeloso izquierdo.
- 21.-3, 27, -24: Circunvolución recta (área 11 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
- 22.-9, 36, -18: Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
- 23.-6, 24, -15: Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
- 24.39, -12, -3: Lóbulo de la ínsula del hemisferio derecho.
- 25.18, -63, 27: Circunvolución precúnea del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
- 26.0, 3, 33: Circunvolución cingular del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.
- 27.0, -6, 33: Circunvolución cingular del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.
- 28.-6, 51, -9: Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
- 29.3, 54, 0: Circunvolución media (área 10 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.

- 30.60, 0, 30: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- 31.48, -6, 24: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- 32.6, 42, -3: Lóbulo de la ínsula del hemisferio derecho.
- 33.33, 12, 3: Lóbulo de la ínsula del hemisferio derecho.
- 34.-18, -3, 51: Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
- 35.-9, -6, 54: Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.

Control vs. Grupo experimental sin entrenamiento

1. -21, -9, 9: Núcleo Putamen del hemisferio derecho.
2. -51, 18, 15: Circunvolución inferior (área 45 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
3. -48, 6, 27: Circunvolución inferior (área 9 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
4. -39, -60, 48: Circunvolución superior (área 7 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
5. -54, -57, 21: Circunvolución superior del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.
6. -45, -51, 36: Circunvolución supramarginal (área 40 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
7. 36, -66, -24: Tuber del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso derecho.
8. 33, -66, -33: Amígdala del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso derecho.
9. -12, -21, 51: Circunvolución media del lóbulofrontal del hemisferio izquierdo.
10. 18, 33, 27: Circunvolución media (área 9 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.

Grupo experimental con entrenamiento vs. control.

1. -54, -27, 0: Circunvolución superior del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.
2. -48, -3, -30: Circunvolución inferior del lóbulo temporal (área 20 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
3. -54, -18, 6: Circunvolución superior (área 41 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.
4. 3, -78, 30: Circunvolución cúnea (área 17 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
5. -3, -72, 36: Circunvolución Precunea (área 7 de Brodmann) del parietal del hemisferio izquierdo.
6. 0, -50, 48: Circunvolución Precunea (área 7 de Brodmann) del parietal del hemisferio izquierdo.
7. 45, -15, -30: Circunvolución inferior (área 20 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio derecho.
8. 35, -15, -30: Uncus (área 20 de Brodmann) del lóbulo límbico del del hemisferio derecho.
9. 18, -9, -21: Circunvolución Parahipocampal (área 36 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
10. -33, 30, -9: Circunvolución inferior del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
11. 42, 9, -27: Circunvolución superior (área 38 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio derecho.
12. 6, -18, 36: Circunvolución cingular del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
13. 0, -33, 36: Circunvolución cingular del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.
14. 15, -78, 15: Circunvolución cúnea (área 17 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
15. 9, -78, 9: Circunvolución cúnea (área 17 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.

- 16.15, -60, 0: Circunvolución lingual (área 47 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
- 17.12, -51, 0: Circunvolución lingual (área 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
- 18.21, -51, 0: Circunvolución lingual (área 47 de Brodmann) del lóbulo occipital del hemisferio derecho.
- 19.6, -15, 66: Circunvolución medial del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- 20.27, -12, 12: Núcleo putamen del núcleo lentiforme del hemisferio derecho.
- 21.3, 33, -24: Circunvolución recta (área 11 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- 22.-6, 39, -21: Circunvolución orbitaria del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
- 23.-6, -48, 66: Circunvolución somatosensorial primaria (área 3,1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
- 24.-21, -45, 66: Circunvolución somatosensorial primaria (área 3,1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
- 25.0, -3, 30: Circunvolución cingular del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.
- 26.3, 6, 33: Circunvolución cingular del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
- 27.-9, 3, 39: Circunvolución cingular (área 24 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.
- 28.-18, 12, -15: Circunvolución inferior (área 47 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
- 29.51, 33, 0: Circunvolución inferior del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- 30.48, 42, -3: Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- 31.39, -15, -6: Lóbulo de la ínsula del hemisferio derecho.

- 32.3, 54, 0: Circunvolución media (área 10 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- 33.18, 24, -15: Circunvolución inferior del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- 34.3, 21, 15: Cuerpo caloso del hemisferio derecho.
- 35.-12, -59, -3: Culmen del lóbulo anterior del hemisferio cerebeloso izquierdo.
- 36.-45, -9, 9: Lóbulo de la ínsula del hemisferio izquierdo.
- 37.21, -72, -15: Declive del lóbulo posterior del hemisferio cerebeloso derecho.
- 38.-3, -45, 48: Circunvolución precúnea (área 7 de Brodmann, en la cara interhemisférica) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
- 39.60, -9, 24: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- 40.63, -12, 6: Circunvolución superior del lóbulo temporal del hemisferio derecho.
- 41.6, 42, -3: Circunvolución cingular anterior del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
- 42.63, -12, -15: Circunvolución inferior (área 21 de Brodmann) del lóbulo temporal del hemisferio derecho.
- 43.60, -12, -5: Circunvolución media del lóbulo temporal (área 21 de Brodmann) del hemisferio derecho.
- 44.-9, -6, 54: Circunvolución media del lóbulo temporal (área 21 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
- 45.-60, -6, -3: Circunvolución media del lóbulo temporal (área 21 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.
- 46.-63, -18, 21: Circunvolución poscentral del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
- 47.9, -30, 54: Lóbulo paracentral del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
- 48.33, 9, 3: Claustro del hemisferio derecho.

Control vs. Grupo experimental con entrenamiento

1. -51, 18, 15: Circunvolución inferior (área 45 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
2. 36, -66, 24: Circunvolución media del lóbulo temporal (área 21 de Brodmann) del hemisferio derecho.
3. -39, -54, 36: Circunvolución angular del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
4. -39, -66, 36: Circunvolución precúnea (área 39 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
5. -39, -60, 51: Circunvolución superior (área 7 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
6. -54, -57, 21: Circunvolución superior del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo.
7. -24, -45, -3: Circunvolución Parahipocampal (área 36 de Brodmann) del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.
8. -12, -21, 15: Núcleo dorsal lateral del tálamo del hemisferio izquierdo.
9. 45, -48, 33: Circunvolución supramarginal (área 40 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.
10. 15, 30, 21: Circunvolución cingular anterior del lóbulo límbico del hemisferio derecho.
11. -30, 21, 6: Lóbulo de la ínsula del hemisferio izquierdo.
12. 12, 9, 48: Circunvolución media (área 6 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.

Anexo IX. Coordenadas de las zonas de activación cerebral resultante de las comparaciones entre la fase Test y la fase ReTest.

Cada voxel de activación se identifica a través de las coordenadas de Talairach. De este modo, los tres valores identifican los tres ejes en el espacio (x, y, z). Ver apartado “Material y Métodos”.

Grupo Experimental sin entrenamiento. Test-ReTest

1. 48, -42, 3: Circunvolución media del lóbulo temporal (área 21 de Brodmann) del hemisferio derecho.
2. 57, -39, 6: Circunvolución superior del lóbulo temporal del hemisferio derecho.
3. 6, 39, 33: ·Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
4. 18, -15, 3: Tálamo del hemisferio derecho.

Grupo Experimental sin entrenamiento. ReTest – Test

Ausencia de actividad significativa.

Grupo Experimental con entrenamiento. ReTest-Test

1. -39, 27, 3: Circunvolución inferior del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
2. 3, 18, -18: Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio derecho.
3. -21, 3, 9: Putamen del hemisferio izquierdo.
4. -39, -54, 36: Circunvolución angular del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
5. -45, -6, 12: Lóbulo de la ínsula (áreas 13 y 14 de Brodmann) del hemisferio izquierdo.

Control Retest vs. Control Test

1. 3, -36, -57, 39: Circunvolución parietal inferior del hemisferio izquierdo.

2. -33, -60, 36: Circunvolución angular del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo (área 39 de Brodmann).
3. -45, -51, 42: Circunvolución parietal inferior del hemisferio izquierdo.

Control Test vs. Control Retest

1. -18, -45, 63: Circunvolución somatosensorial primaria (área 3,1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
2. -21, -48, 51: Circunvolución precunea (área 7 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio izquierdo.
3. -30, -3, 36: Lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
4. -36, -6, 30: Circunvolución precentral o motora (área 4 de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
5. 42, -30, 39: Circunvolución parietal inferior del hemisferio derecho.
6. 42, -27, 48: Circunvolución somatosensorial primaria (área 3,1 y 2 de Brodmann) del lóbulo parietal del hemisferio derecho.
7. 6, 9, 51: Circunvolución frontal superior del hemisferio derecho (área 6 de Brodmann).
8. -54, 6, 27: Circunvolución frontal inferior del hemisferio izquierdo (área 9 de Brodmann).
9. -5, 5, 35: Circunvolución cingular inferior del lóbulo límbico del hemisferio izquierdo.
10. 9, -30, 45: Lóbulo frontal del hemisferio derecho.
11. 12, -21, 39: Circunvolución cingular inferior del lóbulo límbico del hemisferio derecho.

Grupo experimental sin entrenamiento: Test vs Retest

1. 48, -42, 3: Circunvolución media del lóbulo temporal (área 21 de Brodmann) del hemisferio derecho.
2. 57, -39, 6: Circunvolución superior del lóbulo temporal del hemisferio derecho

Grupo experimental sin entrenamiento: Retest vs Test.

Ausencia de activaciones estadísticamente significativas.

Grupo experimental con entrenamiento: Test vs. Retest

1. -21, -30, 9: Núcleo Pulvinar del tálamo del hemisferio izquierdo.
2. -33, -54, 15: áreas de activación difusa en los lóbulos temporal y parietal

Grupo experimental con entrenamiento: Retest vs. Test

6. -39, 27, 3: Circunvolución inferior del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
7. -48, 36, 3: Circunvolución inferior del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
8. -9, 33, -18: Circunvolución media del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.
9. 3, 18, -18: Circunvolución media (área de Brodmann) del lóbulo frontal del hemisferio derecho.

Anexo X. Correspondencia de las nomenclatura anatómica con las áreas de Brodmann.

Lóbulo Frontal: Circunvolución...

- Superior o 1ª Frontal (áreas 8, 9 y 10 de Brodmann)
- Media o 2ª Frontal (área 46 de Brodmann)
- Inferior o 3ª Frontal: Pars Opercularis (área 44 de Brodmann) y Pars Triangularis (área 45 de Brodmann)
- Precentral o Frontal ascendente o Motora (área 4 de Brodmann)
- Orbitaria (áreas 10, 11 y 12 de Brodmann)
- Recta (área 11 de Brodmann)
- Prefrontal inferior (área 44-45 de Brodmann)
- Prefrontal dorsolateral (área 9 de Brodmann)
- Área premotora o motora suplementaria (área 6 de Brodmann de la cara interhemisférica)

Lóbulo Parietal: Circunvolución...

- Postcentral o somatosensorial o parietal ascendente (áreas 3, 1 y 2 de Brodmann)
- Parte inferior de la parietal ascendente (área 43 de Brodmann)
- Superior (área 5 y 7 de Brodmann)
- Supramarginal o parietal inferior (área 40 de Brodmann)
- Angular (área 39 de Brodmann)
- Precuneus (área 7 de la cara interhemisférica)

Lóbulo Occipital: Circunvoluciones...

- Superior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann)
- Inferior (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann)
- Lingual (área 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica)
- Fusiforme (área 17 de Brodmann)
- Cúnea (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann de la cara interhemisférica)

Lóbulo Temporal: Circunvoluciones...

- Parte polar (área 38 de Brodmann)
- Superior (área 22 de Brodmann)
- Media (área 21 de Brodmann) –T2
- Inferior (área 20 de Brodmann) – T3
- Temporo-occipital o Fusiforme (área 37 de Brodmann) –T3 caudal
- Parahipocampal o del hipocampo (área 36 de Brodmann)
- Gancho del hipocampo (área 28 de Brodmann)
- Entorrinal (área de 35 Brodmann)

Lóbulo de la Ínsula (áreas 13 y 14 de Brodmann)

Sistema Límbico: Circunvoluciones...

- Cingular anterior (área 24 y 33 de Brodmann), media (área 23 de Brodmann) y posterior (área 29 de Brodmann)
- Prelímbica (área 32 de Brodmann)
- Infralímbica (área 25 de Brodmann)

VII. BIBLIOGRAFÍA.

-
- Aarsland D., Cummings JL. Depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 161-162.
- Aarsland D., Larsen JP., Goek Lim N., et al., Range of neuropsychiatry disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 1999; 67: 492-496.
- Aarsland D., Karlsen K. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Curr Psychiatry Rep.* 1999; 1: 61-68.
- Aarsland D., Zaccai J., Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20: 1255-1263.
- Agid Y., Javoy-Agid F., Ruberg M. Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease. En: Marsden CD., Fahn S. *Movement disorders 2.* London: Butterworths. 1987: 166-230.
- Albert ML., Feldman RG., Willis AL. The "subcortical dementia" of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1971; 37: 121-130.
- Albin RL., Young AB., Penny JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1998; 12: 366-375.
- Alegret M., Junque C., Pueyo R., Valldeoriola F., Vendrell P., Tolosa E., Mercader JM. MRI atrophy parameter related to cognitive and motor impairment in Parkinson's disease. *Neurologia.* 2001; 16: 63-69.
- Alexander GE., Crutcher MD., DeLong MR Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res.* 1990; 85: 119-146.
- Alexander GE., Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 1990; 13: 266-271.
- Alexander GE., DeLong MR., Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986; 9: 357-381.

- Andersson R., Krogstad JM., Finset A. Apathy and depressed mood in acquired brain damage: relationship to lesion location and psychophysiological reactivity. *Psychol Med.* 1999; 147: 22-30.
- Antonucci AS., Gansler DA., Tan S., Bhadelia R., Patz S., Fulwiler C. Orbitofrontal correlates of aggression and impulsivity in psychiatric patients. *Psychiatry Res.* 2006; 147: 213-220.
- Arjona V., Minguez-Castellanos A., Montoro RJ., Ortega A., Escamilla F., Toledo-Aral JJ., Pardal R., Méndez-Ferrer S., Martín JM., Pérez M., Katati MJ., Valencia E., García T., López-Barneo J. Autotransplantation of human carotid body cell aggregates for treatment of Parkinson's Disease. *Neurosurgery.* 2003; 53: 321-328.
- Arantes PR., Cardoso EF., Barreiros MA., Teixeira MJ., Gonçalves MR., Barbosa ER., Sukwinder SS., Leite CC., Amaro E. Performing functional magnetic resonance imaging in patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2006; 21: 1154-1162.
- Arnulf I., Konofal E., Merino-Andreu M., Houeto JL., Mesnage V., Welter ML., Lacomblez L., Golmard JL., Derenne JP., Agid Y. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of Parkinson's Disease. *Neurology.* 2002; 9:1019-1024.
- Asberg M., Montgomery SA., Perris C., Schalling D., Sedvall G. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1978; 271:5-27.
- Audenaert K., Lahorte P., Brans B., van Laere K., Goethals I., van Heeringen K., Dierckx RA.
- The classical stroop interference task as a prefrontal activation probe: a validation study using ⁹⁹Tcm-ECD brain SPECT. *Nucl Med Commun.* 2001; 22: 135-143.
- Banich MT., Milham MP., Atchley RA., Cohen NJ., Webb A., Wszalek T., Kramer AF., Liang Z., Barad V., Gullett D., Shah C., Brown C. Prefrontal

- regions play a predominant role in imposing an attentional 'set': evidence from fMRI. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2000; 10: 1-9.
- Banich MT., Milham MP., Jacobson BL., Webb A., Wszalek T., Cohen NJ., Kramer AF. Attentional selection and the processing of task-irrelevant information: insights from fMRI examinations of the Stroop task. *Prog Brain Res*. 2001; 134: 459-470.
- Barch DM., Braver TS., Akbudak E., Conturo T., Ollinger J., Snyder A. Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of response modality and processing domain. *Cereb Cortex*. 2001; 11: 837-848.
- Barch DM., Carter CS., Cohen JD. Factors influencing Stroop performance in schizophrenia. *Neuropsychology*. 2004; 18: 477-484.
- Bares M., Kanovský P., Klajblová H., Rektor I. Intracortical inhibition and facilitation are impaired in patients with early Parkinson's disease: a paired TMS study. *Eur J Neurol*. 2003; 10: 385-389.
- Bedard MA., El Massioui F., Malapani C., Dubois B., Pillon B., Renault B., Agid Y. Attentional deficits in Parkinson's disease: partial reversibility with naphthoxazine (SDZ NVI-085), a selective noradrenergic alpha¹ agonist. *Clin Neuropharmacol*. 1998; 21: 108-117.
- Bench CJ., Frith CD., Grasby PM., Friston KJ., Paulesu E., Frackowak RS., Dolan RJ. Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia*. 1993; 31: 907-922.
- Benito-Leòn J., Bermejo-Pareja F., Rodríguez J., Molina JA., Gabriel R., Morales JM. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord*. 2003; 18: 267-274.
- Berardelli A., Rona S., Inghilleri M., Manfredi M. Cortical inhibition in Parkinson's disease. A study with paired magnetic stimulation. *Brain*. 1996; 119: 71-77.
- Bernatzky G., Bernatzky P., Hesse HP., Staffen W., Ladurner G. Stimulating music increases motor coordination in patients afflicted with Morbus Parkinson. *Neurosci Lett*. 2004; 361: 4-8.

-
- Bernheimer H., Birkmayer W. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington: clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci.* 1973; 20: 415-455.
- Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O., Jellinger K., Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci.* 1973; 20: 415-455.
- Beyer MK., Janvin CC., Larsen JP., Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78: 254-249.
- Birkmayer W., Hornykiewicz O. Der L-3,4 Dioxyphenilation (=Dopa)- Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wiener Klinische Wochenschrift.* 1961; 73: 787-788.
- Bodis-Wollner IG. & Antal A. On the functional significance of primate retinal dopamine receptors. *J Neural Transm.* 1995; 45: 67-74.
- Bodis-Wollner IG., Von Gizycki H., Avitable M. Perisaccadic occipital EEG changes quantified with wavelet analysis. *Ann NY Acad Sci.* 2002; 956: 464-467.
- Boetz MI., Barbeau A. Long term mental change in L-DOPA-treated patients. *Lancet.* 1973; 2: 1208-1209.
- Bogaert LV., Théodorides M. Constantin Von Economo. The man and the scientist. Wien: Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. 1917.
- Bohnen NI., Kaufer DI., Hendrickson R., Ivanko LS., Lopresti BJ., Constantine GM., Mathis ChA., Davis JG., Moore RY., Dekosky ST. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol.* 2006; 253: 242-247.

-
- Botvinivick M., Nystrom LE., Fissell L., Carter CS., Cohen JD. Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulated cortex. *Nature*. 1999; 402: 179-181.
- Braak H., Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2000; 247: 3-10.
- Braak H., Ghebremedhin E., Rub U., Bratzke H., Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004; 318: 121-134.
- Braak H., Muller CM., Rub U., Ackermann H., Bratzke H., de Vos RA., Del Tredici K. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease--where does it end? *J Neural Transm*. 2006; 70: 89-97.
- Braak H., Rüb U., Del Tredici K. Cognitive decline correlatos with neuropathological stage in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006; 248: 255-258.
- Braak H., Rüb U., Gai WP., Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes wich vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neurol Transm*. 2003; 110: 517-536.
- Braak H., Sastre M., Del Tredici K. Development of α -synucleine immunoreactivite astrocytes in the forebrain parallels stage of intraneural pathology in sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2007; 114: 231-241.
- Bronner G., Royter V., Korczyn AD., Giladi N. Sexual disfunction in Parkinson's disesase. *J Sex Marital Ther*. 2004; 30: 95-105.
- Brooks DJ., Frey KA., Marek KL., Oakes D., Paty D., Prentice R., Shults CW., Stoessl AJ. Assessment of neuroimaging techniques as biomarkers of the progression of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2003; 184: 68-79.
- Brown GG. & Eyler LT. Methodological and conceptual issues in functional magnetic resonance imaging: applications to schizophrenia research. *Annu Rev Clin Psychol*. 2006; 2: 51-81.

-
- Brown GG., Kindermann SS., Siegle GJ., Granholm E., Wong EC., Buxton RB. Brain activation and pupil response during covert performance of the Stroop Color Word task. *J Int Neuropsychol Soc.* 1999; 5: 308-319.
- Brown RG., Dittner A., Findley L., Wessely SC. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism and related disorders.* 2005; 11: 9-55.
- Brown RG., Marsden CD. Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain.* 1991; 114: 215-231.
- Brück A., Aalto S., Nurmi E., Bergman J., Rinne JO. Cortical 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa uptake and frontal cognitive functions in early Parkinson's disease. 2005; 26: 891-898.
- Bruck A., Portin R., Lindell A., Laihinen A., Bergman J., Haaparanta M., Solin O., Rinne JO. Positron emission tomography shows that impaired frontal lobe functioning in Parkinson's disease is related to dopaminergic hypofunction in the caudate nucleus. *Neurosci Lett.* 2001. 311: 81-84
- Burchiel KJ. Thalamotomy for movement disorders. *Neurosurg Clin N Am.* 1995; 6: 55-71.
- Cabello CR., Thune JJ., Pakkenberg H., Pakkenberg B., Ageing of substantia nigra in humans: cell loss may compensated by hypertrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2002; 28: 283-291.
- Calautti C., Leroy F., Guincestre JY., Baron JC. Displacement of primary sensorimotor cortex activation after subcortical stroke: a longitudinal PET study with clinical correlation. *Neuroimage.* 2003; 19: 1650-1654.
- Calne DB., Teychenne PF., Leigh PN., Bamji AN., Greenacre, JK. Treatment of Parkinsonism with bromocriptine. *Lancet.* 1974; 2: 1355-1356.
- Carbon M., Ma Y., Barnes A., Dhawan V., Chaly T., Ghilardi MF., Eidelberg D. Caudate nucleus: influence of dopaminergic input on sequence learning and brain activation in Parkinsonism. *Neuroimage.* 2004; 21: 1384-1390.

-
- Carlsson A., Lindquist J. Effect of chlorpromazine and haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1963; 20: 140-144.
- Carter CS., Mintun M., Cohen JD. Interference and facilitation effects during selective attention: an H¹⁵O PET study of Stroop task performance. 1995. *Neuroimage.* 2: 264-272.
- Carter CS, Macdonald AM, Botvinick M, Ross LL, Stenger VA, Noll D, Cohen JD. Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000. 15; 97: 1944-1948.
- Castro MG., David A., Hurtado-Lorenzo A., Suwelack D., Millan E., Verakis T., Xiong WD., Yuan XP, Lowenstein PR. Gene Therapy for Parkinson's Disease: recent achievements and remaining challenges. *Histol Histopathol.* 2001; 16: 1228-1238.
- Chacon J., Dinca-Avarvarei L., Acosta J., Pastor-Cruz M., Burguera-Hernandez JA., Calopa-Garriga M., Aguilar-Barbera M. Early-onset Parkinsonism. A report on a Spanish series. *Rev Neurol.* 2007; 45: 323-327.
- Charcot JM. De la paralysie agitante. Leçons sur les maladies du système nerveux recueillies et publiées par Bourneville. 1880. Paris; 1: 155-180
- Charcot JM. Leçons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière. En: Delahaye et Lecrosnier. Paris 155. 1892.
- Chase Roberts JW, Cora-Locatelli G., Bravi D., Amantea MA., Mouradian MM., Chase TN. Catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone prolongs L-DOPA/carbidopa action in Parkinsonian patients. *Neurology.* 1993; 43: 2685-2688.
- Chen Q., Andersen AH., Zhang Z., Ovadia A., Cass WA., Gash DM., Avison MJ. Functional MRI of basal ganglia responsiveness to levodopa in parkinsonian rhesus monkeys. *Exp Neurol.* 1999; 158: 63-75.
- Chu Y., Kompoliti K., Cochran EJ., Mufson EJ., Kordower JH. Aged related decreases in Nurr1 immunoreactivity in the human substantia nigra. *J Comp Neurol.* 2002; 450: 203-214.

-
- Cohen JD., Dunbar KO., Barch DM., Braver TS. Issues concerning relative speed of processing hypotheses, schizophrenic performance deficits, and prefrontal function: comment on Schooler *et al.* (1997). *J Exp Psychol Gen.* 1997; 126: 37-41.
 - Cohen JD., Dunbar, McClelland JL. On the control of automatic processes: a parallel distributed processing account of the Stroop effect. *Psychol Rev.* 1990; 97: 332-361.
 - Cotzias GC., Papavasiliou PS., Gellene R. Modifications of Parkinsonism-chronic treatment with L-DOPA. *New England Journal of Medicine.* 1969; 280: 337-345.
 - Cropley VL., Fujita M., Innis RB., Nathan PJ. Molecular imaging of the dopaminergic system and association with human cognitive function. *Biol Psychiatry.* 2006; 59: 898-907.
 - Cuenca N., Herrero MT., Angulo A., de Juan E., Martínez-Navarrete C., López S., Barcia C., Martínez-Nieto J. Morphological impairments in retinal neurons of scotopic visual pathway in monkey model of Parkinson's disease. *J Comp Neurol.* 2005; 493: 261-273.
 - Czernecki V., Pillon B., Houeto JL., Pochon JB., Levy R., Dubois B. Motivation, reward and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia.* 2002; 40: 2257-2267.
 - Dagher A., Nagano-Saito A. Functional and Anatomic Magnetic Resonance Imaging in Parkinson's Disease. *Mol Imaging Biol.* 2007; 9: 234-242.
 - Davis GC., Williams AC., Markey SP., Ebert HM., Caine ED., Reichert CM., Kopin IJ. Chronic Parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiatry Res.* 1979; 1: 249-254.
 - Delahaye JP. The science behind Sudoku. *Sci Am.* 2006; 294: 80-87.
 - DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 1990; 13: 281-285.

-
- Denkla MB. Biological correlates of learning and attention: what is relevant to learning disability and attention-deficit hyperactivity disorder?. *J Dev Behav Pediatr.* 1996; 17: 114-119.
- Diederich NJ., Raman R., Leurgans S., Goets CG. Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2002; 58: 1249-1252.
- Doder M., Jahanshahi M., Turjanski N., Moseley IF., Lees AJ. Parkinson's syndrome after closed head injury: a single case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 66: 380-385.
- Dubois B., Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol.* 1997; 244: 2-8.
- Dubois B., Pillon B., Sternic N., Lhermitte F., Agid, Y. Age induced cognitive disturbances in Parkinson's disease. *Neurology.* 1985; 40: 38-41.
- Dubois B., Ruberg M., Javoy-Agid F., Ploska A., Agid Y. A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease. *Brain Res.* 1983; 288: 213-218.
- Dujardin K., Defebvre L., Duhamel A., Lecouffe P., Rogelet P., Stainling M., Destée A. Cognitive and SPETC characteristics predict progression of Parkinson's disease in newly diagnosed patients. *J Neurol.* 2004; 251: 1383-1392.
- Dujardin K., Sockeel P., Devos D., Delliaux M., Krystkowiak P., Destée A., Defebvre L. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 30: 778-784.
- Egner T. & Hirsch J. Cognitive control mechanisms resolve conflict through cortical amplification of task-relevant information. *Nat Neurosci.* 2005; 8: 1784-1790.
- Egner T. & Hirsch J. The neural correlates and functional integration of cognitive control in a Stroop Task. *Neuroimage.* 2005; 24: 539-547.

- Ehringer H. & Hornykiewicz O. Verteilung von Noradrenalin und Dopamin im Geirns des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen systems. *Klin Wochenschr.* 1960; 38: 1236-1239.
- Elser V., Rankenburg I., Thibault P. Searching with iterated maps. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104: 418-423.
- Fahn S. Systemic therapy of dystonia. *Can J Neurol Sci.* 1987; 14: 528-532.
- Fearnley JM., Lees A.J. Aging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain.* 1991; 114: 2283-2301.
- Fern-Pollak L., Whone AL., Brooks DJ., Mehta MA. Cognitive and motor effects of dopaminergic medication withdrawal in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 2004; 42: 1917-1926.
- Folstein MF., Folstein SE., McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12: 189-198.
- Folstein MF., Folstein SE., McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research.* 1975; 12: 189-198.
- Francois C., Savy C., Jan C., Tande D., Hirsch EC., Yelnik J. Dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the normal state, in the MPTP treated monkeys, and in Parkinson's disease patients. *J Comp Neurol.* 2000; 425: 121-129.
- Freed CR., Breeze RE., Rosemberg NL. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1118-1124.
- Fuentes LJ., González C., Estévez A., Carranza JA., Daza M., Galián M., Álvarez D. Sensitivity of certain standardised test to executive attention functioning in seven-year-old children. *Electronic Journal of Research on Educational Psychology.* 2003; 23-36.

- Gandhi S., Muqit MM., Stanyer L., Healy DG., Abou-Sleiman PM., Hargreaves I., Heales S., Ganguly M., Parsons L., Lees AJ., Latchman DS., Holton JL., Wood NW., Revesz T. PINK1 protein in normal human brain and Parkinson's disease. *Brain*. 2006; 129: 1720-1731.
- García Ruiz P J. Neurología bíblica. *Rev Neurol*. 1996; 24: 580-581.
- Gau C., Agid Y., Glowinski J., Cheramy A. Acute effects of morphine on dopamine synthesis and release and tyrosine metabolism in the rat striatum. *Eur J Pharmacol*. 1973; 22: 311-319.
- Gehring WJ., Gorr B., Coles MGH., Meyer DE., Donchin E. A neural system for error-detection and compensation. *Psychol Sci*. 1993; 4: 385-390.
- George MS., Ketter TA., Gill DS., Haxby JV., Underleider LG., Herscovitch P., Post RM. Brain regions involved in recognition facial emotion or identity: an oxygen-15 PET study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1993; 5: 384-394.
- George MS., Ketter TA., Post RM. SPECT and PET imaging in mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 1993; 54: 6-13.
- Gerardin E., Pochon JB., Poline JB., Tremblay L., Van De Moortele PF., Levy R., Dubois B., Le Bihan D., Lehericy S. Distinct striatal regions support movement selection, preparation and execution. *Neuroreport*. 2004; 15: 2327-2331.
- German DC., Dubach M., Askari S., Speciale SG., Bowden DM. 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Parkinsonian syndrome in *Macaca fascicularis*: which midbrain dopaminergic neurons are lost?. *Neuroscience*. 1988; 24: 161-174.
- German DC., Nelson EL., Liang, C-L., Speciale SG., Sinton CM., Sonsalla PK. The neurotoxin MPTP causes degeneration of specific nucleus A8, A9 and A10 dopaminergic neurons in the mouse. *Neurodegeneration*. 1996; 12: 299-312.
- Giménez-Amaya JM. Functional anatomy of the cerebral cortex implicated in visual processing. *Rev Neurol*. 2000. 1-15; 30: 656-662.
- Ginarte-Arias Y. Rehabilitación cognitiva. Aspectos teóricos y metodológicos. *Rev Neurol*. 2002; 34: 870-876.

-
- Golab M., Honczarenko K. Depression in Parkinson disease: own experience. *Neurol Neurochir Pol.* 2003; 37: 165-173.
- Gordon PH., Yu Q., Winfield H., Dillon S., Greene PE., Fahn S., Breeze RE., Freed CR., Pullman SL. Reaction time and movement time after embryonic cell implantation in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 2004; 61: 858-861.
- Gotham AM., Brown RG., Marsden CD. Frontal cognitive function in patients with Parkinson's disease on and off L-DOPA. *Brain.* 1988; 94: 299-321.
- Grace A. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience.* 1991; 41: 1-24.
- Grau Veciana JM., Kuliseusky Bojarsky J. Parkinson's disease. Update in 1999. *Neurología* 1999; 14; 1: 1-2.
- Growdon JH., Kieburtz K., McDermott MP., Panisset M., Friedman JH. Levodopa improves motor function without impairing cognition in mild non-demented Parkinson's disease patients. 1998; 50: 1327-1331.
- Grupo ELEP. Estudio longitudinal de pacientes con enfermedad de Parkinson (ELEP): objetivos y metodología. *Rev Neurol.* 2006; 42: 360-365.
- Guridi J., Rodriguez-Oroz MC., Manrique M. Surgical treatment for Parkinson's disease. *Neurocirugia.* 2004; 15: 5-16.
- Hämäläinen A., Tervo S., Grau-Olivares M., Niskanen E., Pennanen C., Huuskonen J. Kivipelto M., Hänninen T., Tapiola M., Vanhanen M., Hallikainen M., Helkala EL., Nissinen A., Vanninen R., Soininen H. Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment. *Neuroimage.* 2007; 37: 1122-1131.
- Harrison BJ., Shaw M., Yücel M., Purcell R., Brewer WJ., Strother SC., Egan GF., Olver JS., Nathan PJ., Pantelis C. Functional connectivity during Stroop task performance. *Neuroimage.* 2005; 24: 181-191.
- Hassler R. Zur Pathologie der paralysis Agitans und des postenzephalitischen Parkinsonismus. *J Psychol Nuerol* 1938; 48: 387-476.

- Herrero MT., Barcia C., García Molina F. Etiopatogenia de la enfermedad de Parkinson. En: Grandas F. Agonistas dopaminérgicos y neuroprotección en la enfermedad de Parkinson. Barcelona: Ars Médica ed. 2002: 1-28.
- Herrero MT., Hirsch EC., Kastner A., Ruberg M., Luquin MR., Laguna J., Javoy-Agid F., Obeso JA., Agid Y. Does neuromelanin contribute to the vulnerability of catecholaminergic neurons in the monkeys intoxicated with MPTP? *Neuroscience*. 1993; 56: 499-511.
- Hirsch, EC., Hunot S., Damier P., Faucheux B. Glial cells and inflammation in Parkinson's Disease: a role in neurodegeneration?. *Ann Neurol*. 1998; 44: 113-120.
- Hicks LE. Some effects of anxiety and cognitive style upon pursuit rotor learning. *Br J Soc Clin Psychol*. 1975;14: 155-168.
- Hock HS. & Egeth H. Verbal interference with encoding in a perceptual classification task. *J Exp Psychol*. 1970; 83: 299-303.
- Hoehn MM. & Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1997; 17: 427-442.
- Holloway R., Frank S. Review: Anticholinergic drugs improve motor function and disability in Parkinson's disease. *ACP J Club*. 2004; 140: 15.
- Hadipour-Niktarash A. A computational model of how an interaction between the thalamocortical and thalamic reticular neurons transforms the low-frequency oscillations of the globus pallidus. *J Comput Neurosci*. 2006; 20: 299-320.
- Hughes AJ., Daniel SE., Kilford L., Lee AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55: 181-184.
- Hutton T., Morris JL., Lubbock TX. Description of tremor in China over 2.000 years ago: Possible Parkinson's disease. *Neurology*. 1998; 50: 121. (Presentado en la Academia Americana de Neurología en abril 1998).

- Inghilleri M., Berardelli A., Cruccu G., Manfredi M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol.* 1993; 466: 521-534.
- Ishii K., Kumada M., Ueki A., Yamamoto M., Hirose H. Involuntary expiratory phonation as a dose-related consequence of L-dopa therapy in a patient with Parkinson's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003; 112: 1040-1042.
- Isolla V., Melzi P., Grimaldi M., Iurlaro S., Piolti R., Ferrarese C., Frattola L., Appollonio I. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002; 2: 366-371.
- Jahanshahi M., Ardouin CM., Brown RG., Rothwell JC., Obeso J., Albanese A., Rodriguez-Oroz MC., Moro E., Benabid AL., Pollak P., Limousin-Dowsey P. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain.* 2000; 123: 1142-1154.
- Janet KW., Pardo JV. Deficits in selective attention following bilateral anterior cingulotomy. *J Cogn Neurosci.* 1991; 3: 231-241.
- Javoy-Agid F., Ruberg M., Taquet H., Bobobza B., Agid Y. Biochemical neuropathology of Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 1984; 40: 189-197.
- Jost WH. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol.* 2003; 250: 128-130.
- Kaplitt MG., Feigin A., Tang C., Fitzsimons HL., Mattis P., Lawlor PA., Bland RJ., Young D., Strybing K., Eidelberg D., During MJ. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. *Lancet.* 2007; 369: 2097-2105.
- Kamsma Y., Brouwer W., Lakke J. Training of compensational strategies for impaired gross motor skills in Parkinson's disease. *Physiotherapy Theory Prac.* 1995; 11: 209-229.
- Keator DB., Gadde S., Grethe JS., Taylor DV., Potkin SG. A general XML schema and SPM toolbox for storage of neuro-imaging results and anatomical labels. *Neuroinformatics.* 2006; 4: 199-212.

-
- Kerms JG., Cohen JD., Macdonald AW., Cho RY., Stenger VA., Carter CS. Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*. 2004. 303: 1023-1026.
- Kulisevsky J., Garcia-Sanchez G., Berthier ML., Barbanj M., Pascual-Sedano B., Gironell A., Estévez-Gonzalez A. Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function on Parkinson's disease: a two-year-follow-up study of previously untreated patients. *Mov Disord*. 2000; 15: 613-626.
- Lang AE. Sudden confusion with levodopa withdrawal. *Mov Disord*. 1987; 2: 223.
- Lang AE. & Obeso JA. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet*. 2004; 3: 1-8.
- Lang AE., Taylor AE., Saint Cyr JA. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain*. 1986; 109: 845-883.
- Lange KW., Robbins TW., Marsden CD., James M., Owen AM., Paul GM. L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in test sensitive to frontal dysfunction. *Psychopharmacol*. 1992; 107: 394-404.
- Langenecker SA., Nielson KA., Rao SM. fMRI of healthy older adult during Stroop interference. *Neuroimage*. 2004; 21: 192-200.
- Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983; 219: 979-980.
- Lapish CC., Kroener S., Durstewitz D., Lavin A., Seamans JK. The ability of the mesocortical dopamine system to operate in distinct temporal modes. *Psychopharmacology*. 2007; 191: 609-625.
- Lavin A. & Grace AA Stimulation of D1-type dopamine receptors enhances excitability in prefrontal cortical pyramidal neurons in a state-dependent manner. *Neuroscience*. 2001; 104: 335-346.
- Lehéricy S., Bardinet E., Tremblay L., Van De Moortele PF., Pochon JB., Dormont D., Kim DS., Yelnik J., Ugurbil K. Motor control in basal ganglia

- circuits using fMRI and brain atlas approaches. *Cereb Cortex*. 2006; 16: 149-161.
- Levy G., Jacobs D., Tang M-X, Côté LJ., Louis ED., Alvaro B., Mejia H., Stern Y., Marder K. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002; 6: 1221-1226.
- Lewis MB. Eye-witnesses should not do cryptic crosswords prior to identity parades. *Perception*. 2006; 35: 1433-1436.
- Lewis MM., Slagle CG., Smith AB., Truong Y., Bai P., McKeown MJ., Mailman RB., Belger A., Huang X. Task specific influences of Parkinson's disease on the striato-thalamo-cortical and cerebello-thalamo-cortical motor circuitries. *Neurosci*. 2007; 147: 224-235.
- Lewis SJ., Dove A., Robbins TW., Barker RA., Owen AM. Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Eur J Neurosci*. 2004; 19: 755-760.
- Le Witt PA.. Extending the action of L-DOPA's effects. En: LeWitt PA., Oertel WH. *Parkinson's disease: the treatment options*. London: Martin Dunitz . 1999: 141-158.
- LeWitt PA., Lyons KE., Pahwa R. and SP 650 Study Group. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology*. 2007; 17:1262-1267.
- Lewy FH. Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. *Dtsch Z Nervenheilk*. 1912; 50: 50-55.
- Liu J. & Nowinski WL. A hybrid approach to shape-based interpolation of stereotactic atlases of the human brain. *Neuroinformatics*. 2006; 4: 177-198.
- Lowe JS., Lennox G., Leigh N. Disorders of movement and system degenerations. In: Graham DI., Lantos PL. (eds). *Greenfield's Neuropathology*. Arnold; London; pp: 281-366.
- Lozano AM. Surgery for Parkinson's disease, the five W's: why, who, what, where and when. *Adv Neurol*. 2003; 91: 303-307.

- Lucking CB., Chesneau V., Lohmann E., Verpillat P., Dulac C., Bonnet AM., Gasparini F., Agid Y., Durr A., Brice A. Coding polymorphisms in the parkin gene and susceptibility to Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 2003; 60: 1253-1256.
- Lucking CB., Durr A., Bonifati V. and colls Association between early onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J.* 2000; 342: 1560-1567.
- Luquin MR., Pomares MR., Martinez-Vila E., Noé E. Los circuitos fronto-basales: un modelo de comprensión de los problemas motores y cognitivos que presentan los pacientes con enfermedades que afectan a los ganglios basales. I Congreso Virtual de Psiquiatría. 15 de Marzo 2000; conferencia 19-CI-C.
- Lyons KE., Pahwa R. Conversion from sustained release carbidopa/levodopa to carbidopa/levodopa/entacapone (stalevo) in Parkinson disease patients. *Clin Neuropharmacol.* 2006; 29: 73-76.
- MacDonald AW 3rd, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science.* 2000; 288: 1835-1838.
- MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull.* 1991; 109: 163-203.
- MacLeod CM. & Dunbar K. Training and Stroop-like interference: evidence for a continuum of automaticity. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 1988; 14: 126-135.
- Maiberg HS. Depression and frontal-subcortical circuits: focus and prefrontal limbic interactions. En: Lichter DG., Cummings JL. (eds). *Frontal-subcortical circuits in psychiatric and Neurological disorders.* The Guilford Press, New York, pp: 177-206.
- Maltete D., Navarro S., Welter ML., Roche S., Bonnet AM., Houeto JL., Mesnage V., Pidoux B., Dormont D., Cornu P., Agid Y. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: with or without anesthesia?. *Arch Neurol.* 2004; 61: 390-392.

- Marié RM., Lozza C., Chavoix C., Defer GL., Baron JC. Functional imaging of working memory in Parkinson's disease: compensations and deficits. *J Neuroimaging*. 2007; 17: 277-285.
- Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci*. 1991; 3: 243-254.
- Marin RS., Biedrzycki RC., Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res*. 1991; 38: 143-162.
- Marras C., Lang A., Krahn M., Tomlinson G., Naglie G. Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations. *Mov Disord*. 2004; 50: 22-28.
- Marsden CD. Function of the basal ganglia as revealed by cognitive and motor disorders in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*. 1984; 11: 129-135.
- Marsden CD. Basal ganglia disease. *Lancet*. 1992; 2: 1141-1147.
- Match M., Schwarz R., Ellgring H. Patterns of psychological problems in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2005; 111: 95-101.
- Mawdley C. Parkinson's disease. In: Matthews WB. *Recent advances in Clinical Neurology*. Great Britain: Churchill Livingstone. 1975; pp.118-162.
- Mayberg HS., Starkstein SE., Sadzot B., Preziosi T., Andrezejewski PL., Dannals RF., Wagner HN. Jr, Robinson RG. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1990; 28: NG57-64.
- Menz MM., Neumann J., Müller K., Zysset S. Variability of the BOLD response over time: an examination of within-session differences. *Neuroimage*. 2006; 32: 1185-1194.
- Milham MP., Banich MT., Claus ED., Cohen NJ. Practice-related effects demonstrate complementary roles of anterior cingulate and prefrontal cortices in attentional control. 2003. *Neuroimage*. 18: 256-259.
- Milham MP., Banich MT, Webb A., Barad V., Cohen NJ., Wszalek T., Kramer AF. The relative involvement of anterior cingulate and prefrontal cortex in

- attentional control depends on nature of conflict. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2001; 12: 467-473.
- Milham MP., Erickson K., Banich M., Kramer A., Webb A., Wszalek T. Attentional control in the aging brain: insights from an fMRI study of the stroop task. *Brain Cogn*. 2002; 49: 277-296.
- Mochizuki H. & Mizuno Y. Gene therapy for Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 2003; 5: 165-173.
- Moody TD, Bookheimer SY, Vanek Z, Knowlton BJ. An implicit learning task activates medial temporal lobe in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurosci*. 2004; 118: 438-42.
- Monchi O., Hyun K., Strafella A. Striatal dopamine release during performance of executive functions: A [¹¹C] raclopride PET study. *Neuroimage*. 2006; 33: 907-912.
- Monchi O., Petrides M., Mejia-Constain B., Strafella AP. Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain*. 2007; 130: 233-344.
- Morrish PK., Sawle GV., Brooks DJ. An [¹⁸F] dopa-PET and clinical study of the rate of progression of Parkinson's disease. *Brain*. 1996; 119: 585-591.
- Morton J. & Chambers SM. Channel selection and the suffix effect. *Q J Exp Psychol*. 1975; 27: 357-362.
- Münchau A. & Bhatia KP. Pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Postgrad Med J*. 2000; 76: 602-610.
- Nagano-Saito A., Washimi Y., Arahata Y., Kachi T., Lerch JP., Evans AC., Dagher A., Ito K. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2005; 64: 2242-9
- Nambù A., Tokuno H., Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal "hyperdirect" pathway. *Neurosci Reserch*. 2002; 43: 111-117.

- Nielson K., Langenecker S., Garavan H. Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. *Psychol Aging*. 2002; 17: 56-71.
- Noe E., Irimia P., Poamres EM., Martínez E., Luquin Mr. Neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease. *Rev Neurol*. 2001; 32: 676-681.
- Nowinski WL., Qian G., Bhanu Prakash KN., Hu Q., Aziz A. Fast Talairach transformation for magnetic resonance neuroimages. *J Comput Assist Tomogr*. 2006; 30: 629-641.
- Nurmi E., Ruottinen HM., Bergman J., Haaparanta M., Solin O., Sonninen P., Rinne J. Rate of progression in Parkinson's disease: a 6-[18F] fluoro-L-dopa PET study. *Mov Disord*. 2001; 16: 608-615.
- Olanow CW., Agid Y., Mizumo Y., Albanese A., Bonucelli U., Damier P., De Yebenes J., Gershanik O., Grandas F., Hallett Mark, Hornykiewicz O., Jenner P., Katzenschlager R., Langston WL., LeWitt P., Melamed E., Mena MA., Michel PP., Mytilineou C., Obeso JA., Poewe W., Quinn N., Raisman-Vozari R., Rajput AH., Rascol O., Sampaio C., Stocchi F. L-DOPA in the treatment of Parkinson's Disease: Current Controversies. *Mov Disord*. 2004; 9: 997-1005.
- Olanow CW., Goetz CG., Kordower JH. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003; 54: 403-414.
- Onn P., West AR., Grace AA. Dopamine-mediated regulation of striatal neuronal and network interactions. *Trends Neurosci*. 2000; 23: 48-56.
- Owen AM., Doyon J., Dahher A., Sadikot A., Evans AC. Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. *Brain*. 1998; 121: 949-965.
- Owen AM., James M., Leigh PN., Summers BA., Quinn NP., Marsden CD. , Quinn NP., Lange KW., Robbins TW. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*. 1992; 115: 1727-1751.
- Papapetropoulos S., Argyriou AA., Ellul J. Factors associated with drug-induced visual hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2005.

- Pardo JV., Pardo PJ., Janer KW., Raichle ME. The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87: 256-569.
- Pardo JV., Pardo PJ., Janer KW., Raichle ME. The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990; 87: 256-259.
- Parent A. & Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev*. 20: 91-127.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Shervood, Neeley and Jones eds. 1817.
- Tyler K L. A history of Parkinson's disease. In: Koller C. Ed., *Handbook of Parkinson's disease*. Nueva York: Marcel Dekker, 1992: 1-34.
- Peinemann A., Schuller S., Pohl C., Jahn T., Weindl A., Kassubek J. Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: a neuropsychological and voxel-based morphometric study. *J Neurol Sci*. 2005; 239: 11-19.
- Peterson B.S., Skudlarsky P., Gartemby JC., Zhang H., Anderson AW., Gore JC. An fMRI study of Stroop word-interference: Evidence for cingulated subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biol Psychiatry*. 1999; 45: 1237-1258.
- Pierantozzi M., Palmieri MG., Marciani MG., Bernardi G., Giacomini P., Stanzione P. Effect of apomorphine on cortical inhibition in Parkinson's disease patients: a transcranial magnetic stimulation study. *Exp Brain Res*. 2001; 141: 52-62.
- Pillon B., Dubois B., Cusimano G., Bonnet A., Lhermitte F., Agid Y. Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non-dopaminergic lesions? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989; 52: 201-206.
- Pineda D., Ardilla A., Rosselli M., Cadavid C., Mancheno S., Mejia S. Executive dysfunctions in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Neurosci*. 1998; 96: 177-196.

-
- Pineda DA. & Sanchez JL. Tool for a quantitative evaluation of symptoms in defined idiopathic Parkinson's disease. *Rev Neurol.* 1998; 27: 932-939
 - Pluck GC. & Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 73: 636-642.
 - Poewe W., Gerstenbrand F., Ransmayr G. et al. Premorbid personality of Parkinson patients. *J Neural Transm.* 1983; 19: 215-224.
 - Pondal M., del Ser T., Bermejo F. Demencia en la Enfermedad de Parkinson. En: Obeso J.A., Tolosa E., Grandas F. Tratado sobre la enfermedad de Parkinson. Madrid: Ed. Luzán 5 S.A. de ediciones. 1997: 89-100.
 - Posner MI., Peterson SE., Fox PT., Raichle ME. Localization of cognitive operations in the human brain. *Science.* 1988; 240: 1627-1631
 - Pratorius, B.; Milani, T. The sensitivity of the sole of the foot in Patients with Morbus Parkinson. *Neurosci Lett.* 2003; 346: 173-176.
 - Pujol J., Junque C., Vendrell P., Grau JM., Capdevila A. Reduction of the substantia nigra width and motor decline in aging and Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1992; 49: 1119-1122.
 - Rektorová I., Rektor I., Bares M., Dostál V., Ehler E., Fanfrdlová Z., Fiedler J., Klajblová H., Kulist'ák P., Ressler P., Svátová J., Urbánek K., Velísková J. Cognitive performance in people with Parkinson's disease and mild or moderate depression: effects of dopamine agonists in an add-on to L-dopa therapy. *Eur J Neurol.* 2005; 12: 9-15.
 - Remy P., Doder M., Lees A., Turjanski N., Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain.* 2005; 1314-1322.
 - Raudino F. Non motor off in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2001; 14: 312-315.
 - Ridding MC., Inzelberg R., Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1995; 37: 181-188.

- Ring HA., Bench CJ., Trimble MR., Brooks DJ., Frackowiak RS., Dolan RJ. Depression in Parkinson's disease. A positron emission study. 1994. *Br J Psychiatry*. 1994; 165: 333-339.
- Rinne JO., Rummukainen J., Paljarui L., Rinne UK. Dementia in Parkinson's disease is related to neural loss in the medial substantia nigra. *Ann Neurol*. 1989; 26: 47-50.
- Robinson RG., Chemerinski E., Jorge R. Pathophysiology of secondary depressions in the elderly. *J Geriatr Neurol*. 1999; 12: 128-136.
- Roelofs A., van Turenout M., Coles MGH. Anterior cingulate cortex activity can be independent of response conflict in Stroop-like task. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103: 13884-13889.
- Roick H., von Giesen HJ., Benecke R., On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Exp Brain Res*. 1993; 94: 489-498.
- Romrell J., Fernández HH., Okun MS. Rationale for current therapies in Parkinson's disease. *Exp Opin Pharmacother*. 2003; 4: 1747-1761.
- Ruiz-Sánchez de León & Fernández-Guinea S. Proceso visuoperceptivo de la enfermedad de Parkinson: de la retina a la corteza frontal. *Rev Neurol*. 2005; 40: 557-562.
- Rushworth MF., Passingham RE., Nobre AC. Components of switching intentional set. *J Cogn Neurosci*. 2002; 14: 1139-1150.
- Rushworth MF., Passingham RE., Nobre AC. Components of attentional set-switching. *Exp Psychol*. 2005; 52: 83-98.
- Sack AT., Kohler A., Linden DE., Goebel R., Muckli L. The temporal characteristics of motion processing in hMT/V5+: combining fMRI and neuronavigated TMS. *Neuroimage*. 2006; 29: 1326-1335.
- Salgado-Pineda P., Vendrell P., Bargalló N., Falcó n C, Junqué C. Functional magnetic resonance in the evaluation of the activity of the anterior cingulate cortex using Stroop's paradigm. *Rev Neurol*. 2002; 34: 607-611.

- Samii A., Nutt JG., Ramson BR. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2004; 363: 1783-1793.
- Samuel M., Ceballos-Baumann AO., Turjanski N., Boecker H., Gorospe A., Linazasoro G., Colmes AP., DeLong MR., Vitek JL., Thomas DGT., Quinn NP., Obeso JA., Brooks DJ. Pallidotomy in Parkinson's disease increases supplementary motor area and prefrontal activation during performance of volitional movements. An H₂¹⁵O PET study. *Brain*. 1997; 120: 1301-1313.
- Sarter M., Givens B., Bruno JP. The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001; 35: 146-160.
- Scatton B., Javoy-Agid F., Rouquier L., Dubois B., Agid Y. Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res*. 1983; 275: 321-328.
- Schiffer RB., Kurlan R., Rubin A., Boer S. Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*. 1988; 145: 1020-1022.
- Scholes Scholes KE, Harrison BJ, O'Neill BV, Leung S, Croft RJ, Pipingas A, Phan KL., Nathan PJ. Acute serotonin and dopamine depletion improves attentional control: findings from the stroop task. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32: 1600-1610.
- Schrug A.,. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. Un update. *J Neurol*, 2004; 251: 795-804.
- Schrug A., Ben Shlomo Y., Brown R., Marsden CD., Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited-clinical features, natural history and mortality. *Mov Disord*. 1998; 13: 885-894.
- Shukla G., Behari, M. A clinical study of non parkinsonian and non-cerebellar tremor at a specialty movement disorders clinic. *Neurology India*. 2004; 52: 200-202.
- Shulman LM., Taback RL., Rabinstein AA., Weiner JW. Non recognition of depression and non-motor symptom in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2002; 8: 193-197.

- Shulzer M., Mak E., Calne SM. The psychometric properties of the Parkinson's Impact Scale (PIMS) as a measure of quality of life in PD. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003; 9: 291-294.
- Siderowf A., Stern M. Update on Parkinson's Disease. *Ann Intern Med.* 1993. 138: 651-658.
- Siessmeier T, Kienast T, Wrase J, Larsen JL, Braus DF, Smolka MN, Buchholz HG, Schreckenberger M, Rosch F, Cumming P, Mann K, Bartenstein P, Heinz A. Net influx of plasma 6-[18F]fluoro-L-DOPA (FDOPA) to the ventral striatum correlates with prefrontal processing of affective stimuli. *Eur J Neurosci.* 2006; 24: 305-313.
- Sinforiani E., Banchieri L., Zucchella C., Pacchetti C., Sandrini G. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr Suppl.* 2004; 9: 387-391.
- Sockeye P., Dujardin K., Devos D., Denève C., Destée A., Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77: 579-584.
- Spear PD. Neural bases of visual deficits during aging. *Vision Res.* 1993, 33: 2589-2609.
- 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55: 377-82.
- Starkstein SE., Mayberg SE., Preziosi TJ., Andrezejewski P., Leiguarda R., Robinson RG. Reliability, validity and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry.* 1992; 4: 134-139.
- Stefani A., Lozano AM., Peppe A., Stanzione P., Galati S., Tropepi D., Pierantozzi M., Brusa L., Scarnati E., Mazzone P. Bilateral deep brain stimulation of the pedunclopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain.* 2007; 130: 1596-1607.

-
- Stern G. Prefacio. In: G Stern. Parkinson's disease. Londres: Chapman ed. 1989: 12-18.
- Stroop JR. Studies of interferences in serial verbal reactions. *J Exp Psychol.* 1935. 18: 643-662.
- Summerfield C., Junque C., Tolosa E., Salgado-Pineda P., Gomez-Anson B., Marti MJ., Pastor P., Ramírez-Ruiz B., Mercader J. Structural brain changes in Parkinson's disease with dementia: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol.* 2005; 62:281-285.
- Swick D., Jovanovic J. Anterior cingulate cortex and the Stroop task; neuropsychological evidence for topographic specificity. *Neuropsychologia.* 2002; 40: 1240-1253.
- Talairach J. & Tournoux P. Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System - an Approach to Cerebral Imaging. Thieme Medical Publishers. New York: 1988.
- Tandberg E., Larsen JP, Aarsland D., Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch neurol.* 1996; 53: 175-179.
- Tang J., Critchley HD., Glaser DE., Dolan RJ., Butterworth B. Imaging informational conflict: a functional magnetic resonance imaging study of numerical stroop. *J Cogn Neurosci.* 2006. 18: 2049-2062.
- Tanner CM., Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin.* 1996; 14: 317-335.
- Taylor A., Saint Cyr JA., Lang A. Parkinson's Disease: Cognitive changes in relation to treatment response. *Brain.* 1987; 110: 35-51.
- Thobois S., Guillouet S., Brousoelle E. Contributions of PET and SPECT to the understanding of the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin.* 2001; 31: 321-40.
- Thompson RF. The Brail. A neuroscience primer. Second edition. 1993. W.H. Freeman: New York. Pp. 283-297.

-
- Tom T., Cummings JL Depression in Parkinson's disease. Pharmacological characteristics and treatment. *Drugs Aging*. 1998; 12: 55-74.
 - Torak RM., Morris JC. The association of the ventral tegmental area histopathology with adult dementia. *Arch Neurol*. 1998; 45: 211-218.
 - Tretiakoff C. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologie du locus niger de Somemmering avec quelques déductions relatives á la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. Paris: Thèse. 1919.
 - Trousseau A. Tremblement senile et paralysie agitante. En: *Clinique Medicale de Hotel-Dieu de Paris*, Paris: Bailliere, 1861.
 - Tsuchiya H., Yamaguchi S., Kobayashi S. Impaired novelty detection and frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2000; 38: 645-654.
 - Twelves D., Perkins K.S., Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003; 180: 19-31.
 - Vaillancourt DE., Slifkin AB., Newell KM. Regularity of force tremor in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 2001; 112: 1594-1603.
 - Vanderhasselt MA., De Raedt R., Baeken C., Leyman L., D'haenen H. The influence of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex on Stroop task performance. *Exp Brain Res*. 2006 Feb; 169: 279-282.
 - van Veen V., Carter CS. Separating semantic conflict and response conflict in the Stroop task: a functional MRI study. *Neuroimage*. 2005; 27: 497-504.
 - van Veen V., Holroyd CB., Cohen JD., Stenger VA., Carter CS. Errors without conflict: implications for performance monitoring theories of anterior cingulate cortex. *Brain Cogn*. 2004; 56: 267-276.
 - Vera-Cuesta H., Vera-Acosta H., Alvarez-González L., Fernández-Maderos I., Casabona-Fernández E. Frontal dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. *Rev Neurol*. 2006; 42: 76-84.
 - Vines JJ., Larumbe R., Gaminde L., Artazcoz MT. Incidencia de la enfermedad de Parkinson idiopática y secundaria en Navarra. Registro poblacional de casos. *Neurología*. 1999; 14: 16-22.

-
- Visser-Vandewalle V., Van der Linden C., Temel Y., Nieman F., Celik H., Beuls E. Long-term motor effect of unilateral pallidal stimulation in 26 patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 2003; 99: 701-707.
 - Wade DT., Gage H., Owen C., Trend P., Grossmith C., Kaye J. Multidisciplinary rehabilitation for people with Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74: 158-162.
 - Wang J., Jiang T., Cao Q., Wang Y. Characterizing anatomic differences in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder with the use of deformation-based morphometry. *Am J Neuroradiol.* 2007; 28: 543-547.
 - Weiss JL., Chase TN. Levodopa in Parkinsonism. *Drugs.* 1971; 2: 257-259.
 - Whalen PJ, Bush G, McNally RJ, Wilhelm S, McInerney SC, Jenike MA, Rauch SL. The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. *Biol Psychiatry.* 1998; 44: 1219-1228.
 - Wichmann T., DeLong MR. Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol.* 1996; 6: 751-758.
 - Wickens J., Kotter R. Cellular models of reinforcement. In: Houk JC., Davis JL., Beiser DG. (eds.). *Models of information processing in the basal ganglia.* Cambridge, MA: MIT Press. Pp 187-214.
 - Woodward TS., Ruff CC., Ngan ET. Short- and long- term changes in anterior cingulate activation during resolution of task-set competition. *Brain Res.* 2006; 1068: 161-169.
 - Wüstenberg T., Giesel FL., Strasburger H. Methodological principles for optimising functional MR experiments *Radiologe.* 2005; 45: 99-112.
 - Yahr MD., Duvoisin RC., Mendoza MR., Schear, MA., Barret RE. Modification of L-dopa therapy of Parkinsonism by alpha-methyldopa hydrazine (MK-486). *Transactions of the American Neurological Association.* 1971; 96: 55-58.
 - Young MP. The organization of neural system in the primate cerebral cortex. *Proc R Soc Lond B.* 1993; 252: 13-18.

-
- Zgaljardic DJ., Borod JC., Foldi NS., Mattis P. 2003. A review of cognitive and behavioural sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuit. *Cogn Behav Neurol*; 16: 193-210.
- Zgaljardic DJ., Foldi NS., Borod JC. 2004. Cognitive and behavioural dysfunction in Parkinson's disease: neurochemical and clinicopathological contributions. *J Neural Transm.* 111: 1287-1301.
- Zigmond MJ., Abercrombie ED., Berger TW., Grace AA., Stricker EM. Compensations after lesions of central dopaminergic neurons: some clinical and basic implications. *Trends Neurosci.* 1990; 13: 290-296.
- Zigmond MJ., Berger TW., Grace AA., Stricker EM. Compensatory responses to nigrostriatal bundle injury. Studies with 6-hydroxydopamine in an animal model of parkinsonism. *Mol Chem Neuropathol.* 1989; 10: 185-200.
- Zweig RM., Cardillo JE., Cohen M., Giere S., Hedreen JC. The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology.* 1993; 43: 986-991.
- Zysset S., Schroeter ML., Neumann J., Von Cramon DY. Stroop interference, hemodynamic response and aging: An event-related f MRI study. *Neurobiol Aging.* 2007; 28: 937-946.

**Cognitive impairments in Parkinson's disease.
cognitive evaluation through functional magnetic resonance.**

Thesis Report for the European Mention

Index

I. Introduction.....	259
II. Hypothesis	262
III. Objectives	262
IV. Materials and Methods.....	263
V. Data Analysis.....	269
VI. Results.....	271
VII. Discusion.....	298
VIII. Conclusions.....	303
IX. Bibliography.....	308

I. INTRODUCTION.

In its origins, Parkinson's disease (PD) was defined as a "shaking palsy" without any cognitive impairment (Parkinson, 1817) although some years later its cognitive impairments began to be described (Lewy, 1928). Nowadays, it is widely known that dopaminergic denervation goes across the alteration of the rest of the neurotransmitter system, cognitive effects being part of the consequences (Vera-Cuesta *et al.*, 2006). Also, emotional impairment is part of the illness (Schiffer *et al.*, 1988). However, PD is now defined as a syndrome, due to the large quantity of different symptoms that may appear (Lyons and Pahwa, 2006).

However, there is no specific cognitive stimulation programme for PD patients, probably because PD has traditionally been considered as a motor disease. PD patients usually receive a generic cognitive therapy because there is no any systematic cognitive training programme. Most of the studies carried out in this way have applied a generic cognitive programme for 10-12 weeks (Wade *et al.*, 2003). In our research, one of the aims was to follow a specific PD cognitive rehabilitation programme and validate the results with the clinical test data and the fMRI images. Data were taken after and before the cognitive training programme for every patient, so that every person acts as a control subject in order to avoid statistical problems.

Among the wide range of cognitive experimental paradigms available, we choose the *Stroop* test (Stroop, 1932) which consists of a series of words (colour names) written in different colour inks. The ink colour (chromatic information) and the colour name (semantic information) may be the same (congruent target) or not (incongruent target). The experimental subject must answer according to the ink colour (not the word meaning or the semantic information). The task consisted of carrying out a novelty task (reading the ink colour) but he/she must avoid an

automatic process (reading the word). It's known that PD patients' results in the classical *Stroop* test, when compared to controls, as measured by PET scan, correlate negatively with F-DOPA uptake in a wide area, including the medial frontal cortex and the anterior cingulate cortex- ACC (Bruck *et al.*, 2005).

The *Stroop* task combines different attention skills, making it a valuable test to assess specific cerebral activation patterns (Fuentes *et al.*, 2003). Carrying out this task is easy, so it is suitable for every experimental PD subject (with or without mild dementia) (MacLeod, 1991).

A variation of the *Stroop* test called "emotional *Stroop* test", consists of presenting words with an emotional charge (Ishii *et al.*, 2003; Algarabel, 1996) written in different coloured inks. The emotional *Stroop* test brings together attention skills and limbic system activity in one specific task. It is possible to check the limbic system activation, the cortico-basal ganglia pathway and several cortical areas, such as the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), the orbitofrontal cortex (OFC) and the anterior cingulate cortex (ACC). It is possible to compare healthy subjects and PD patients in relation to activation areas and task performance (Milham and Banich, 2005; Klein *et al.*, 2005).

Studies using functional magnetic resonance techniques (fMRI) have linked selective attention to activity in the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC, Hadland *et al.*, 2001). As regards fMRI studies and the *Stroop* task, a specific activation of the ACC may appear during the *Stroop* task, depending upon the nature of task irrelevant information (Milham and Banich, 2005). However, the relative contributions of specific regions such as the DLPFC and the ACC involved in the *Stroop* task still are a continuing source of debate (Rushworth *et al.*, 2002). A number of neuroimaging studies have led to the hypothesis that the left DLPFC may be involved in representing and maintaining the attention demands of the task, while response-related activity is found within the ACC (Bush *et al.*, 2000).

There are very few studies combining PD, neuroimaging and the Stroop task. Those that exist usually consider the *Stroop* task as a comparative index of the PD stages, according to other psychopathologies (Rektorová *et al.*, 2005) or the influence of some techniques such as the repetitive transcranial magnetic stimulation (Vanderhassel *et al.*, 2006). In this way, it will be possible to test the inhibition of an automatic answer and the existence (or not) of a perseverance answer (because the patient had to suppress a dominant answer, this sign should be related to the orbitofrontal symptom; Klein *et al.*, 2005). The coordination of processing information and transferring information between multiple operations across the supramodal cortex is an important aspect of DLPFC.

This study was designed with the idea of solving some of the neuroimaging challenges in Parkinson's disease (PD). This kind of work implies the application of experimental paradigms using functional magnetic resonance imaging (fMRI) device. That means that the parkinsonian patient should carry out a simple motor task (like the tapping test) or a simple cognitive task (like imagine a specific situation) inside the fMRI device. But the real point of this project was the implementation of *Stoop* software inside the fMRI device. Moreover, some of the PD patients would undergo cognitive training (based on sudoku tests). The experiment should permit us to compare the cortical and subcortical structure activations in relaxed conditions and under an active cognitive confliction situation.

II. HYPOTHESIS.

If the attentional cognitive training is effective in PD patients, so there should be a positive correlation in fMRI tests.

III. OBJECTIVES.

·To evaluate physically and cognitively PD patients and healthy controls in order to create homogeneous groups for the study.

·To check differences between PD patients and healthy controls in their modified *Stroop* performance.

·To check improvements and/or impairments that appear before the training in Sudoku.

·To define the different cerebral circuits involved in the different ways of solving the task and evaluate their pathological implications, the prognosis and the therapeutic consequences.

IV. MATERIALS AND METHODS.

The project was first presented to the Radiology Department of the Reina Sofía University Hospital of Murcia, and after obtaining their agreement, the project was evaluated and approved by the Ethical Committee of the same hospital.

Patients were volunteers selected from the PD associations of Murcia (“Parkinson “Muralla” and “Parkinson Lorca”) and also from the Neurology Department of the Reina Sofía University Hospital of Murcia. The healthy Control Group was formed by age-matched relatives of the parkinsonian patients and other volunteers. All of them were informed about the aims of the study and the conditions of the confidentiality.

Before starting the tests, patients and control subjects signed an agreement document of which we kept a copy. Later, they themselves decided whether they wished to be informed of any alteration might appear during the study (cerebral alterations unrelated with PD).

The experimental subjects were allowed to practise with the experimental keyboard (LUMINA PAD from Cedrus company, model LU430-3B, compatible with magnetic resonance devices), to familiarise themselves with the device. This had 3 keys: one in red, one in blue and one in green (Figure 2). Every key of the keyboard corresponded to one colour. They had to press the key in accordance with the word ink colour.

1) Subjects

All experimental subjects were evaluated at a motor and in a cognitive and in an emotional levels. The questionnaires were based on:

i) Motor symptoms:

-H &Y - *Hoehn & Yahr Scale* (Hoehn y Yahr, 1967), the first rating scale most widely used to assess PD symptoms.

-UPDRS - *The Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (Fahn et al., 1987), the second rating scale most widely used to assess PD symptoms.

-MMSI - *Mini Mental Estate Examination* (Folstein et al., 1975), the most used impairment cognitive scale.

-MADRS - *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (Montgomery y Asberg, 1975), the widely used depression scale.

ii) Cognitive symptoms:

-Clinical History.

-MMSI - *Mini Mental Estate Examination* (Folstein et al., 1975).

-MADRS – *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (Montgomery and Asberg, 1975).

- *Inclusion Criteria*

- Age: 60-80 years old.

- PD dianostic based on the United Kingdom Brain Bank clinical criteria (Foltynie et al., 2005).

- Onset after 40 years.

- Symptoms progression.

- Bradykinesia.

- Lack or minimun tremor

- Right handed

- No visual impairments

- *Exclusion Criteria*

- *Presence of some of the following symthoms:

- Cerebelar signs.

- Polineuropathy.
- Disautonomy.
- Diskynesia.
- Important emotional or motor impairment.

The study was divided into three parts:

- I) The pilot study with 16 PD patients and 16 healthy subjects.
- II) Test phase (before the cognition training) with 8 PD patients and 8 healthy controls.
- III) ReTest phase (after the cognition training) with 8 PD patients and 8 healthy controls.

2) Experimental Task.

During the Pilot study every subject (patients and controls) underwent the fMRI test solving two different tasks of 60 stimuli each, under an established fMRI protocol:

i) Patients carried out the classical *Stroop* test (60 stimuli) where stimuli were colour names (Stroop, 1935). Two variation of every Stroop version were tested, type I: two kinds of stimuli, colour names printed in incongruently coloured inks (i.e. “**R**ojo”, “**V**erde”, “**A**zul”) and coloured dots (i.e. ●●●● – for red, ●●●●● – for green and ●●●● – for blue); and type II: two kinds of stimuli, colour names printed in incongruently coloured inks (i.e. “**R**ojo”, “**V**erde”, “**A**zul”) and black lines (i.e. “----“ – for red, “-----“ - for green and “----“ – for blue).

ii) Patients took the emotional *Stroop* (60 stimuli) task (like the classical *Stroop* task but, instead of colour names, the stimuli target were highly emotional words. Emotional words were selected from a Spanish study that had evaluated

the emotional value of 1917 Spanish words (Algarabel, 1996). Subjects had to answer according to the ink colour (as in the classical *Stroop* task. Two variations of every Stroop version were tested, type I: two kinds of stimuli, emotional names printed in coloured inks (i.e. “**Mother**”, “**Skirt**”, “**Crime**”) and coloured dots (i.e. ●●●● – for red, ●●●● – for green and ●●●● – for blue); type II: there were two kinds of stimuli, emotional words printed in coloured inks (i.e. “**Mother**”, “**Skirt**”, “**Crime**”) and black lines (i.e. “----“ – for red, “-----“ - for green and “----“ – for blue).

During the Test and Retest phases every subject (patients and controls) solved a modified *Stroop* version (Scholes *et al.*, 2006) with 160 stimuli. There were two kinds of stimuli: colour names printed in incongruently coloured inks during the “incongruent period” (i.e. “**Rojo**”, “**Verde**”, “**Azul**”) and colour names printed in congruently coloured inks (i.e. “**Azul**”, “**Rojo**”, “**Verde**”).

To carry out this project, we used an fMRI machine (1.5T, Siemens Symphony) which provided cortical and subcortical activation images. When the experimental subject was inside the fMRI device, there was a set of mirrors (set up by the Siemens technicians who helped us with the implementation) that permits him/her to see the target (which was projected to a wall by means of a projector operated by the researcher).

Periods	Colour	Attention	Semantic	Conflict	Reading	Motor	Memory
Congruent	+	+	+	-	+	+	+
Incongruent	+	+	+	++	+	+	+

Table 1. Schema of the cerebral activations that were found in the fMRI analysis when subject replies to every kind of stimuli. Crosses indicate if the cognitive skill is implicated or not to solve the task.

3) Experimental Sequence.

Before the beginning of the test, every subject was given an accurate description of the experimental task. Every subject had to sign an agreement, approved by the Committee of the Reina Sofía Hospital.

The experimental sequence contained 2 parts: anatomical and functional. The anatomical part consisted of 3 sequences:

- localization sequence: 8 sec.
- *Grey Field Mapping*: 1 min, 10 sec.
- Anatomic sequence - T_1 : 4 min, 54 sec.

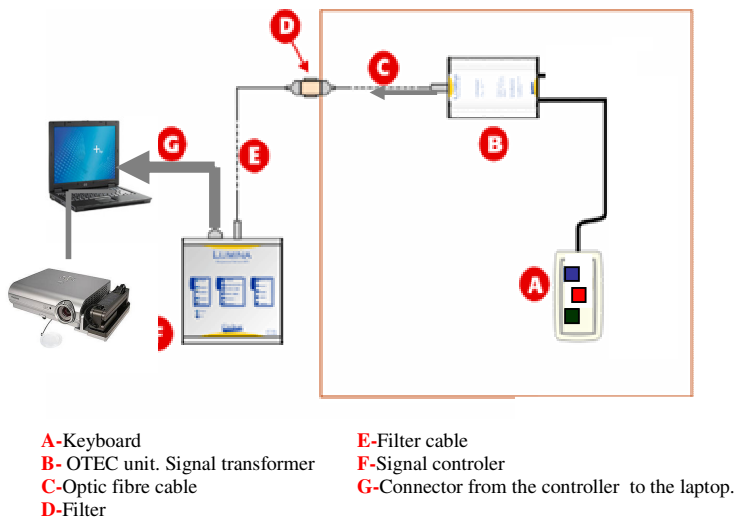


Figure 1. Schema of the keyboard-computer-projector installation. The laptop included software (*StroopEx*, especially designed for this experiment), which permitted selection of the stimulus, control of the parameters and record of the results.

A battery of images was shown throughtout the first part to help the subject relax.

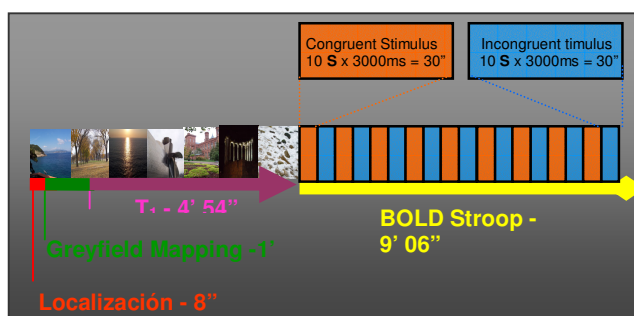


Figure 2. Schema of experimental sequence. The anatomical part and the images projected. Later the BOLD sequence with the congruent or incongruent stimuli were projected.

During the functional sequence or BOLD sequence the stimuli were shown. The stimuli were divided into 9 groups of 10 congruent stimuli and 9 groups of 10 incongruent stimuli. Every stimulus lasted 3 seconds during which time the subject had to reply by pressing the correct key. There was no feedback to the subject. This part lasted 9 minutes and 6 seconds.

4) The cognitive rehabilitation programme.

Half of the experimental subjects underwent to the cognitive rehabilitation programme, consisting of filling in one sudoku table (4x4) -level: easy- every day for 6 months. After that time, patients were evaluated again with a *Stroop* task during on the fMRI test. Sudoku is a conflict task where the information arrives in two ways: information in rows and information in columns, both of them incompatible (Elser *et al.*, 2006).

V. DATA ANALYSIS.

Experimental results were deduced combining the fMRI data, using the *software SPM-Statistical Parametric Mapping*, 5th version, which runs on MATLAB software. The SPM method considers the brain as divided into voxels (pixel³). The analysis process consisted of 3 steps before the final data comparison:

- Realignment
- Spatial normalization
- Smoothness

After this, data can be contrasted. In this case, Test Phase data and Re-Test phase data were contrasted according to each group: PD patients with cognitive training, PD patients without training and control subjects.

Neuroimaging data were analyzed comparing the cerebral activation during “congruent periods” with the cerebral activation during the “incongruent periods” into five levels:

- Every experimental subject (every PD patient, every control subject)
- Every group (PD with treatment, PD without treatment, control subjects)
- Comparison between groups (PD with treatment *vs.* PD without treatment *vs.* control subjects)
- Comparison between phases (PD with treatment-Test Phase *vs.* PD with treatment-ReTest Phase, PD without treatment-Test Phase *vs.* PD without treatment-ReTest Phase, control subjects-Test Phase *vs.* control subjects –ReTest Phase)

-Comparison between groups and phases (PD with treatment-Test Phase *vs.* PD without treatment-ReTest Phase, PD without treatment-Test Phase *vs.* PD with treatment-ReTest Phase, control subjects-Test Phase *vs.*– PD with treatment ReTest Phase, and so on).

SPM expresses the results using the Talairach atlas (Talairach & Tournoux, 1988). According to this, every point in the cerebral space is defined using a three-dimensional system, with 3 points, which corresponds to 3 axis: “x” (from medial to lateral position), “y” (from the vertex to the frontal and from the vertex to the dorsal position) and “z” (from the anterior white commissure to the ventral direction and to the dorsal direction).

The rest of the analyzed data corresponded to the sudoku latency time, the Stroop test scores and the MMSI, MADRS, UPDRS, H & Y scale scores and clinical history information. The statistical test used was the *t de student* test, considering a *p* significant limit value of 0.005.

VI. RESULTS.

VI. 1. Pilot Phase.

Clinical, cognitive and emotional questionnaire data were analyzed. Table 2 shows statistics about the tests. The statistically significant differences between controls and patients are in red and the not statistically significant differences in green. As can be seen, patients showed statistically significant differences with respect to controls in the MMSE, UPDRS II, II and total scores. There were no differences according to age or depression test score.

		Age	Diag	MMSE	Mnt-As	UPDRS I	UPDRS II	UPDRS III	Σ-UPDRS
Pat	Av	62	8.125	22.2	5	4.2	14,8	29	48
	SD	11	4,015	1,095	4	2,863	6,978	11,067	20,18
Cont	Av	48,2	0	27,5	5	2,666	2,5	7,333	12,5
	SD	13,9	0	2,881	4,56	2,503	3,507	10,614	14,66
	p	0.63	0.000	0.002	0,78	0,263	0.011	0.006	0.010

Table 2. Statistics of the clinical tests. **SD.:** Standard deviation. **Ave:** average value. **SD:** Standard deviation value. **Pat:** patient group. **Cont:** control group. **Diag:** years of PD's diagnosis. **Mnt-As:** Montgomery-Asberg Depression Rating Scale score. **MMSE:** Mini Mental State Examination score. **UPDRS I, II y II:** The Unified Parkinson's Disease Rating Scale score. **Σ-UPDRS:** UPDRS total score. **P.:** Significant value in *t Student test*. In green: no significant p values. In red: significant p values.

As expected, the Pilot results in *Stroop* test showed some differences between controls and patients related to the number of errors committed during blue and green stimuli (but never with stimuli in red colour). Considering together the correct answer (Correct), the incorrect answers (Incorrec) and the missing responses (N.A., stimuli without answer) there were statistical differences between controls and patients related to the number of errors (table 3).

		Correct	Incorrec	N.A.
Patients	Total	1127	58	40
	Average	158,857	8,285	5,714
	SD	11,740	3,3	3,91
Controls	Total	893	58	40
	Average	178,6	11,6	8
	SD	6,77	0,487	0,258
P value		0,059	0,008	0,079

Table 3. Pilot phase results in Stroop test. **Correct:** Right answer. **Incorrec:** mistaken answers. **N.A.:** no answer (stimuli without answer). **Total:** total score. **Average:** Average data. **SD:** Standard deviation data. **P value:** p value calculated using the t student statistical test.

Stroop Type	Grupo	Correct Red	Correct Blue	Correct Green	Incorrect Red	Incorrect Blue	Incorrect Green	N.A. Red	N.A. Blue	N.A. Green
T. C-I	Control	8.2	8.6	104	0.6	1.2	0.6	0.2	0.2	0
T. C-I	Pacient	5.428	5.428	5.571	1.285	1.714	2.857	2.285	2.857	2.57
	P	0.084	0.040	0.022	0.294	0.527	0.087	0.147	0.076	0.13
T. C-II	Control	16.25	18.5	19	1	2.25	0.5	0.75	1.25	0.5
T. C-II	Pacient	12.33	15	13.33	2.333	1	1.666	3.333	6	5
	P	0.455	0.594	0.296	0.402	0.390	0.562	0.520	0.512	0.42
T. E-I	Control	5	3.75	5	4.75	5	6	0	0	0
T. E-I	Pacient	3	3.5	4.75	4	4.5	5.75	4.25	1.25	0
	P	0.172	0.133	0.144	0.175	0.18	0.086	0.173	0.174	0.36
T. E-II	Control	5	4	4.8	5	5	6	0	0	0
T. E-II	Pacient	3.571	3	3.285	3.714	3.857	4.285	1.857	1.571	1.5
	P	0.542	0.013	1	0.391	0.057	0.00	0.391	0.278	0

Table 4. Pilot phase results in *Stroop* test, analyzing the data according to the colour ink stimulus. **Correct:** Right answer. **Incorrect:** mistaken answers. **N.A.:** no answer (stimuli without answer) written into **RED**, **BLUE** and **GREEN** colours. **T. C-I:** *StroopClassic* subtype I. **T. C-II:** *StroopClassic* subtype II. **T. E-I:** *Stroop Emotional* subtype I. **T. E-II:** *Stroop Emotional* subtype II. **P value:** p value calculated using the t student statistical test.

C) Classic *Stroop* Test.

Results are classified according to the type of the experimental task (type I and type II) and the Experimental Group (patients or controls). Images are the result of the analysis based on every specific situation.

Type I: Experimental Group.

The Experimental Group during the Stroop type I showed the following activated areas (figure 3):

- Right Brain, Sub-lobar, Thalamus, Gray Matter, Midline Nucleus.
- Left Brain, Parietal Lobe, Precuneus, White Matter.
- Left Brain, Temporal Lobe, Sub-Gyral, White Matter.
- Left Brain, Occipital Lobe, Middle Occipital Gyrus, White Matter.

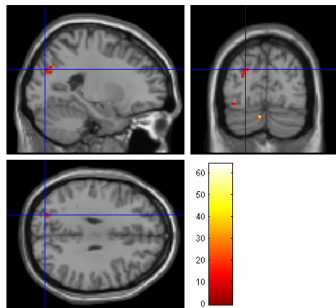


Figure 3. PD patients fMRI image during Classical Stroop Type I.

Type II: Experimental Group.

The Experimental Group during the Stroop type II showed the following activated areas (figure 4):

- Left Brain, Occipital Lobe, Middle Occipital Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Frontal Lobe, Inferior Frontal Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Frontal Lobe, Middle Frontal Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Frontal Lobe, Inferior Frontal Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Sub-lobar, Insula, White Matter.
- Right Brain, Frontal Lobe, Precentral Gyrus, White Matter.

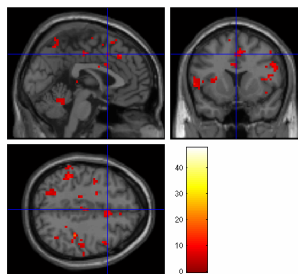


Figure 4. PD patients fMRI image during Classical Stroop Type II.

- Left Brain, Parietal Lobe, Superior Parietal Lobule, Gray Matter, Brodmann area 7.
- Left Brain, Parietal Lobe, Precuneus, White Matter.
- Left Brain, Occipital Lobe, Fusiform Gyrus, White Matter.
- Right Cerebellum, Posterior Lobe, Declive, Gray Matter.
- Right Brain, Occipital Lobe, Cuneus, White Matter.

Type I: Control Group.

The Control Group during the Stroop type I showed the following activated areas (figure 5):

- Right Cerebellum, Posterior Lobe, Declive, Gray Matter.
- Left Brain, Sub-lobar, Thalamus, Gray Matter.
- Left Brain, Occipital Lobe, Fusiform Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 19.
- Left Brain, Occipital Lobe, Middle Occipital Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 18.
- Left Brain, Sub-lobar, Caudate, Gray Matter, Caudate Head.

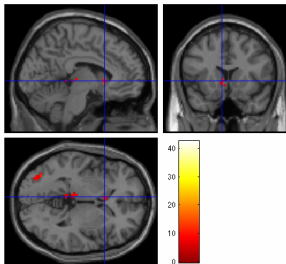


Figure 5. Control subjects fMRI image during Classical Stroop Type I.

Type II: Control Group.

The Control Group during the Stroop type II showed the following activated areas (figure 6):

The analysis offered these results (figure 6):

- Right Brain, Occipital Lobe, Cuneus, White Matter.
- Left Brain, Parietal Lobe, Sub-Gyral, White Matter.
- Right Brain, Frontal Lobe, Sub-Gyral, White Matter.

- Left Brain, Frontal Lobe, Superior Frontal Gyrus, White Matter.
- Left Brain, Frontal Lobe, Middle Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 9.

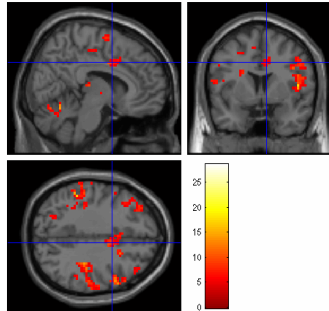


Figure 6. Control subjects fMRI image during Classical Stroop Type II.

- Left Brain, Frontal Lobe, Inferior Frontal Gyrus, White Matter.
- Left Brain, Parietal Lobe, Inferior Parietal Lobule, Gray Matter, Brodmann area 40.
- Left Brain, Occipital Lobe, Middle Occipital Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 18.
- Left Cerebellum, Anterior Lobe, Culmen, Gray Matter.
- Left Brain, Occipital Lobe, Middle Occipital Gyrus.
- Left Brain, Parietal Lobe, Superior Parietal Lobule, White Matter.

Control Group type I vs. Control Group type II.

The Control Group during the Stroop type I compared to the Control Group during the Stroop type II showed the following activated areas:

- Left Brain, Parietal Lobe, Inferior Parietal Lobule, White Matter.
- Right Brain, Parietal Lobe, Postcentral Gyrus, Gray Matter.
- Left Brain, Parietal Lobe, Inferior Parietal Lobule, Gray Matter, Brodmann area 40.
- Right Brain, Frontal Lobe, Inferior Frontal Gyrus, White Matter.

Control Group type II vs. Control Group type I.

The Control Group during the Stroop type II compared to the Control Group during the Stroop type I showed the following activated areas : the Right Brain, Limbic Lobe and the Anterior Cingulated.

Experimental Group TypeI vs. Experimental Group TypeII.

The Experimental Group during the Stroop type I compared to the experimental group during the Stroop type II showed the following activated areas:

- Right Cerebellum, Posterior Lobe, Declive, Gray Matter.
- Right Brain, Parietal Lobe, Sub-Gyral, White Matter.
- Right Brain, Occipital Lobe, Middle Occipital Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 18.
- Right Brain, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus.
- Right Cerebellum, Anterior Lobe, Gray Matter.
- Right Brain, Parietal Lobe, Inferior Parietal Lobule, White Matter.
- Left Brain, Parietal Lobe, Inferior Parietal Lobule, White Matter.
- Left Brain, Frontal Lobe, Precentral Gyrus, White Matter.
- Left Brain, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus, White Matter.

Experimental Group Type II vs. Experimental Group Type I.

There were no statistically significant differences.

Control Group Type I vs. Experimental Group Type I.

The Control Group during the Stroop type I compared to the Experimental Group during the Stroop type I showed the following activated areas (figure 7):

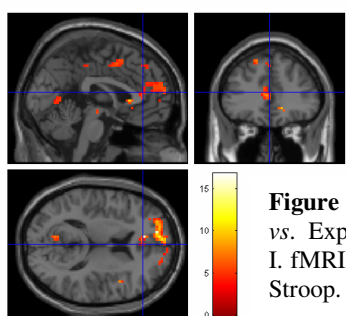


Figure 7. Control Group type I vs. Experimental Group Type I. fMRI image during Classical Stroop.

- Left Brain, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus, White Matter.

- Left Brain, Frontal Lobe, Middle Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 10.

- Left Brain, Frontal Lobe, Superior Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 9.

Experimental Group Type I vs. Control Group Type I.

The Experimental Group during the Stroop type I compared to the Control Group during the Stroop type I showed the following activated areas:

- Left Brain, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Putamen.

- Right Brain, Parietal Lobe, Precuneus, White Matter.

Control Group Type II vs. Experimental Group Type II.

There were no statistically significant differences.

Experimental Group Type II vs. Control Group Type II.

The Experimental Group during the Stroop type II compared to the Control Group during the Stroop type II showed the right Brain, Occipital Lobe, Middle Occipital Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 19 activated.

D) Emocional Stroop Test

Type I: Experimental Group.

The Control Group during the Stroop type I showed the right Brain, Occipital Lobe, Cuneus, Gray Matter, Brodmann area 30 activated.

Type II: Experimental Group.

The Experimental Group during the Stroop type II showed the following activated areas (figure 8):

- Left Brain, Sub-lobar, Insula, Gray Matter, Brodmann area 13.

- Left Brain, Frontal Lobe, Middle Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 6.
- Left Brain, Frontal Lobe, Prefrontal Gyrus, Gray Matter.
- Left Brain, Occipital Lobe, Middle Occipital Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 19.
- Left Cerebellum, Posterior Lobe, Declive, Gray Matter.
- Left Brain, Frontal Lobe, Superior Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 6.
- Left Brain, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus.
- Left Brain, Sub-lobar, Thalamus, Gray Matter.
- Left Brain, Occipital Lobe, Cuneus, White Matter.

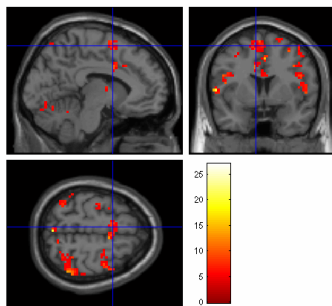


Figure 8. PD patients fMRI image during Emotional Stroop Type II.

- Left Brain, Sub-lobar, Extra-Nuclear, White Matter.
- Left Brain, Parietal Lobe, Superior Parietal Gyrus, Gray Matter.
- Left Brain, Parietal Lobe, Inferior Parietal Lobule, White Matter.
- Right Brain, Parietal Lobe, Postcentral Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 40.
- Right Brain, Frontal Lobe, Middle Frontal Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Temporal Lobe, Fusiform Gyrus.
- Right Brain, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 27.

Type I: Control Group.

The Control Group during the Stroop type I showed the following activated areas:

- Left Brain, Occipital Lobe, Superior Occipital Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 19,
- Left Brain, Parietal Lobe, Precuneus, Gray Matter, Brodmann area 19.
- Left Brain, Occipital Lobe, Middle Occipital Gyrus, White Matter.
- Left Brain, Occipital Lobe, Sub-Gyral, White Matter.
- Left Cerebellum, Posterior Lobe, Declive, Gray Matter.
- Left Cerebellum, Posterior Lobe, Cerebellar Tonsil, Gray Matter.
- Right Brain, Occipital Lobe, Lingual Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 31.
- Right Brain, Parietal Lobe, Inferior Parietal Lobule, White Matter.
- Left Brain, Occipital Lobe, Cuneus, Gray Matter, Brodmann area 17.

Type II: Control Group.

The Control Group during the Stroop type II showed the following activated areas (figure 9):

- Right Brain, Frontal Lobe, Middle Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 9.
- Right Brain, Parietal Lobe, Sub-Gyral, White Matter.
- Left Brain, Parietal Lobe, Inferior Parietal Lobule, Gray Matter, Brodmann area 40.
- Left Brain, Sub-lobar, Thalamus, Gray Matter, Pulvinar.
- Left Brain, Frontal Lobe, Precentral Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 4.
- Left Brain, Occipital Lobe, Middle Occipital Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 37.

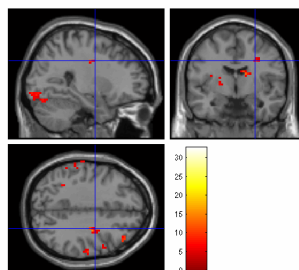


Figure 9. Control Group fMRI image during Emotional Stroop Type II.

- Right Brain, Occipital Lobe, Lingual Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Occipital Lobe, Middle Occipital Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 18.
- Left Brain, Lobe, Superior Parietal Lobule, Gray Matter, Brodmann area 7.
- Left Brain, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Putamen.

Experimental Group Type I vs. Experimental Group Type II.

The Experimental Group during the Stroop type I compared to the Experimental Group during the Stroop type II showed the following activated areas:

- Left Brain, Occipital Lobe, Middle Occipital Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 18.
- Left Brain, lingual Gyrus, Gray Matter.
- Left Brain, Frontal Lobe, Precentral Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 6.
- Left Brain, Lingual Gyrus, Gray Matter.
- Left Brain, Parietal Lobe, Superior Parietal Lobule, Gray Matter, Brodmann area 7.
- Left Brain, Frontal Lobe, Medial Frontal gyrus, White Matter.
- Left Brain, Parietal Lobe, Sub-Gyral, White Matter.
- Left Brain, Frontal Lobe, Precentral Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 6.
- Left Brain, Frontal Lobe, Middle Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 6.
- Left Brain, Occipital Lobe, Middle Occipital Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 18.
- Left Brain, Parietal Lobe, Sub-Gyral, White Matter.

Experimental Group Type II vs. Experimental Group Type I.

There were no statistically significant differences.

Control Group Type I vs. Control Group Type II.

The Control Group during the Stroop type I compared to the Control Group during the Stroop type II showed the following activated areas:

- Left Brain, Parietal Lobe, Inferior Parietal Lobule.
- Left Brain, Parietal Lobe, Inferior Parietal Lobule, White Matter.
- Right Brain, Frontal Lobe, Middle Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 9.
- Left Brain, Parietal Lobe, Sub-Gyral, White Matter.
- Left Brain, Parietal Lobe, Sub-Gyral, White Matter.
- Right Brain, Parietal Lobe, Inferior Parietal Lobule, Gray Matter, Brodmann area 40.
- Right Brain, Frontal Lobe, Inferior Frontal Gyrus, White Matter.

Control Group Type II vs. Control Group Type I.

The Control Group during the Stroop type II compared to the Control Group during the Stroop type I showed the following activated areas:

- Inter-Hemispheric, Right Brain, Frontal Lobe, rectal gyrus, Gray Matter.
- Left Brain, Parietal Lobe, Precuneus, White Matter.
- Left Brain, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 35.
- Right Cerebellum, Anterior Lobe, Culmen, Gray Matter.
- Left Brain, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus, White Matter.
- Left Brain, Limbic Lobe, Anterior Cingulate, White Matter.

Experimental Group Type I vs. Control Group Type I.

The Experimental Group during the Stroop type I compared to the Control Group during the Stroop type I showed the following activated areas:

- Left Brain, Occipital Lobe, Middle Occipital Gyrus, Gray Matter, Brodmann

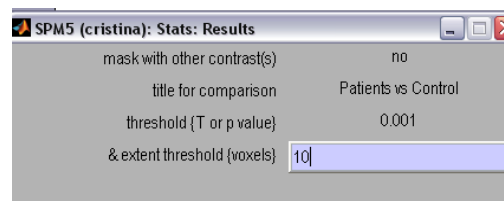


Figure 10. Commands screen for the image analysis. The p value estimated was $P < 0.001$, considering an activated area of 10 voxels (10 pixels³).

- Right Brain, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 6.
- Right Brain, Lingual Gyrus, Gray Matter.
- Left Brain, Occipital Lobe, Inferior Occipital Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 18.
- Left Brain, Frontal Lobe, Middle Frontal Gyrus, White Matter.
- Left Brain, Frontal Lobe, Precentral Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 6.

Control Group Type I vs. Group Experimental Type I.

There were no statistically significant differences.

Experimental Group Type II vs. Control Group Type II.

The Experimental Group during the Stroop type II compared to the Control Group during the Stroop type II showed the following activated areas:

- Left Brain, Frontal Lobe, Sub-Gyral, White Matter.
- Right Brain, Frontal Lobe, Middle Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 6.

Control Group Type II vs. Experimental Group Type II:

There were no statistically significant differences.

VI. 2. Test Phase.

In the Test and ReTest phase, the clinical, cognitive and emotional areas were also checked. Table 6 shows the statistics for the test. The p value which was statistically significant between controls and patients is in red. As can be seen, patients showed statically significant differences with respect to controls in years of diagnosis, time spent solving an “easy” sudoku (measured in seconds) and MADRS, MMSE, UPDRS II and UPDRS III scores. There were no differences for age or UPDRS I.

	Age	Diag	Sudoku	MADRS	MMSE	UPDRS I	UPDRS II	UPDRS III
A. Paci	60	8.625	17.75	13.71	25.571	3.714	11.143	24.143
SD Paci	11,006	4.984	15.781	5.648	2.299	2.138	5.928	6.44
A. Cont	57,5	0	4.5	4.875	29.75	2.3	5.486	15.02
SD Cont	6,48	0	1.195	2.642	0.707	1.71	2.445	3.211
P	0,59	0.002	0.049	0.005	0.002	0.051	0.034	0.042

Table 6. Statistics of the clinical tests. **SD.:** Standard deviation. **Diag:** years of PD diagnosis. **Mont-Asb:** *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* store. **MMSE:** *Mini Mental State Examination* score. **UPDRS I, II and III:** *The Unified Parkinson's Disease Rating Scale* store. **Σ-UPDRS:** UPDRS total score. **P.:** Significant value in *t Student test*. In green: none significant p values. In red: significant p values.

Stroop test results during the Test Phase showed some differences between controls and patients related to the number of errors committed during blue stimuli (but never with stimuli in red or green) (table 7).

	Correct Red	Correct Blue	Correct Green	Incorrect Red	Incorrect Blue	Incorrect Green	N.A. Red	N.A. Blue	N.A. Green
A. Pati	47.714	60.857	50.285	2.857	4.142	1.285	1.428	1.142	3.142
SD Pati	9.638	11.006	11.499	3.236	4,14	1.976	2.699	2.609	5.843
A. Cont	53.6	68.6	56.4	0.4	0.2	0.4	0	0	0.2
SD Cont	0.547	0.547	0.894	0.547	0.447	0.547	0	0	0.447
P	0.157	0.112	0.21	0.092	0.045	0.295	0.21	0.29	0.232

Table 7. Stroop test results in Test phase, analyzing the data according to the ink colour stimulus. **Correct:** Right answer. **Incorrect:** mistaken answers. **N.A.:** no answer (stimuli without answer) written into **RED**, **BLUE** and **GREEN** colours. **A. Pati:** Average value in the patients group. **SD. Pati:** Standard deviation value in patients group. **A. Cont:** Average value in the controls group. **SD. Cont:** Standard deviation value in the controls group. **P value:** p value calculated using the *t student* statistical test.

On the other hand, taken together the right answer (OK), the wrong answers (Errors) and the missing responses (stimuli without answer) there were statistical differences between controls and patients, exclusively, related to the number of errors (table 8).

Table 8. Test phase results in Stroop test. **Correct:**

	A. Pati	A. Cont	SD Pati	SD. Cont	P
Correct	158,85	178,6	11,74	6,77	0,059
Incorrect	8,285	11,6	3,3	0,487	0,008
N.A.	5,7142	8	3,9103	0,258	0,079

Right answer. **Incorrect:** mistaken answers. **N.A.:** no answer (stimuli without answer). Total: total score. **A. Cont:** Average value of control group. **SD Cont:** Standard deviation value in control group. **A. Pati:** Average value of patients group. **SD Pati:** Standard deviation value in

patients group. **P value:** p value calculated using the t student statistical test.

Experimental Group (rest)

The Experimental Group in “no conflict phase” showed the following activated areas:

- Right Brain, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Putamen,
- Left Cerebellum, Anterior Lobe, Gray Matter.
- Left Cerebellum, Posterior Lobe, Cerebellar Tonsil, Gray Matter.

Control Group (activation)

There were no statistically significant differences.

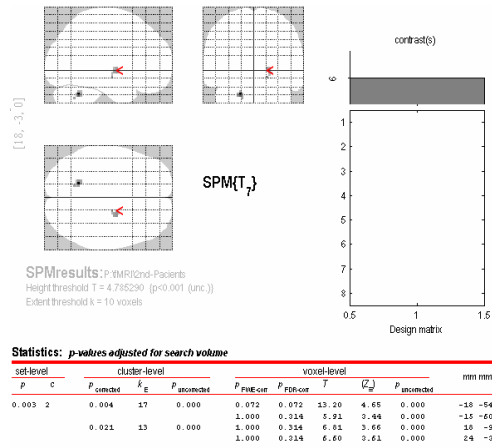
Control Group (rest)

There were no statistically significant differences.

Experimental Group (activation vs. rest)

The experimental group, comparing the “conflict period” vs. the “non conflict period” showed the following activated areas (figure 11):

- Left Brain, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, White Matter.
- Left Brain, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Limbic Lobe, Anterior Cingulate, Gray Matter, Brodmann area 24.
- Left Brain, Occipital Lobe, Lingual Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Putamen.
- Right Brain, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Lateral Globus Pallidus,.



- Right Brain, Parietal Lobe, Postcentral Gyrus, White Matter.

Figure 11. Experimental Group during the “activation” period. Commands of the SPM5 software.

- Right Brain, Frontal Lobe, Superior Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 6,
- Left Brain, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 22.
- Right Cerebellum, Anterior Lobe, Culmen, Gray Matter.
- Left Cerebellum, Anterior Lobe, Culmen, Gray Matter.
- Right Brain, Parietal Lobe, Supramarginal Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Parietal Lobe, Supramarginal Gyrus, White Matter.
- Left Brain, Sub-lobar, Caudate, Gray Matter, Caudate Tail.
- Left Brain, Frontal Lobe, Precentral Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Parietal Lobe, Inferior Parietal Lobule, White Matter.

Experimental Group (rest vs. activation)

The Experimental Group comparing the “no conflict period” vs. the “conflict period” showed the following activated areas (figure 12):

- Right Brain, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Putamen.
- Left Cerebellum, Anterior Lobe, Gray Matter.
- Left Cerebellum, Posterior Lobe, Cerebellar Tonsil, Gray Matter.

Control Group (activation vs. rest)

There were no statistically significant differences.

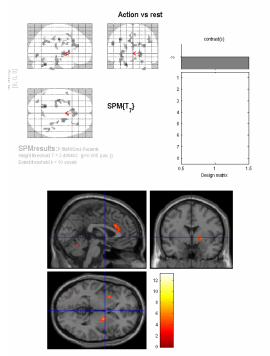


Figura 12. Control Group during the image analysis (Rest vs. action). Commands (up) and fMRI image during *Stroop* (down).

Control Group (rest vs. activation)

In these contrast there were no statistically significant differences.

Experimental Group vs. Control Group.

There were no statistically significant differences.

Control Group vs. Experimental Group.

The Control Group compared to the Experimental Group showed the following activated areas (figure 13):- Left Brain, Frontal Lobe, Precentral Gyrus, White Matter.

- Left Brain, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus, White Matter.

-Right Brain, Parietal Lobe, Precuneus, Gray Matter, Brodmann area 7.

-Left Brain, Parietal Lobe, Inferior Parietal Lobule, White Matter.

VI. 3. ReTest Phase.

Stroop test results during the ReTest phase showed no differences between controls and patients related with the number of right answers, errors or missing answers during the test. There was only a strong statistically difference related to the reaction time, which was statistically longer in PD patients (table 9).

	Correct Red	Correct Blue	Correct Green	Inc Red	Inc Blue	Inc Green	N.A. Red	N.A. Blue	N.A. Green	RT
A.Cont	53.285	66.857	56.714	0.714	1.857	0.285	0	0	0	864.1
SD Cont	1.496	2.6726	0.755	1.496	2.340	0.755	0	0	0	1087
P	0.184	0.197	0.136	0.277	0.351	0.104	0.165	0.165	0.177	0.000
A. Paci	49.571	62.571	52.142	1.428	2.285	2.428	3	3	2.428	1013.6
SD Paci	10.064	12.177	10.007	2.699	1.704	3.994	7.505	7.505	6.425	406.7

Table 9. Pilot phase results in Stroop test, analyzing the data according to the colour ink stimulus. **Correct:** Right answer. **Incorrect:** mistaken answers. **N.A.:** no answer (stimuli without answer) written into **RED**, **BLUE** and **GREEN** colours. . **A. Cont:** Average value of control group. **SD Cont:** Standard deviation value in control group. **A. Paci:** Average value of patients group. **SD Paci:** Standard deviation value in patients group. **P value:** p value calculated using the t student statistical test.

Taken the correct answers (Correct), the wrong answers (Incorrect) and the missing responses (N.A.) together, there were no statistical differences between controls and patients (table 10).

GROUP	Correct	Incorrect	N.A.
A. Controls	58.952	0.952	0
SD. Controls	6.152	1.716	0
P	0.078	0.382	0.443
A. Patients	54.761	2.047	0.111
SD. Patients	11.751	2.836	1.801

Table 10. ReTest phase results in Stroop test, analyzing the data according to the colour ink stimulus. **Correct:** Right answer. **Incorrect:** mistaken answers. **N.A.:** no answer (stimuli without answer) written into **RED**, **BLUE** and **GREEN**. **A. Cont:** Average value of control group. **SD Cont:** Standard deviation value in control group. **A. Paci:** Average value of patients group. **SD Paci:** Standard deviation value in patients group. **P value:** p value calculated using the t student statistical test.

PD patients were divided into two groups (with and without cognitive training). Comparing the number of right answer (OK), the wrong answers (Errors) and the missing responses (stimuli without answer) there were

statistical differences between both groups in correct answers and N.A. (table 11).

PD GROUPS	Correct	Incorrect	N.A.
Ave PD with	59.076	1.416	0.166
SD with	6.68	1.781	0.389
P	0.039	0.117	0.01
Ave PD without	48.583	2.75	7.666
SD without	13.627	3.306	8.488

Table 11. ReTest phase results in Stroop test, analyzing the data according to the colour ink stimulus. **OK:** Right answer. **Errors:** mistaken answers. **Missing:** no answer (stimuli without answer). **Ave. with:** Average value of patients with cognitive training group. **SD with:** Standard deviation value of patients with cognitive training group. **Ave. without:** Average value of patients without cognitive training group. **SD without:** Standard deviation value of patients without cognitive training group. **P value:** p value calculated using the *t* student statistical test.

without: Average value of patients without cognitive training group. **SD without:** Standard deviation value of patients without cognitive training group. **P value:** p value calculated using the *t* student statistical test.

Comparing the reaction time of both groups of patients, there were no statistical differences between them (table 12). However, there were statistical differences between patients and controls in the two phases -Test and ReTest- (table 13).

Patients	Averag RT	SD of RT	P
With	969.606	267.636	0.252
Whithout	787.837	347.981	p>0.05

Table 12. Statistical analysis of RT in patients with and without cognitive training. **Averag RT:** Average reaction time (RT) value of patients with cognitive training group. **SD of RT:** Standard deviation value. **P value:** p value calculated using the *t* student statistical test. **With:** patients with cognitive training group. **Without:** value of patients without cognitive training group. **P value:** p value calculated using the *t* student statistical test. Results were not statistically significant.

patients without cognitive training group. **P value:** p value calculated using the *t* student statistical test. Results were not statistically significant.

Groups	Measures	Test	ReTest
Patients	Average	1126.243	1049.549
	SD	519.5244	406.9905
Controls	Average	857.499	1087.015
	SD	325.0056	415.0854
<i>t Test</i>	p	1.2E-45	3.94E-42

Table 13. Statistical analysis of RT in patients and controls **Average:** Average value of group. **SD:** Standard deviation value. **t test:** p value calculated using the *t* student statistical test. Test and ReTest phases. Differences between controls and patients RT values were highly significant.

Experimental Group without training vs. Control.

The Experimental Group without training compared to Control Group showed the following activated areas (figure 14):

- Right Brain, Occipital Lobe, Cuneus, Gray Matter, Brodmann area 18.
- Right Brain, Parietal Lobe, Precuneus, Gray Matter, Brodmann area 7.
- Left Brain, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Occipital Lobe, Lingual Gyrus, White Matter.
- Left Brain, Frontal Lobe, Inferior Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 47.
- Right Brain, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 28.
- Left Brain, Parietal Lobe, Precuneus, White Matter.
- Right Brain, Temporal Lobe, Inferior Temporal Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter, Brodmann area 20.
- Right Brain, Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 21.

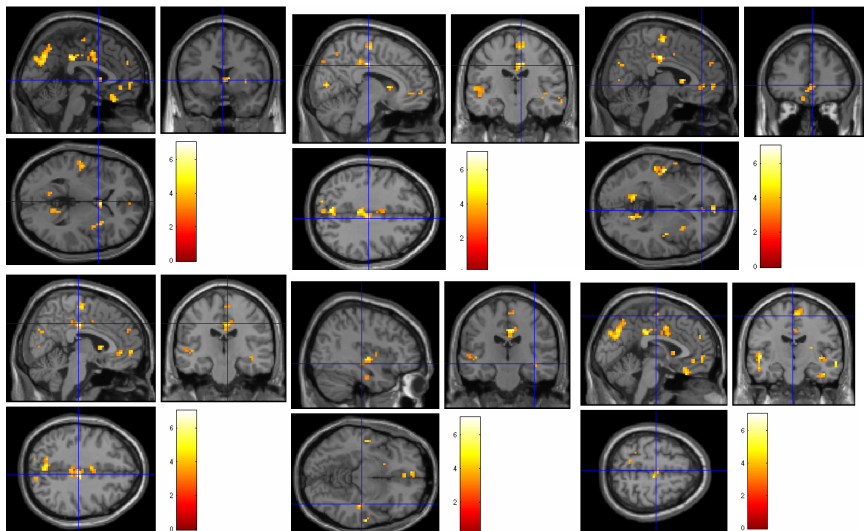


Figure 14. Experimental Group vs. Control Group. fMRI image during Stroop test.

- Right Brain, Frontal Lobe, Precentral Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 6.
- Left Brain, Frontal Lobe, Rectal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 11.

- Right Brain, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 10.
- Right Brain, Limbic Lobe, Anterior Cingulate, White Matter.
- Right Brain, Sub-lobar, Insula, White Matter.
- Left Brain, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus, White Matter.

Control Group vs. Experimental Group without training.

The Control Group compared to Experimental Group without training showed the following activated areas (figure 15):

- Left Brain, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Putamen,
- Left Brain, Frontal Lobe, Inferior Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 45,
- Left Brain, Frontal Lobe, Inferior Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 9,
- Left Brain, Parietal Lobe, Superior Parietal Lobule, Gray Matter, Brodmann area 7,
- Left Brain, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, White Matter.
- Left Brain, Parietal Lobe, Supramarginal Gyrus, White Matter.
- Right Cerebellum, Posterior Lobe, Tuber, Gray Matter.
- Right Cerebellum, Posterior Lobe, Cerebellar Tonsil, Gray Matter.
- Right Brain, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 9.

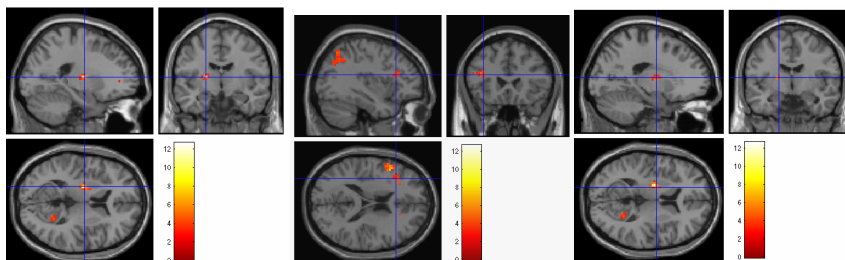


Figure 15. Control Group vs. Experimental Group without training. fMRI image during Stroop

Experimental Group with training vs. Control Group.

The Experimental Group with training compared to Control Group showed the following activated areas (figure 16):

- Left Brain, Temporal Lobe, Inferior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 20.
- Left Brain, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 41.
- Right Brain, Occipital Lobe, Cuneus, Gray Matter, Brodmann area 19.
- Left Brain, Parietal Lobe, Precuneus, Gray Matter, Brodmann area 7.
- Right Brain, Temporal Lobe, Inferior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 20.
- Right Brain, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter, Brodmann area 20.
- Right Brain, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 28.
- Right Brain, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 38.
- Left Brain, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus.
- Right Brain, Occipital Lobe, Cuneus, Gray Matter, Brodmann area 18.
- Right Brain, Occipital Lobe, Lingual Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 19.
- Right Brain, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Putamen.
- Right Brain, Frontal Lobe, Rectal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 11.
- Left Brain, Frontal Lobe, Orbital Gyrus, White Matter.
- Left Brain, Parietal Lobe, Postcentral Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 7.
- Left Brain, Parietal Lobe, Postcentral Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 5.
- Left Brain, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 24.
- Left Brain, Frontal Lobe, Inferior Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 47.

- Right Brain, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 10.
- Right Brain, Sub-lobar, Claustrum, Gray Matter.
- Left Cerebellum, Anterior Lobe, Culmen, Gray Matter.
- Right Cerebellum, Posterior Lobe, Declive, Gray Matter.

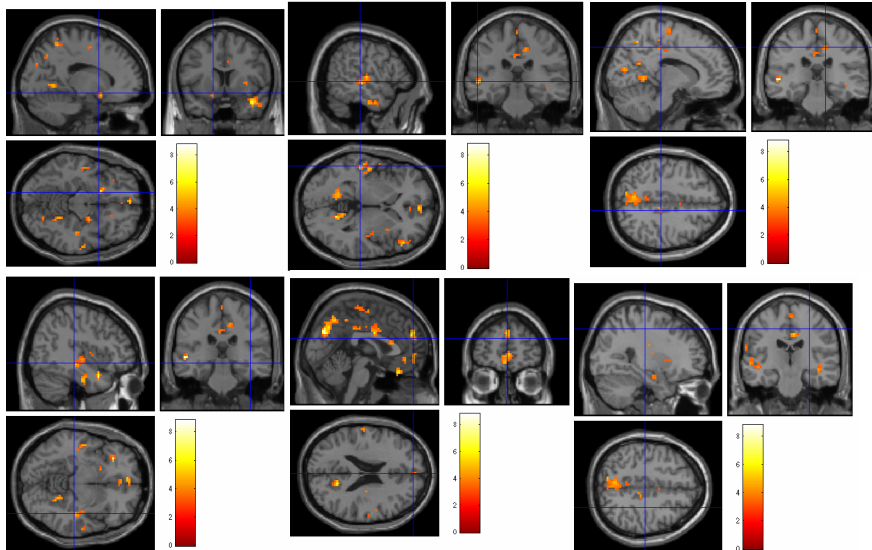


Figure 16. Experimental Group with training vs. Control Group. fMRI image during Stroop.

- Right Brain, Frontal Lobe, Precentral Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 4.
- Right Brain, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Limbic Lobe, Anterior Cingulate, White Matter.
- Right Brain, Temporal Lobe, Inferior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 21.
- Right Brain, Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Frontal Lobe, Paracentral Lobule, White Matter.

Control Group vs. Experimental Group with training.

The Control Group with training compared to the Experimental Group showed the following activated areas (figure 17):

- Left Brain, Frontal Lobe, Inferior Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 45.

- Right Brain, Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus, White Matter.
- Left Brain, Parietal Lobe, Angular Gyrus, White Matter.
- Left Brain, Parietal Lobe, Precuneus, Gray Matter, Brodmann area 39.
- Left Brain, Parietal Lobe, Superior Parietal Lobule, Gray Matter, Brodmann area 7.
- Left Brain, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, White Matter.

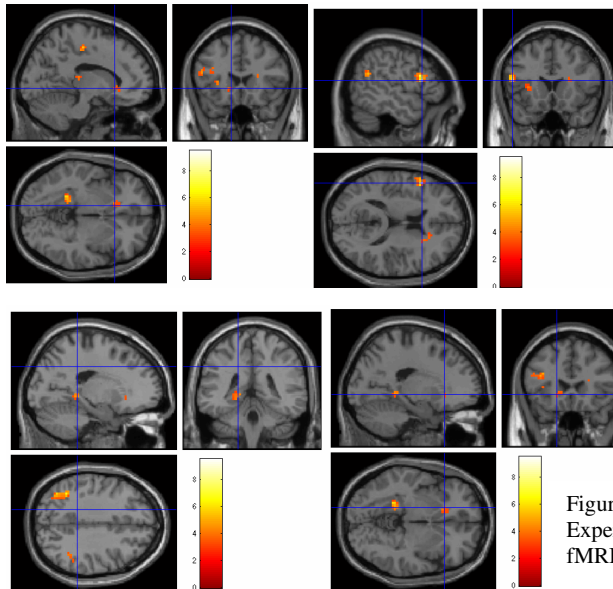


Figure 17. Control Group vs. Experimental Group with training fMRI image during *Stroop*.

- Left Brain, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, White Matter.
- Left Brain, Sub-lobar, Thalamus, Gray Matter, Lateral Dorsal Nucleus,
- Right Brain, Parietal Lobe, Supramarginal Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Limbic Lobe, Anterior Cingulate, White Matter.
- Left Brain, Sub-lobar, Insula, White Matter.
- Right Brain, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 6.

A) Analysis Test-Retest.

PD patients *Stroop* performance during the Test and the ReTest phases did not show any differences between the two experimental moments (table 14).

		Correct	Correct	Correct	Incorrect	Incorrect	Incorrect	N.A.	N.A.	N.A.
		Red	Blue	Green	Red	Blue	Green	Red	Blue	Green
PD-Test	Aver	44,75	55,625	45	3,75	6,75	2,125	3,75	3,5	7,875
	SD	12,244	17,967	18,353	3,918	8,310	2,997	7,025	7,091	14,436
	P	0,558	0,485	0,412	0,254	0,173	0,942	0,92	0,867	0,4548
PD-ReTest	Aver	48,125	61,125	51,25	1,75	2,25	2,25	4,125	4,125	3,5
	SD	10,176	11,993	9,602	2,659	1,581	3,732	7,642	7,642	6,6761

Table 14. Test-ReTest phases results in Stroop test, analyzing the data according to the colour ink stimulus. **Correct:** Right answer. **Incorrect:** mistaken answers. **N.A.:** no answer (stimuli without answer) written into RED, BLUE and GREEN colours. **Average:** Average vxalue of every group. **SD:** Standard deviation values every group. **P value:** p value calculated using the t student statistical test.

Comparing PD patients with training and without training and controls, in Test phase and ReTest phase, there were no statistically differences between them regarding the number of correct, incorrect answers and no responses (table 15).

Group	Phase	Data	Correct	Incorrect	N.A.
Patients with training	TEST	Average	52,5	38,08	18,91
		SD	13,45	28,03	24,26
		P	0,191	0,808	0,97
Patients without training	RETEST	Average	58,41	41	19,25
		SD	6,68	30,19	26,64
		P	0,54	0,743	0,956
Controls	TEST	Average	59,53	0,33	0,066
		SD	6,77	0,48	0,258
		P	0,79	0,97	0,934
Controls	RETEST	Average	58,95	0,952	0
		SD	6,15	1,716	0

Table 15. **Test-Retest** phases results in Stroop test, analyzing the data. Test-ReTest phases results in Stroop test, analyzing the data according to the ink colour stimulus. **Correct:** Right answer. **Incorrect:** mistaken answers. **N.A.:** no answer (stimuli without answer) written in **RED, BLUE** and **GREEN**. **Average:** Average value of every group. **SD:** Standard deviation value every group. **P value:** p value calculated using the t student statistical test. There were not statistical differences.

Experimental Group without training: ReTest phase vs. Test phase.

There were no statistically significant differences.

Experimental Group with training: Test phase vs. ReTest phase.

The Experimental Group with training comparing the Test phase results with the ReTest phase results (figure 19):

- Left Brain, Sub-lobar, Thalamus, Gray Matter, Pulvinar.

- Left Brain, Temporal Lobe, Sub-Gyral, White Matter.

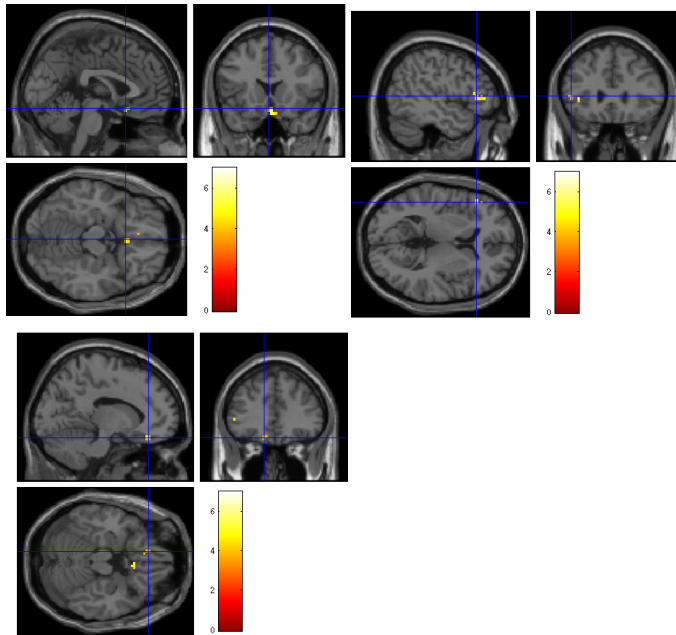


Figure 19. Experimental Group with training. Comparison between Test and ReTest phases.

Experimental Group without training: Test phase vs. ReTest phase.

The Experimental Group without training comparing the Test phase results with the ReTest phase results (figure 18):

- Right Brain, Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus, White Matter.

- Right Brain, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, White Matter.

- Left Brain, Parietal Lobe, Sub-Gyral, White Matter.

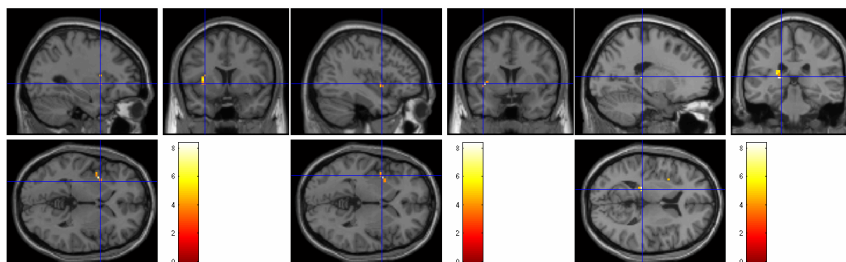


Figure 18. Experimental Group without training. Comparison between Test and ReTest phases.

Experimental Group with training: ReTest phase vs. Test phase.

The Experimental Group with training comparing the ReTest phase results with the Test phase results:

- Left Brain, Frontal Lobe, Inferior Frontal Gyrus, White Matter.
- Left Brain, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 25.

Experimental Group without training vs. Experimental Group with training.

The Experimental Group without training compared to the Experimental Group with training:

- Left Brain, Parietal Lobe, Precuneus, White Matter.
- Right Brain, Sub-lobar, Insula, White Matter.
- Right Brain, Frontal Lobe, Precentral Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 9,
- Left Brain, Frontal Lobe, Superior Frontal Gyrus, White Matter.
- Left Brain, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 22,
- Left Brain, Occipital Lobe, Cuneus, Gray Matter, Brodmann area 18,
- Right Brain, Occipital Lobe, Cuneus, White Matter.
- Left Cerebellum, Posterior Lobe, Cerebellar Tonsil, Gray Matter.
- Left Cerebellum, Posterior Lobe, Uvula, Gray Matter.
- Left Brain, Occipital Lobe, Lingual Gyrus, Gray Matter.
- Left Cerebellum, Anterior Lobe, Culmen, Gray Matter.
- Left Brain, Parietal Lobe, Postcentral Gyrus, White Matter.
- Left Brain, Sub-lobar, Insula, Gray Matter, Brodmann area 13,
- Left Brain, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Putamen,
- Left Brain, Sub-lobar, Thalamus, Gray Matter, Ventral Lateral Nucleus,
- Right Cerebellum, Anterior Lobe, Culmen, Gray Matter.
- Left Brain, Limbic Lobe, Anterior Cingulate, White Matter.

- Right Brain, Limbic Lobe, Posterior Cingulate, White Matter.
- Left Brain, Parietal Lobe, Angular Gyrus, White Matter.
- Left Brain, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus, White Matter.

Experimental Group with training vs. Experimental Group without training.

The Experimental Group with training compared to the Experimental Group without training:

- Right Brain, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, White Matter.
- Right Brain, Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus, White Matter.

VII. DISCUSSION.

1. Paradigm.

fMRI and SPM5 software.

fMRI techniques have been little used in PD patients for methodological reasons, such as the fact that it is very important not to move during the test. However, its theatrical basis of it permits a wide range of analyse and contrasts between groups, periods of activation and parts of the same performance (Peterson *et al.*, 1999). SPM5 software is the most commonly used method for fMRI analysis and its good results have been demonstrated (Marié *et al.*, 2007; Tang *et al.*, 2006; Egnér & Hirsch, 2005; Harrison *et al.*, 2005; Langenecker *et al.*, 2004; Salgado-Pineda *et al.*, 2002). Considering the several sequences that are available within the fMRI techniques, the BOLD sequence is very suitable for carrying out a “natural” contrast because, instead of using a radioactive substance for checking the reaction, the BOLD sequence uses the change of hemoglobin into deoxyhemoglobine (Menz *et al.*, 2006).

Stroop task.

The Stroop task has been used in several studies related to attention in PD studies (Hadland *et al.*, 2001; Milham *et al.*, 2005; Rushworth *et al.*, 2005) and in combination whith that with fMRI (Peinemann *et al.*, 2005, Keaton *et al.*, 2006). The Stroop task offers the possibility of combining as many stimuli, colours, kind of stimuli, number of periods, as the research group wants (McLeod, 1999). Also, there are hundreds of versions, for specific aspects of the attentional skills (Peterson *et al.*, 1999). In the present study we used a modified version of the Stroop task as used by Scholes (Scholes *et al.*, 2006) but not in PD patients. The modified version can show names during the “non conflict period/congruent period”. In this way, the only

difference between the “congruent period” (e.s. “**A**lce”, “**R**ana”, “**V**isión”) and the “incongruent period” (i.e. “**A**zul”, “**R**ojo”, “**V**erde”) is the resolution of “semantic vs. chromatic information”, hence a cognitive problem.

Visualization system and answer system.

The LUMINA PAD keyboard has been especially designed for fMRI tests. It is made of special materials that are compatible with the MR technique. The system has other advantages, such as the fact that is easily to put in the MR room, easy to collect and easy to move in. Then, is especially adapted to PD patients because the keys are big enough and the keyboard only has 3 keys, so it is comfortable for the patients to use.

The mirror, instead of allowing patients to see the nurses in front of the MR room, was adapted to allow the subjects to see the Stroop stimuli.

StroopEx software.

StroopEx is a software especially designed for this experiment. This program permits the size, the colour, the time or just the stimuli to be change according to the task. The LUMINA PAD had no software installed, it was necessary to find a program for adapting the stimuli and the response device. The StroopEx design was the solution because, also, it permits the answers of subjects to be recorded in real time and provides statistics.

Experimental group.

Although eight PD patients is a very low number of experimental subjects, many published studies on neuroimaging involved even fewer PD patients (Doder *et al.*, 1999; George *et al.*, 1993; Monchi *et al.*, 2006; Owen *et al.*,

1998; Banich *et al.*, 2000; Sack *et al.*, 2006; Marié *et al.*, 2007; Monchi *et al.*, 2007, Lewis *et al.*, 2007; Whalen *et al.*, 1998, Harrison *et al.*, 2005 ; Brown *et al.*, 1999; Bench *et al.*, 1993 ; van Veen *et al.*, 2004 ; van Veen & Carter, 2005 ; Langenecker *et al.*, 2004, Roelofs *et al.*, 2006), since the pathology and the typical aging problems, as well as the motor and dystonic impairments of this kind of patient prevent large-scale studies.

Cognitive training programme: Sudoku.

There is no standardised cognitive programme for PD patients. It is widely known that the PD patient's main impairment are the executive functions, so Raven matrices are much used (Sinforiani *et al.*, 2004). Sudoku could be an interesting tool for cognitive conflict because it is constructed (and solved) under algorithmic theoretical basis. Previous research has also considered the evaluative possibilities of sudoku tasks.

2. fMRI results.

Colour.

While performing the Stroop test, PD patients showed a impairment related to colour discrimination. There is evidence illustrating AII amacrine cell depletion in PD treated monkeys' retina. These cells are directly involved in colour discrimination and light adaptation (Cuenca *et al.*, 2005), especially in 510 nm wave amplitude (the blue-green axis). There is no possibility of finding the origin of those impairments about colour detection in aging (Spear, 1993).

Cerebral activations schema.

PD patients took significantly longer to complete the task than the control subjects but the difference between the scores was not statistically

significant. In PD patients without training the same areas were activated as in the control subjects (MacLeod & Dunbar, 1988; Pardo *et al.*, 1990; Cohen *et al.*, 1990; Barch *et al.*, 1993; Carter *et al.*, 1995; Peterson *et al.*, 1999; Barch *et al.*, 2001; Hadland *et al.*, 2001; Milham *et al.*, 2001, 2003, 2005; Kerns *et al.*, 2004; Rushworth *et al.*, 2005). Those areas had already been seen activated in the Stroop task, but in this study, some emotional areas and basal ganglia nuclei were detected too. PD patients with training showed additional temporal areas activated compared with the controls but not with respect to untrained PD patients.

To complete the task PD patients probably need to activate emotional areas and extra-activation of the basal ganglia, which would imply an additional interaction of thalamus activation and inhibition and an impaired inhibition of the cortex. The consequence would be the activation of unnecessary areas and slower cognitive activity. According to other theories (Egner & Hirsch, 2005a) there is a group of fronto-parietal circuits that are specialized in “conflict detection” and in “conflict adaptation”, which would mean that in a task such as Stroop, these circuits should be hardly involved and, so, strongly activated. Alexander (Alexander *et al.*, 1986) described five circuits that connect basal ganglia and frontal cortex, which take part in the cognitive and emotional task, and so, in those activities.

There is a long tradition of *Stroop* as a cognitive task and as an attentional evaluation tool (Pardo *et al.*, 1990; Cohen *et al.*, 1997; McLeod, 1999; Peterson *et al.*, 1999; Banich *et al.*, 2001; Milham, *et al.*, 2002; Barch *et al.*, 2004; Langenecker *et al.*, 2004; van Veen and Carter, 2005; Zysset *et al.*, 2007), but, no systematic study using contemporary fMRI and Stroop has been used in PD patients. One of the main reasons is the practical difficulty for involving and placing a PD patient inside the MR device, aging difficulties, tremor or rigidity and dyskinesias. The Stroop task is based on cognitive skills but needs an important visual activity. Aging

subject tend to have visual problems and the device is incompatible with metal elements (such as glasses). All these facts make it difficult to use Stroop and fMRI with parkinsonian patients which increase the value to this researching work.

VIII. CONCLUSIONS.

1. PD patients's attentional performance was as efficient as the control subjects' performance, according to the number of right answers, errors and missing answers, although the reaction time was significantly greater.
2. During the Stroop test performance, PD patients showed a impairment related to colour discrimination. The origin of this could be the depletion of the AII amacrine cell connections in the retina, which are involved in colour discrimination, especially at 510 nm wave amplitude (the blue-green axis).
3. The cerebral/brain activation circuits involved in *Stroop* test resolution which have been described in healthy subjects were also found in this study. PD patients showed similar activations during the *Stroop* test performance, although there were strong basal ganglia and insular lobe activation, which has not been described before in these patients during a cognitive task.
4. The emotional areas (Insular lobe) activated in PD patients during the Stroop task performance did not appear activated in healthy subjects in this experiment. So, the inhibition impairment in PD may have a sub-cortical origin, like motor impairments, as has been described, or a cortico-cortical impaired connection.
5. The six-month-cognitive training (based on Sudoku exercises) that a group of PD patients underwent on, seemed to have a positive effect on brain activity, showing a significant reduction in basal ganglia and insula lobe activation during *Stroop* task performance.

6. Considering the positive effects of a systematic cognitive rehabilitation programme, we recommend a structured cognitive therapy for PD patients to complement motor programmes. The cognitive therapy has demonstrated its rapid effectiveness.

7. The attentional performance in PD could be a highly important aspect in PD evaluation and progression of the disease. Moreover, *Stroop* task could be a good tool for attentional evaluation in PD, taking into account not only the right, wrong and missing answers but especially, the reaction time.

XI. BIBLIOGRAPHY.

- Alexander GE., Crutcher MD., DeLong MR Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res.* 1990; 85: 119-146.
- Alexander GE., Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 1990; 13: 266-271.
- Alexander GE., DeLong MR., Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986; 9: 357-381.
- Asberg M., Montgomery SA., Perris C., Schalling D., Sedvall G. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1978; 271:5-27.
- Banich MT., Milham MP., Jacobson BL., Webb A., Wszalek T., Cohen NJ., Kramer AF. Attentional selection and the processing of task-irrelevant information: insights from fMRI examinations of the Stroop task. *Prog Brain Res.* 2001; 134: 459-470.
- Barch DM., Braver TS., Akbudak E., Conturo T., Ollinger J., Snyder A. Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of response modality and processing domain. *Cereb Cortex.* 2001; 11: 837-848.
- Bench CJ., Frith CD., Grasby PM., Friston KJ., Paulesu E., Frackowak RS., Dolan RJ. Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia.* 1993; 31: 907-922.
- Brown GG. & Eyler LT. Methodological and conceptual issues in functional magnetic resonance imaging: applications to schizophrenia research. *Annu Rev Clin Psychol.* 2006; 2: 51-81.
- Brown GG., Kindermann SS., Siegle GJ., Granholm E., Wong EC., Buxton RB. Brain activation and pupil response during covert performance of the Stroop Color Word task. *J Int Neuropsychol Soc.* 1999; 5: 308-319.

-
- Brown RG., Dittner A., Findley L., Wessely SC. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism and related disorders*. 2005; 11: 9-55.
 - Brown RG., Marsden CD. Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain*. 1991; 114: 215-231.
 - Brück A., Aalto S., Nurmi E., Bergman J., Rinne JO. Cortical 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa uptake and frontal cognitive functions in early Parkinson's disease. 2005; 26: 891-898.
 - Carter CS., Mintun M., Cohen JD. Interference and facilitation effects during selective attention: an H¹⁵₂O PET study of Stroop task performance. 1995. *Neuroimage*. 2: 264-272.
 - Carter CS, Macdonald AM, Botvinick M, Ross LL, Stenger VA, Noll D, Cohen JD. Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000. 15; 97: 1944-1948.
 - Cohen JD., Dunbar KO., Barch DM., Braver TS. Issues concerning relative speed of processing hypotheses, schizophrenic performance deficits, and prefrontal function: comment on Schooler *et al.* (1997). *J Exp Psychol Gen*. 1997; 126: 37-41.
 - Cohen JD., Dunbar, McClelland JL. On the control of automatic processes: a parallel distributed processing account of the Stroop effect. *Psychol Rev*. 1990; 97: 332-361.
 - Cuenca N., Herrero MT., Angulo A., de Juan E., Martínez-Navarrete C., López S., Barcia C., Martínez-Nieto J. Morphological impairments in retinal neurons of scotopic visual pathway in monkey model of Parkinson's disease. *J Comp Neurol*. 2005; 493: 261-273.
 - Doder M., Jahanshahi M., Turjanski N., Moseley IF., Lees AJ. Parkinson's syndrome after closed head injury: a single case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66: 380-385.

-
- Egner T. & Hirsch J. Cognitive control mechanisms resolve conflict through cortical amplification of task-relevant information. *Nat Neurosci.* 2005; 8: 1784-1790.
 - Egner T. & Hirsch J. The neural correlates and functional integration of cognitive control in a Stroop Task. *Neuroimage.* 2005; 24: 539-547.
 - Elser V., Rankenburg I., Thibault P. Searching with iterated maps. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104: 418-423.
 - Folstein MF., Folstein SE., McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research.* 1975; 12: 189-198.
 - Fuentes LJ., González C., Estévez A., Carranza JA., Daza M., Galián M., Álvarez D. Sensitivity of certain standardised test to executive attention functioning in seven-year-old children. *Electronic Journal of Research on Educational Psychology.* 2003; 23-36.
 - George MS., Ketter TA., Gill DS., Haxby JV., Underleider LG., Herscovitch P., Post RM. Brain regions involved in recognition facial emotion or identity: an oxygen-15 PET study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1993; 5: 384-394.
 - Harrison BJ., Shaw M., Yücel M., Purcell R., Brewer WJ., Strother SC., Egan GF., Olver JS., Nathan PJ., Pantelis C. Functional connectivity during Stroop task performance. *Neuroimage.* 2005; 24: 181-191.
 - Ishii K., Kumada M., Ueki A., Yamamoto M., Hirose H. Involuntary expiratory phonation as a dose-related consequence of L-dopa therapy in a patient with Parkinson's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003; 112: 1040-1042.
 - Keaton DB., Gadde S., Grethe JS., Taylor DV., Potkin SG. A general XML schema and SPM toolbox for storage of neuro-imaging results and anatomical labels. *Neuroinformatics.* 2006; 4: 199-212.
 - Kerms JG., Cohen JD., Macdonald AW., Cho RY., Stenger VA., Carter CS. Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science.* 2004. 303: 1023-1026.

-
- Klein RC., de Jong BM., de Vries JJ., Leenders KL. Direct comparison between regional cerebral metabolism in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20: 1021-1030.
 - Langenecker SA., Nielson KA., Rao SM. fMRI of healthy older adult during Stroop interference. *Neuroimage.* 2004; 21: 192-200.
 - Lewis SJ., Dove A., Robbins TW., Barker RA., Owen AM. Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Eur J Neurosci.* 2004; 19: 755-760.
 - Lyons KE., Pahwa R. Conversion from sustained release carbidopa/levodopa to carbidopa/levodopa/entacapone (stalevo) in Parkinson disease patients. *Clin Neuropharmacol.* 2006; 29: 73-76.
 - MacLeod CM. & Dunbar K. Training and Stroop-like interference: evidence for a continuum of automaticity. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 1988; 14: 126-135.
 - MacDonald AW 3rd, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science.* 2000; 288: 1835-1838.
 - MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull.* 1991; 109: 163-203.
 - Marié RM., Lozza C., Chavoix C., Defer GL., Baron JC. Functional imaging of working memory in Parkinson's disease: compensations and deficits. *J Neuroimaging.* 2007; 17: 277-285.
 - Menz MM., Neumann J., Müller K., Zysset S. Variability of the BOLD response over time: an examination of within-session differences. *Neuroimage.* 2006; 32: 1185-1194.
 - Milham MP., Banich MT, Webb A., Barad V., Cohen NJ., Wszalek T., Kramer AF. The relative involvement of anterior cingulated and prefrontal cortex in attentional control depends on nature of conflict. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2001; 12: 467-473.

- Milham MP., Erickson K., Banich M., Kramer A., Webb A., Wszalek T. Attentional control in the aging brain: insights from an fMRI study of the stroop task. *Brain Cogn.* 2002; 49: 277-296.
- Monchi O., Hyun K., Strafella A. Striatal dopamine release during performance of executive functions: A [¹¹C] raclopride PET study. *Neuroimage.* 2006; 33: 907-912.
- Monchi O., Petrides M., Mejia-Constain B., Strafella AP. Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain.* 2007; 130: 233-344.
- Owen AM., Doyon J., Dahher A., Sadikot A., Evans AC. Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. *Brain.* 1998; 121: 949-965.
- Owen AM., James M., Leigh PN., Summers BA., Quinn NP., Marsden CD. , Quinn NP., Lange KW., Robbins TW. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain.* 1992; 115: 1727-1751.
- Pardo JV., Pardo PJ., Janer KW., Raichle ME. The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87: 256-569.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Shervood, Neeley and Jones eds. 1817.
- Peinemann A., Schuller S., Pohl C., Jahn T., Weindl A., Kassubek J. Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: a neuropsychological and voxel-based morphometric study. *J Neurol Sci.* 2005; 239: 11-19.
- Peterson B.S., Skudlarsky P., Gartemby JC., Zhang H., Anderson AW., Gore JC. An fMRI study of Stroop word-interference: Evidence for cingulated subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biol Psychiatry.* 1999; 45: 1237-1258.
- Rektorová I., Rektor I., Bares M., Dostál V., Ehler E., Fanfrdlová Z., Fiedler J., Klajblová H., Kulist'ák P., Ressler P., Svátová J., Urbánek K.,

- Velísková J. Cognitive performance in people with Parkinson's disease and mild or moderate depression: effects of dopamine agonists in an add-on to L-dopa therapy. *Eur J Neurol.* 2005; 12: 9-15.
- Rushworth MF., Passingham RE., Nobre AC. Components of switching intentional set. *J Cogn Neurosci.* 2002; 14: 1139-1150.
- Rushworth MF., Passingham RE., Nobre AC. Components of attentional set-switching. *Exp Psychol.* 2005; 52: 83-98.
- Roelofs A., van Turenout M., Coles MGH. Anterior cingulate cortex activity can be independent of response conflict in Stroop-like task. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 13884-13889.
- Sack AT., Kohler A., Linden DE., Goebel R., Muckli L. The temporal characteristics of motion processing in hMT/V5+: combining fMRI and neuronavigated TMS. *Neuroimage.* 2006; 29: 1326-1335.
- Salgado-Pineda P., Vendrell P., Bargalló N., Falcó n C, Junqué C. Functional magnetic resonance in the evaluation of the activity of the anterior cingulate cortex using Stroop's paradigm. *Rev Neurol.* 2002; 34: 607-611.
- Schiffer RB., Kurlan R., Rubin A., Boer S. Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry.* 1988; 145: 1020-1022.
- Scholes KE., Harrison BJ., O'Neill BV., Leung S., Croft RJ., Pipingas A., Phan KL., Nathan PJ. Acute serotonin and dopamine depletion improves attentional control: findings from the stroop task. *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32: 1600-1610.
- Sinforiani E., Banchieri L., Zucchella C., Pacchetti C., Sandrini G. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr Suppl.* 2004; 9: 387-391.
- Spear PD. Neural bases of visual deficits during aging. *Vision Res.* 1993, 33: 2589-2609.
- Stroop JR. Studies of interferences in serial verbal reactions. *J Exp Psychol.* 1935. 18: 643-662.

-
- Tang J., Critchley HD., Glaser DE., Dolan RJ., Butterworth B. Imaging informational conflict: a functional magnetic resonance imaging study of numerical stroop. *J Cogn Neurosci.* 2006. 18: 2049-2062.
 - Vaillancourt DE., Slifkin AB., Newell KM. Regularity of force tremor in Vanderhasselt MA., De Raedt R., Baeken C., Leyman L., D'haenen H. The influence of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex on Stroop task performance. *Exp Brain Res.* 2006 Feb; 169: 279-282.
 - van Veen V., Carter CS. Separating semantic conflict and response conflict in the Stroop task: a functional MRI study. *Neuroimage.* 2005; 27: 497-504.
 - van Veen V., Holroyd CB., Cohen JD., Stenger VA., Carter CS. Errors without conflict: implications for performance monitoring theories of anterior cingulate cortex. *Brain Cogn.* 2004; 56: 267-276.
 - Vera-Cuesta H., Vera-Acosta H., Alvarez-González L., Fernández-Maderos I., Casabona-Fernández E. Frontal dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. *Rev Neurol.* 2006; 42: 76-84.
 - Wade DT., Gage H., Owen C., Trend P., Grossmith C., Kaye J. Multidisciplinary rehabilitation for people with Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74: 158-162.
 - Whalen PJ., Bush G., McNally RJ., Wilhelm S., McInerney SC., Jenike MA, Rauch SL. The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. *Biol Psychiatry.* 1998; 44: 1219-1228.
 - Zysset S., Schroeter ML., Neumann J., Von Cramon DY. Stroop interference, hemodynamic response and aging: An event-related f MRI study. *Neurobiol Aging.* 2007; 28: 937-946.

