

Proceso visuoperceptivo en la enfermedad de Parkinson: de la retina a la corteza frontal

J.M. Ruiz-Sánchez de León, S. Fernández-Guinea

VISUOPERCEPTUAL PROCESSING IN PARKINSON'S DISEASE:
FROM THE RETINA TO THE FRONTAL CORTEX

Summary. Introduction. *The growing interest in the cognitive impairment shown by patients with Parkinson's disease has led to a wealth of research in this line over recent years. In this paper we review the visuospatial alterations in these patients, which are usually linked to other disorders such as those affecting planning, sequencing, attention or mnemonic processes. Development. We report the most relevant findings, which suggest that the existence of these visuospatial disorders shown by patients with Parkinson's disease are not always secondary to other frontal-type cognitive impairments, as has been claimed in recent years. Instead, they may be due to disorders in other anterior points of the perceptive process (as a result of dopaminergic deficits in basal-thalamic-cortical circuits). Thus, visuoperceptual disorders are classified according to their location in the brain: from the retina to the lateral geniculate nucleus, the visual cortex and the extrastriate cortex and, finally, the frontal and prefrontal cortex. Conclusions. We propose this classification of the disorders according to their location to aid in achieving an objective selection of the sample and of the neuropsychological tests used in studies. In this regard, we consider that there should be a higher degree of agreement among researchers when it comes to designing research projects that deal with visuospatial disorders in patients with Parkinson's disease. [REV NEUROL 2005; 40: 557-62]*

Key words. *Cognitive disorders. Neuropsychology. Parkinson's disease. Perceptive disorders. Visual cortex. Visual perception.*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurológico del sistema nervioso central (SNC) de carácter degenerativo, crónico, progresivo y lento, que afecta a las áreas y los circuitos del cerebro encargados del control y la coordinación del movimiento, el tono muscular y la postura. Se caracteriza por una muerte celular masiva (cerca del 60%) de las células de la sustancia negra, responsable de la producción de la dopamina. Esto conlleva la reducción general de dicho neurotransmisor, tanto en la sustancia negra como en el putamen, el núcleo caudado, el núcleo *accumbens*, los segmentos internos y externos del globo pálido y los núcleos subtalámicos [1]. Esta reducción dopaminérgica provoca que los pacientes con EP presenten temblor de reposo, rigidez, bradicinesia, abolición de los reflejos posturales y lo que se conoce como el fenómeno de la congelación [2]. Sin embargo, los tres síntomas de la enfermedad mencionados en primer lugar son los más relevantes a la hora de realizar el diagnóstico.

Se considera que la EP afecta a una de cada mil personas [3]. Los motivos que la causan todavía son inciertos, aunque los autores suelen sugerir que es resultado de múltiples factores, que incluyen tanto la predisposición genética como las toxinas exógenas (y endógenas) que usan las vías dopaminérgicas para entrar en el sistema y dañar neuronas específicas [1,3]. Según afirma Rajput [3], su aparición tiene lugar habitualmente en la tercera edad, alrededor de los 60 años, y los pacientes tienen una esperanza de vida tras su aparición de entre 12 y 13 años.

Aceptado: 19.01.05.

Departamento de Psicología Básica II (Procesos Cognitivos). Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid. Pozuelo de Alarcón, Madrid, España.

Correspondencia: Dra. Sara Fernández Guinea. Facultad de Psicología. Campus de Somosaguas. Universidad Complutense de Madrid. E-28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid). E-mail: sguinea@psi.ucm.es

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

No obstante, dado que en los últimos años dicha esperanza de vida se ha prolongado considerablemente, el número de afectados y la relevancia social de esta enfermedad han aumentado en la misma medida [4,5].

Tradicionalmente, la EP se ha caracterizado por ser un trastorno específico de los componentes motores; incluso, el propio James Parkinson [6] opinó tras sus primeras observaciones que la percepción y la inteligencia estaban preservadas. Sin embargo, la investigación neuropsicológica de la EP iniciada entre los años setenta y ochenta ha ido acumulando evidencias sobre la existencia de alteraciones cognitivas y conductuales en los pacientes afectados por esta enfermedad [7-15].

Tanto es así, que diversos autores han concluido que en cerca del 20% de los pacientes con EP se observa un deterioro grave de las capacidades intelectuales y la aparición de demencia. Otro 60% muestra uno o varios déficit cognitivos, en muchas ocasiones similares a los que se encuentran en pacientes que han sufrido lesiones en la corteza prefrontal. El otro 20% no difiere estadísticamente respecto a sus capacidades cognitivas de los controles normales equiparados en edad [10,16-18]. Otros estudios hablan de evidencias de deterioro cognitivo en más del 90% de los casos [7,8] y, más recientemente, se ha afirmado que la prevalencia de deterioro oscila entre el 35 y el 55% de los casos [9-12]. En otras palabras, la semiología del estado mental en la EP oscila desde la normalidad de las funciones superiores hasta la presencia de cuadros de demencia (subcortical, frontal o de tipo Alzheimer), cuadros psicopatológicos (como depresión, ansiedad o irritabilidad) [19] y diversas afectaciones neuropsicológicas [20,21].

La alteración neuropsicológica más señalada en la literatura, según Growdon y Corkin [22], es la visuoespacial. Sin embargo, como destaca Ostrosky-Solis [23], por funciones visuo-espaciales entendemos una gama de habilidades muy heterogénea, desde la exploración espacial, la discriminación visual y la orientación espacial hasta la percepción de ángulos, la memoria topográfica y las habilidades visuoespaciales [14,24-27]. Ha-

bitualmente, se piensa que estos déficit visuoespaciales son secundarios a otros problemas, como el que afecta a la planificación, a la secuenciación, a los déficit atencionales o los de memoria [28,29]. A pesar de que esta afirmación, en muchos casos, parece ser cierta, no recoge fielmente la verdadera naturaleza del proceso perceptivo en los pacientes con EP.

En la presente revisión nos centraremos en los déficit visuo-espaciales, para analizar como, aun siendo verdad que están estrechamente relacionados con otros déficit cognitivos, también se presentan de forma aislada, asociados a daños específicos en áreas y circuitos propiamente perceptivos. Para ello, se comenzará analizando la particular disposición en diferentes ámbitos del sistema visual humano en aras de una clasificación de las alteraciones visuoespaciales de la EP en función de su localización.

PROCESAMIENTO VISUAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Se pueden distinguir tres grandes líneas de investigación sobre los trastornos visuales y perceptivos que se producen en la EP: problemas en la retina y el núcleo geniculado lateral (NGL), en la corteza visual y las áreas extraestriadas y, por último, en la corteza frontal y la prefrontal [30].

Alteraciones en la retina y el núcleo geniculado lateral

El fenómeno de la visión se inicia en la retina, donde los fotorreceptores se hiperpolarizan por la exposición a la luz. Dicha hiperpolarización produce una serie de disparos neuronales que utilizan la dopamina como neurotransmisor. Su señal se transmite por el nervio óptico y a través de él llega al quiasma óptico, lo que da como resultando la transferencia de información al hemisferio contralateral. Desde ese punto, la información se transmite por el tracto óptico hasta llegar al NGL.

La evidencia sugiere que al menos algunos de los problemas perceptivos de los pacientes con EP están causados por los desórdenes dopaminérgicos en la retina y el NGL. Se han realizado estudios electrofisiológicos y neuroquímicos que afirman que la incapacidad para el procesamiento retiniano normal (de las células ganglionares que establecen la sensibilidad específica al contraste espacial) se debe a dichas deficiencias dopaminérgicas y que éstas remiten durante el tratamiento con levodopa [31].

Algunos investigadores, como Masson y sus colaboradores [32], aseguran que la dopamina interviene en la organización de las células ganglionares y que modula la actividad fisiológica de los fotorreceptores en los campos receptivos de las células bipolares. Esto se manifiesta en las altas latencias que se encuentran mediante la técnica de los potenciales evocados o los patrones anormales de la electrorretinografía en los pacientes de EP [33,34].

Otros trastornos que han recibido atención por parte de los investigadores incluyen la discriminación de contrastes dinámicos para frecuencias medias y altas o la percepción del color en el eje azul-verde [35]. Estos autores atribuyen estos déficit a los cambios específicos en las células dopaminérgicas amacrinas de la retina y los producidos en la vía magnocelular hacia el NGL.

Experimentalmente, utilizando una tarea de ajuste del umbral de contraste de enrejados sinusoidales en visión central y periférica, se ha encontrado un déficit en los pacientes con EP en lo que respecta a los juicios de contraste para la visión periférica [36]. Otros autores, mediante la misma técnica, también encontraron déficit en los umbrales al contraste antes y después de la adaptación [37,38].

En varias revisiones acerca de la importancia del estudio de los problemas en la retina y en el NGL en los pacientes con EP se ha concluido que existe en ellos una alteración en la sensibilidad al contraste, atribuida en muchos casos a un déficit en los movimientos oculares [35,39]. Dichos movimientos (sacádicos) del ojo se encargan, entre otras funciones, de mantener el objetivo visual en el centro de la retina para sostener la atención en el mismo. Aunque hay autores que también relacionan este problema motor con el déficit en la memoria de trabajo espacial [40], esto está todavía sin clarificar.

Se han realizado estudios que combinan el electroencefalograma (EEG), midiendo particularmente las ondas γ de la corteza occipital que acompañan a los movimientos sacádicos, y el electrooculograma (EOG) para medir dichos movimientos [41]. Así, se ha comprobado que los controles normales obtienen un patrón de ondas γ en sus EEG sincronizadas con los movimientos sacádicos, mientras que los pacientes con EP sin demencia muestran asincronía [42]. Más recientemente, Bodis-Wollner [43] ha opinado que los resultados que se tienen hasta la fecha sugieren que las alteraciones en la sincronía de las ondas γ de la corteza occipital y los sacádicos deben sumarse a las disfunciones en los ganglios basales y en la corteza frontal como precursores de los problemas en la ejecución de tareas visuoespaciales. Se basa, en parte, en estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía por emisión de fotón único (SPECT), en los que se observa también un descenso metabólico en la corteza visual, que comentaremos ahora, de los pacientes con EP sin demencia [44-46].

Corteza visual y áreas extraestriadas

Después de que la información haya sido procesada por las áreas visuales V1 y V2, se divide en dos vías diferenciadas y funcionalmente especializadas [47]. Una vía es conocida como el flujo de procesamiento dorsal y se dirige principalmente a la corteza parietal posterior. Esta vía es de una importancia crítica para el procesamiento espacial y, por ello, a menudo se la llama 'la vía del dónde'. La segunda vía es conocida como el flujo de procesamiento ventral y se dirige principalmente a áreas inferiores del lóbulo temporal. Esta otra vía es crucial para la identificación de objetos y por ello también se la llama 'la vía del qué' [48-51].

Por otro lado, estudios de la última década del siglo xx han mostrado que los ganglios basales (estructuras disfuncionales en la EP) están conectados con ambas vías del procesamiento visual, las mencionadas dorsal y ventral [52]. Se sugiere que las porciones dorsales del núcleo caudado y del putamen están relacionadas con la vía dorsal, mientras que sus porciones ventrales lo están con la vía ventral. Se piensa que la corteza estriada es un área de integración inicial entre la información de ambas vías y los procesos motores [52-54].

La evidencia que sostiene esta afirmación se extrae de diferentes ámbitos experimentales. Por ejemplo, con estudios electrofisiológicos se muestra la activación de los ganglios basales en tareas de visión de objetos y de procesamiento visuoespacial de los mismos. Más específicamente, se han encontrado neuronas en la corteza estriada ventrocaudal (núcleo caudado y putamen) que tienen patrones de disparo similares a esas neuronas de la vía ventral durante las tareas de discriminación visual [55,56].

Diversos estudios con primates muestran cómo la lesión de la cabeza del núcleo caudado y de porciones dorsales del estriado conlleva un déficit en el procesamiento espacial [57-59]. Por el contrario, las lesiones en la cola y en las porciones ventrales

del núcleo caudado y el putamen dan como resultado problemas en la discriminación visual [57,59,60].

Experimentalmente, con tareas de orientación de estímulos, se han encontrado dificultades específicas para la orientación en el 71% de los pacientes con EP que tenían una agudeza visual normal [61]. Este porcentaje de error se atribuyó a la reducción cortical de la dopamina, como más tarde se puso de manifiesto mediante estudios con PET [62].

Otros investigadores argumentan que los diferentes trastornos perceptivos son similares a aquéllos producidos por daños parietales, y son, por tanto, indicativos de algún efecto específico de la EP en la corteza extraestriada, posiblemente relacionado con las conexiones con las estructuras basales [63,64]. Los estudios anatómicos sobre las conexiones eferentes y aferentes desde los ganglios basales hasta los lóbulos parietal y temporal apoyan esta idea y sugieren la importancia subcortical en el procesamiento visual en este ámbito [52,65].

Se ha propuesto usar una tarea en la que los pacientes con EP deben emitir juicios visuales acerca de la verticalidad u horizontalidad total o parcial de diversos estímulos [66,67]. Se ha encontrado un déficit en los juicios de ambas condiciones experimentales (horizontal-vertical) que se correlaciona con la gravedad de los trastornos motores que presenta cada sujeto.

Son muchos los autores que, usando baterías estandarizadas de tipo visuoperceptivo, test de cancelación visual, razonamiento abstracto y otras tareas visuoespaciales, como la copia de los cubos de Kosh, han descrito cómo los pacientes con EP muestran diversas alteraciones, unas veces correlacionándolas con la gravedad y otras con la presencia de demencia [14,30,61,68-71]. Aunque todos ellos relacionaban los déficit con problemas en la corteza occipital o en áreas extraestriadas, es dudoso que para la ejecución de los test antes nombrados no participen activamente otras áreas cerebrales, más frontales o prefrontales, lo que ha dado lugar a la afirmación tradicional de que los déficit perceptivos en la EP son secundarios a otros daños.

En cualquier caso, sí que se ha encontrado una reducción metabólica en la actividad de la corteza occipital en los pacientes sin demencia con EP, por lo que es difícil negar la influencia de dicha área [44,72]. El déficit en la recuperación de la información visual se correlaciona también con una reducción del flujo sanguíneo en regiones posteriores y laterales de la corteza occipital en pacientes con EP sin demencia [45].

Corteza frontal y prefrontal

Como se ha comentado, es importante destacar que muchos pacientes nos informan de que tienen otros problemas que son difíciles de achacar únicamente a un déficit visuoespacial producido por un daño en algún punto entre la retina y la corteza occipital. Como comentó un paciente en el trabajo de Hovestadt y colaboradores [73], 'yo solía salir a andar solo por el bosque, hubiera o no niebla, pero cuando empezaron a aparecer los primeros síntomas de la enfermedad me dejé de orientar, y si había niebla, me perdía'. El problema de esta persona se extendía también a generar sus propios planes de acción y usar su propio cuerpo como referencia, ya que si a ese mismo paciente se le proporcionaba una ruta con claves, no tenía ninguna dificultad en concluir la sin perderse. Se opina que muchas de las alteraciones de los pacientes con EP se desatan a la hora de actuar sin claves externas y, en efecto, el déficit visuoespacial está alimentado por otros problemas de memoria de trabajo, atención y control ejecutivo [74,75].

Así llegamos a los déficit visuoperceptivos asociados con las disfunciones frontales y prefrontales [76]. Estos estudios han ocupado gran parte de la literatura en este ámbito, y esto es lo que ha generado la creencia general de que las alteraciones visuoespaciales son secundarias a estas disfunciones [28,29].

Un grupo de investigadores se ha centrado en describir los trastornos de la memoria de trabajo visual en los pacientes con EP. Su correcto funcionamiento depende de la relación y la cantidad de conexiones entre el lóbulo frontal y los ganglios basales [77]. Esto avalaría la idea de que los pacientes con EP muestran dificultades en las tareas de respuesta demorada, razonamiento espacial y memoria de imágenes. Así, se encontró una disfunción específica en la EP para el componente espacial en una tarea de respuesta demorada que diferenciaba entre memoria de trabajo espacial y de objetos [78]. Los autores concluyeron que las conexiones anatómicas corticosubcorticales defectuosas eran la causa potencial de su funcionamiento anómalo.

Otra línea de trabajos utiliza tareas de memoria de trabajo visuoespacial y las compara con tareas de memoria de trabajo verbal, y concluye que la primera presenta alteraciones, mientras que la segunda no [79,80]. Otros autores han descrito más específicamente que el déficit se circunscribe al procesamiento espacial, ya que los pacientes no reportan problemas en el reconocimiento de patrones visuales ni en la memoria de objetos [78,81].

Sharpe [82], usando una tarea de atención alternante visual, describió que los pacientes con EP mostraban una ralentización que más tarde Berry y sus colaboradores [83] asociarían al déficit dopaminérgico de los lóbulos frontales [84,85].

Las funciones ejecutivas en su relación con la percepción también han sido objeto de estudio en los últimos años [76]. Particularmente, dichas funciones parecen estar afectadas en la EP cuando se usan determinadas tareas estandarizadas como el *odd man out test*, Stroop o la torre de Londres [80,82,84]. Los resultados se relacionan frecuentemente con la integración de la información que se produce en la corteza estriada y las conexiones anatómicas entre los ganglios basales y las estructuras frontales. Se ha utilizado una tarea que consiste en emitir juicios acerca de una jarra medio llena que se presenta con diferentes inclinaciones, y se ha sugerido que al daño en los ganglios basales que se encuentra en la EP hay que añadir el daño de áreas frontales y parietales [63].

METAANÁLISIS DE LOS DÉFICIT VISUOPERCEPTIVOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Como han afirmado Waterfall y Crowe [15] y otros autores [23,86], en bastantes estudios se usa el concepto 'habilidad visuoespacial' para referirse a toda una serie de funciones cerebrales que van desde las propiamente perceptivas hasta procesos superiores, como la toma de decisiones o la resolución de problemas.

Otra fuente de ambigüedad es la falta de sistemática metodológica y de claridad sobre los procesos cognitivos específicos involucrados en una determinada tarea. Además, en no pocos experimentos se analizan como muestra de un mismo grupo a pacientes con varios estados de gravedad, estatus cognitivo, tipo de medicación e, incluso, edad [15]. En un metaanálisis de 70 estudios sobre cognición visual en la EP, estos autores encontraron que en el 52% de los estudios que revisaron no se había dis-

tinguido antes de la selección de los sujetos si éstos tenían demencia; también el 52% de las tareas que revisaron tenían un componente motor inherente a la misma y, por último, en el 56% de los estudios no se había controlado las diferencias de gravedad de la muestra. Estas variables resultan relevantes, ya que los pacientes en estados avanzados de EP con demencia resultan especialmente afectados en cuanto a percepción de patrones se refiere cuando se comparan con otros pacientes de EP en primeras fases y sin demencia [68].

Probablemente, la mayor controversia en lo que se refiere a la percepción visual se debe a la naturaleza 'multifactorial' de los test que se usan en la investigación [87]. Muchas tareas propuestas no son solamente visuales, sino que involucran simultáneamente otras dimensiones, como el movimiento de los ojos, la destreza manual o, en muchas ocasiones, funciones ejecutivas. De esa manera, la ejecución puede estar influida por dichos componentes, que han sido descritos como anómalos en los pacientes con EP [88].

No obstante, se pueden resumir ciertas tareas cuya ejecución no parece afectada por la EP: la discriminación derecha-izquierda y arriba-abajo [87], la rotación mental de objetos para compararlos con un ejemplo [89], el cálculo de ángulos de rebote de esferas contra paredes [90] y la emisión de juicios de desplazamiento espacial [91].

Por otro lado, las tareas típicas que muestran la alteración visuoperceptiva en la EP son: ajuste de la sensibilidad al contraste [36], discriminación en la orientación de enrejados sinusoidales o líneas en el espacio [14,35,38,39], cancelación visual [69], tareas visuoespaciales que requieren una planificación compleja y una secuenciación de acciones [80,86], atención visual alternante [82,84], memoria de trabajo visual [78-80,92], orientación, reconocimiento de caras, patrones visuales y dibujos o escenas temáticas [25], en las matrices progresivas de Raven [26] y en la prueba de discriminación visual de formas de Benton [14,27].

Como puede observarse en la lista de tareas anterior, no sólo

se encuentran afectadas las tareas en las que la percepción está interrelacionada con otros procesos cognitivos, sino que, como en el caso del ajuste de la sensibilidad al contraste y la discriminación de la orientación de enrejados sinusoidales, son los procesos más genuinamente perceptivos los que se encuentran dañados.

CONCLUSIONES

La literatura acerca de los pacientes con EP y sus déficit perceptivos asociados nos ha permitido establecer tres categorías en función de la localización de las patologías dentro de la jerarquía del procesamiento visual. De esta manera, hemos distinguido tres grandes líneas de investigación sobre los trastornos en la EP en lo que a procesamiento visual se refiere: los problemas de la retina y el NGL, los producidos en la corteza visual y las áreas extraestriadas y, por último, los problemas en la corteza frontal y prefrontal.

Así, dado que la patología de la EP involucra a la proyección dopaminérgica hacia la corteza prefrontal, no es raro afirmar, como se ha hecho hasta la fecha, que muchos de los pacientes con EP sin demencia presentan déficit cognitivos similares a los que presentan otros pacientes con lesiones prefrontales [16,74,87,93]. Sin embargo, los problemas visuoperceptivos de los pacientes con EP no se circunscriben, ni son exclusivamente secundarios, a un déficit frontal, sino que pueden deberse a alteraciones en otros puntos anteriores del proceso. Por ello, se hace relevante el estudio de otros muchos trastornos debidos, como hemos visto, a la disminución dopaminérgica en todo el sistema: desde las células ganglionares de la retina, hasta la corteza occipital y las áreas extraestriadas.

Esta clasificación en función de la localización de los trastornos puede ayudar en investigaciones posteriores sobre el tema. Por un lado, servirá para seleccionar y agrupar la muestra según la localización específica de sus trastornos visuoespaciales; por el otro, para elegir y aplicar las pruebas neuropsicológicas propias de cada ámbito de análisis.

BIBLIOGRAFÍA

- Hornykiewicz O. Biochemical aspects of Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51 (Suppl 2): S2-9.
- Meara J, Koller WC. Parkinson's disease and parkinsonism in the elderly. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- Rajput AH. Frequency and cause of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1992; 19 (Suppl 1): S103-7.
- Fall PA, Saleh A, Fredrickson M, Olsson JE, Granerus AK. Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease: a 9-year follow-up. *Mov Disord* 2003; 18: 1312-6.
- Martínez-Martín P, Guerrero-Díaz MT, Frades-Payo B. Alteraciones Neuropsicológicas en la enfermedad de Parkinson: Evaluación e impacto sobre el cuidador. *Rev Neurol* 2004; 39: 639-45.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Nelly & Jones; 1817.
- Pirozzolo FJ, Hansch EC, Mortimer JA, Webster DD, Kuskowski MA. Dementia in Parkinson's disease: a neuropsychological analysis. *Brain Cogn* 1982; 1: 71-83.
- Brown RG, Marsden CD. How common is dementia in Parkinson's disease? *Lancet* 1984; 2: 1262-5.
- Bermejo F, Pondal M, Del Ser T. Demencia y deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. Análisis de una serie evolutiva. *Rev Clin Esp* 1990; 186: 518.
- Ebmeier KP, Calder SA, Crawford JR. Dementia in idiopathic Parkinson's disease: prevalence and relationship with symptoms and signs of Parkinsonism. *Psychol Med* 1991; 21: 69-76.
- Marttila RJ, Rinne UK. Dementia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1976; 54: 431-41.
- Mayeux R, Stern Y. Intellectual dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Adv Neurol* 1983; 38: 211-27.
- Stern Y, Mayeux R, Rosen J, Ilson J. Perceptual motor dysfunction in Parkinson's disease: a deficit in sequential and predictive voluntary movement. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1983; 46: 145-51.
- Boller F, Passafiume D, Keefe NC, Rogers K, Morrow L, Kim Y. Visuospatial impairment in Parkinson's disease: Role of perceptual and motor factors. *Arch Neurol* 1984; 41: 485-90.
- Waterfall ML, Crowe SF. Meta-analytic comparison of the components of visual cognition in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995; 17: 759-772.
- Dubois B, Boller F, Pillon B, Agid Y. Cognitive deficits in Parkinson's disease. In Boller F, Grafman J, eds. *Handbook of Neuropsychology*. New York: Elsevier; 1991.
- Mayeux R, Stern Y, Rosenstein R, Marder K, Hauser A, Cote L, et al. An estimate of the prevalence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1988; 45: 260-2.
- Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, Marder K, Tang MX, Cote LJ, et al. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender. *Arch Neurol* 1992; 49: 492-7.
- Jiménez-Roldán S, Dobato JL, Mateo D, González-Álvarez M, Novillo-Infantes MJ, Giménez-Zuccarelli M. Depresión y enfermedad de Parkinson: bases neurobiológicas y manejo terapéutico. *Neurología* 1996; 11: 28-36.
- Perea-Bartolomé MV. Deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2001; 12: 1182-7.

21. Sánchez-Rodríguez JL. Déficit neuropsicológicos en la enfermedad de Parkinson: relación con variables clínicas. *Rev Neurol* 2002; 35: 310-7.
22. Growdon JH, Corkin S. Cognitive impairments in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987; 45: 383-92.
23. Ostrosky-Solis F. Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2000; 30: 788-96.
24. Bowen FP, Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: alterations in spatial orientation as determined by a route-walking test. *Neuropsychologia* 1976; 14: 425-9.
25. Bentin S, Silverberg R, Gordon H. Asymmetrical cognitive deterioration in demented and Parkinson patients. *Cortex* 1981; 17: 537-44.
26. Huber S, Shuttleworth E, Paulson G. Dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1986; 43: 987-90.
27. Mortimer J, Pirozzolo F, Hansch E, Webster D. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 1982; 32: 133-7.
28. Cummings JL, Huber SJ. Visuospatial abnormalities in Parkinson's disease. In Cummings JL, ed. *Parkinson's disease: behavioral and neuropsychological aspects*. New York: Oxford University Press; 1992. p. 59-73.
29. Stern Y, Mayeux R, Rosen J, Ilson J. Perceptual motor dysfunction in Parkinson's disease: a deficit in sequential and predictive voluntary movement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 145-51.
30. Flowers KA, Robertson C. Perceptual abnormalities in Parkinson's disease: top-down or bottom-up processes? *Perception* 1995; 24: 1201-21.
31. Bodis-Wollner I. Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. *Trends Neurosci* 1990; 13: 296-302.
32. Masson G, Mestre D, Blin O. Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man. *Fundam Clin Pharmacol* 1993; 7: 449-63.
33. Tartaglione A, Pizio N, Bo I, Spadavecchia L, Favale E. Spatial properties of pattern as determinants of visual evoked potential changes in Parkinson's syndrome. In Rizzo PA, ed. *Evoked potentials: neurophysiological and clinical aspects*. Amsterdam: Elsevier; 1985. p. 321-7.
34. Onofrij M, Ghilardi MF, Basciani M, Gambi D. Visual evoked potentials in parkinsonism and dopamine blockade reveal a stimulus-dependent function in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1150-9.
35. Hunt LA, Sadun AA, Bassi CJ. Review of the visual system in Parkinson's disease. *Optom Vis Sci* 1995; 72: 92-9.
36. Harris JP, Calvert JE, Phillipson OT. Processing of spatial contrast in peripheral vision in Parkinson's disease. *Brain* 1992; 115: 1447-57.
37. Regan D, Maxner C. Orientation-selective visual loss in patients with Parkinson's disease. *Brain* 1987; 110: 415-32.
38. Tebartz van Elst L, Greenlee MW, Foley JM, Lucking CH. Contrast detection, discrimination and adaptation in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Brain* 1997; 120: 2219-28.
39. Bodis-Wollner IG, Paulus W. Visual and visual cognitive dysfunction in Parkinson's disease: spatial and chromatic vision. *Adv Neurol* 1999; 80: 383-8.
40. Hodgson T, Dittrich W, Henderson L, Kennard C. Eye movements and spatial working memory in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1999; 37: 927-38.
41. Bodis-Wollner I, Von Gyzicky H, Avitable M. Perisaccadic occipital EEG changes quantified with wavelet analysis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 956: 464-7.
42. Bodis-Wollner I, Tzelepi A, Saggiocco L. Visual processing deficit in Parkinson disease. In: Koga Y, Nagata K, Hirata K, eds. *Brain topography today*. Amsterdam: Elsevier Science; 1998. p. 606-11.
43. Bodis-Wollner I. Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9 (Suppl 2): S83-9.
44. Wang L, Kuroiwa Y, Kamikami T. Visual event-related potential changes at two different tasks in non-demented Parkinson's patients. *J Neurol Sci* 1999; 164: 139-47.
45. Kawabata K, Tachibana H, Kasama S. Cerebral blood flow and cognitive function in Parkinson's disease. In Yamazaki K, ed. *Recent advances in human brain mapping*. Amsterdam: Elsevier; 2002. p. 583-6.
46. Peppard RF, Martin WR, Clark CM, Carr GD, McGeer PL, Calne DB. Cortical glucose metabolism in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Neurosci Res* 1990; 4: 561-8.
47. Mishkin M, Ungerleider LG, Macko KA. Object vision and spatial vision: Two cortical pathways. *Trends Neurosci* 1983; 6: 414-7.
48. Ungerleider LG, Haxby JV. 'What' and 'where' in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 157-65.
49. Ungerleider LG. Functional brain imaging studies of cortical mechanisms for memory. *Science* 1995; 270: 769-75.
50. Haxby JV, Grady CL, Horwitz B, Ungerleider LG, Mishkin M, Carson RE, et al. Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 1621-5.
51. Baizer JS, Ungerleider LG, Desimone R. Organization of visual inputs to the inferior temporal and posterior parietal cortex in macaques. *J Neurosci* 1991; 11: 168-90.
52. Yeterian EH, Pandya DN. Corticostriatal connections of extrastriate visual areas in rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 1995; 352: 436-57.
53. Saint-Cyr JA, Ungerleider LG, Desimone R. Organization of visual cortical inputs to the striatum and subsequent outputs to the pallidum-nigral complex in the monkey. *J Comp Neurol* 1990; 298: 129-56.
54. Webster MJ, Bachevalier J, Ungerleider LG. Subcortical connections of inferior temporal areas TE and TEO in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1993; 335: 73-91.
55. Caan W, Perrett DI, Rolls ET. Responses of striatal neurons in the behaving monkey. 2. Visual processing in the caudal neostriatum. *Brain Res* 1984; 290: 53-65.
56. Brown VJ, Desimone R, Mishkin M. Responses of cells in the tail of the caudate nucleus during visual discrimination learning. *J Neurophysiol* 1995; 74: 1083-94.
57. Divac I, Rosvold HE, Szwarcbart MK. Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus. *J Comp Physiol Psychol* 1967; 63: 184-90.
58. Woodburne LS. Irrelevant tactics, caudate lesions, delayed response performance in squirrel monkeys. *Physiol Behav* 1971; 7: 701-4.
59. Levy R, Friedman HR, Davachi L, Goldman-Rakic PS. Differential activation of the caudate nucleus in primates performing spatial and nonspatial working memory tasks. *J Neurosci* 1997; 17: 3870-82.
60. Bueger AA, Gross CG, Rocha-Miranda CE. Effects of ventral putamen lesions on discrimination learning by monkeys. *J Comp Physiol Psychol* 1974; 86: 440-6.
61. Bulens C, Meerwaldt JD, Van der Wildt GJ. Effect of stimulus orientation on contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology* 1988; 38: 76-81.
62. Garnett ES, Nahmias C, Firnau G. Central dopaminergic pathways in hemiparkinsonism examined by positron emission tomography. *Can J Neurol Sci* 1984; 11: 174-9.
63. Crucian GP, Barrett AM, Schwartz RL, Bowers D, Triggs WJ, Friedman W, et al. Cognitive and vestibulo-proprioceptive components of spatial ability in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2000; 38: 757-67.
64. Richards M, Cote LJ, Stern Y. The relationship between visuospatial ability and perceptual motor function in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 400-6.
65. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar output influences non-motor function. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 429-33.
66. Proctor F, Riklan M, Cooper IS, Teuber HL. Judgment of visual and postural vertical by parkinsonian patients. *Neurology* 1964; 14: 287-93.
67. Danta G, Hilton RC. Judgment of the visual vertical and horizontal in patients with Parkinsonism. *Neurology* 1975; 25: 43-7.
68. Levin BE, Labre MM, Reisman S, Weiner WJ, Sánchez-Ramos J, Singer C, et al. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 365-9.
69. Villardita C, Smirni P, Zappala G. Visual neglect in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1983; 40: 737-9.
70. Jones RD, Donaldson IM. Fractionation of visuo-perceptual dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1995; 131: 43-50.
71. Maeshima S, Itakura T, Nakagawa M, Nakai K, Komai N. Visuospatial impairment and activities of daily living in patients with Parkinson's disease: a quantitative assessment of the cube-copying task. *Am J Phys Med Rehabil* 1997; 76: 383-8.
72. Bohnen N, Minoshima S, Giordani B, Frey K, Kuhl D. Motor correlates of occipital hypometabolism in PD without dementia. *Neurology* 1999; 52: 541-6.
73. Hovestadt A, De Jong G, Meerwaldt JD. Spatial disorientation as an early symptom of Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37: 485-7.
74. Dubois B, Pillon B, Malapani C, Deweer B, Vrín M, Partiaud A, et al. Subcortical dementia and Parkinson's disease: what are the cognitive functions of the basal ganglia? In Wolters E, Scheltens P, eds. *Mental dysfunction in Parkinson's disease*. Amsterdam: ICG; 1995. p. 195-210.
75. Brown RG, Marsden CD. Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends Neurosci* 1990; 13: 21-9.
76. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol* 1997; 244: 2-8.
77. Nystrom LE, Braver TS, Sabb FW, Delgado MR, Noll DC, Cohen JD. Working memory for letters, shapes, and locations: fMRI evidence against stimulus-based regional organization in human prefrontal cortex. *Neuroimage* 2000; 11: 424-46.
78. Postle BR, Jonides J, Smith EE, Corkin S, Growdon JH. Spatial, but not object, delayed response is impaired in early Parkinson's disease. *Neuropsychology* 1997; 11: 171-9.

79. Bradley VA, Welch JL, Dick DJ. Visuospatial working memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1228-35.
80. Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 1991; 114: 2095-122.
81. Owen AM, Beksinska M, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, et al. Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1993; 31: 627-44.
82. Sharpe MH. Patients with early Parkinson's disease are not impaired on spatial orientating of attention. *Cortex* 1990; 26: 515-24.
83. Berry EL, Nicolson RI, Foster JK, Behrmann M, Sagar HJ. Slowing of reaction time in Parkinson's disease: the involvement of the frontal lobes. *Neuropsychologia* 1999; 26: 676-84.
84. Raskin SA, Borod JC, Tweedy JR. Set-shifting and spatial orientation in patients with Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992; 14: 801-21.
85. Tomer R, Levin BE, Weiner WJ. Side of onset of motor symptoms influences cognition in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993; 34: 579-84.
86. Ogden JA, Growdon JH, Corkin S. Deficits on visuospatial tests involving forward planning in high-functioning Parkinsonians. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1990; 3: 125-39.
87. Brown RG, Marsden CD. Visuospatial function in Parkinson's disease. *Brain* 1986; 109: 987-1002.
88. Savage CR. Neuropsychology of subcortical dementias. *Neuropsychiatry of the Basal Ganglia* 1997; 20: 911-31.
89. Ransmayr G, Bitschnau W, Schmidhuber-Eiler B, Berger W, Karamat E, Poewe W, et al. Slowing of high-speed memory scanning in Parkinson's disease is related to the severity of parkinsonian motor symptoms. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1990; 2: 265-75.
90. Della Sala S, Di Lorenzo G, Giordano A, Spinnler H. Is there a specific visuospatial impairment in Parkinsonians? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1258-65.
91. Stelmach GE, Teasdale N, Phillips J, Worringham CJ. Force production characteristics in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 1989; 76: 165-72.
92. Postle BR, Locascio JJ, Corkin S, Growdon JH. The time course of spatial and object learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1997; 35: 1413-22.
93. Taylor AE, Saint-Cyr JA. The neuropsychology of Parkinson's disease. *Brain Cogn* 1995; 28: 281-96.

PROCESO VISUOPERCEPTIVO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: DE LA RETINA A LA CORTEZA FRONTAL

Resumen. Introducción. *El creciente interés por los déficit cognitivos que presentan los pacientes con enfermedad de Parkinson ha dado lugar a la proliferación de trabajos sobre este tema durante los últimos años. En el presente artículo se revisa la alteración visuoespacial en dichos pacientes, que habitualmente se relaciona con otros trastornos como los que afectan a la planificación, la secuenciación, la atención o los procesos de la memoria. Desarrollo. Se exponen los hallazgos más relevantes que apuntan a que la existencia de esas alteraciones visuoespaciales que muestran los pacientes con enfermedad de Parkinson no son siempre secundarias a otros déficit cognitivos de tipo frontal, como se ha afirmado en los últimos años, sino que pueden deberse a trastornos en otros puntos anteriores del proceso perceptivo (como consecuencia de la deficiencia dopaminérgica en el circuito basal-talámico-cortical). Para ello, se clasifican los trastornos visuoperceptivos en función de su localización cerebral: desde la retina hasta el núcleo geniculado lateral, la corteza visual y la corteza extraestriada, y, finalmente, la corteza frontal y prefrontal. Conclusiones. Se propone la presente clasificación de los trastornos según la localización de los mismos en aras de una selección objetiva de la muestra y de las pruebas neuropsicológicas utilizadas en los estudios. Es deseable, a este respecto, un mayor consenso entre los investigadores a la hora de diseñar las investigaciones que versen sobre alteraciones visuoespaciales en los pacientes con enfermedad de Parkinson. [REV NEUROL 2005; 40: 557-62]*

Palabras clave. Corteza visual. Enfermedad de Parkinson. Neuropsicología. Percepción visual. Trastornos cognitivos. Trastornos perceptivos.

PROCESSO VISUOPERCEPTIVO NA DOENÇA DE PARKINSON: DA RETINA AO CÓRTEX FRONTAL

Resumo. Introdução. *O crescente interesse pelos défices cognitivos que apresentam os doentes de Parkinson deu lugar à proliferação de trabalhos nesta linha durante os últimos anos. No presente artigo é revista a alteração visuoespacial nos ditos doentes, que habitualmente se relaciona com outras perturbações como as que afectam a planificação, a sequenciação, a atenção ou os processos amnésicos. Desenvolvimento. São apresentadas as descobertas mais relevantes que apontam a que a existência dessas alterações visuoespaciais que mostram os doentes com a doença de Parkinson não são sempre secundárias a outros défices cognitivos de tipo frontal, como se afirmou nos últimos anos, mas antes podem dever-se a perturbações em outros pontos anteriores do processo perceptivo (como consequência da deficiência dopaminérgica no circuito basal-talámico-cortical). Para isso, classificam-se as perturbações visuoperceptivas em função da sua localização cerebral: desde a retina até ao núcleo geniculado lateral, ao córtex visual e ao córtex extra-estriado, e, finalmente, ao córtex frontal e pré-frontal. Conclusões. Propõe-se a presente classificação das perturbações segundo a localização das mesmas em áreas de uma selecção objetiva da amostra e das provas neuropsicológicas utilizadas nos estudos. É desejável a este respeito um maior consenso entre os investigadores na hora de elaborar as investigações que versem sobre alterações visuoespaciais nos doentes com a doença de Parkinson. [REV NEUROL 2005; 40: 557-62]*

Palavras chave. Córtex visual. Doença de Parkinson. Neuropsicologia. Percepção visual. Perturbações cognitivas. Perturbações perceptivas.