

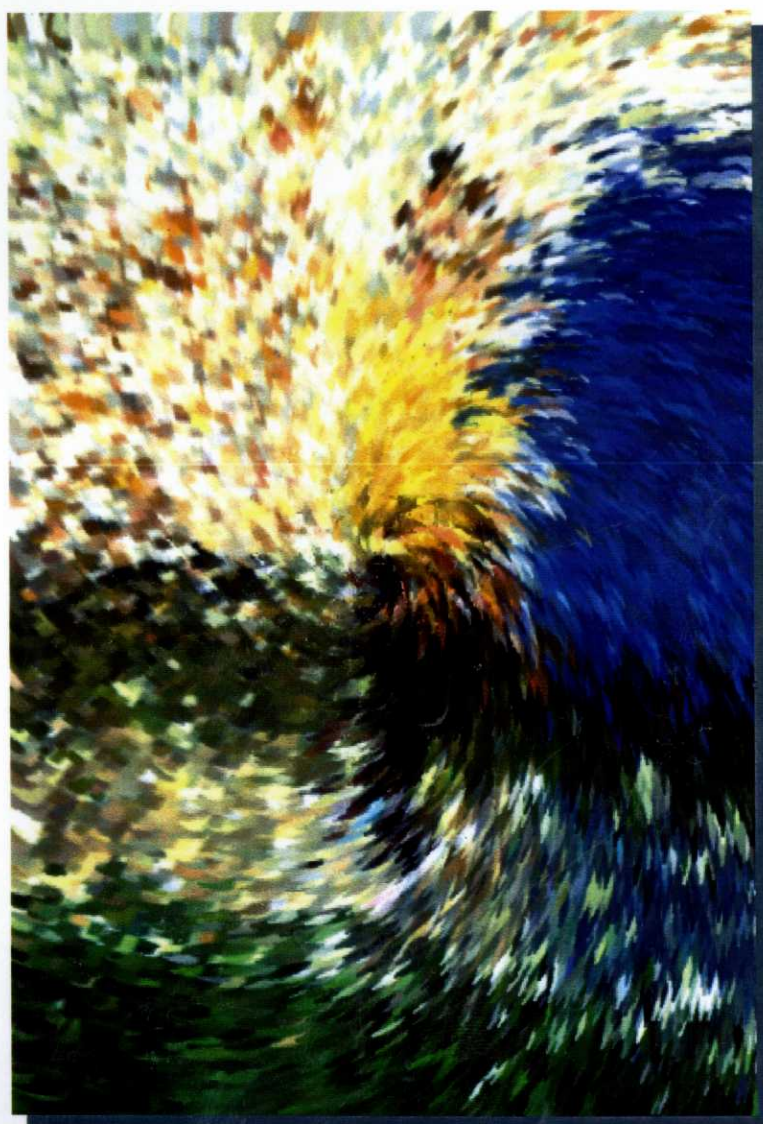
Universidad de
A Coruña

Instituto Nacional de
Educación Física

Efectos de un programa de intervención basado en la imposición de ritmos sonoros en pacientes con la enfermedad de Parkinson

Tesis doctoral presentada por:
Miguel A. Fernández del Olmo

NEUROcom
Grupo de Neurociencia y Control Motor



UNIVERSIDAD DE A CORUÑA
Instituto Nacional de Educación Física de Galicia

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**EFFECTOS DE UN PROGRAMA DE
INTERVENCIÓN BASADO EN LA
IMPOSICIÓN DE RITMOS SONOROS
EN PACIENTES CON LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON**

NEUROcom
Grupo de Neurociencia y Control Motor



UNIVERSIDADE DA CORUÑA



Grupo de Neurociencia y Control motor
<http://www.udc.es/dep/medicina/neurocom.htm>

F. Javier Cudeiro Mazaira, Catedrático de Universidad del área de Fisiología perteneciente al Departamento de Medicina de la Universidad de A Coruña, CERTIFICA que el el trabajo titulado **"Efectos de un programa de intervención basado en la imposición de ritmos sonoros en pacientes con la enfermedad de Parkinson"**, ha sido realizado por el Licenciado en Educación Física Dn. Miguel A. Fernández del Olmo en la Unidad de Neurociencia y Control Motor (NEUROcom) de esta Universidad y bajo mi dirección.

Dicho trabajo reúne las condiciones necesarias de originalidad y rigor científico para ser defendido públicamente y optar al grado de Doctor en Ciencias de la Educación Física y el Deporte.

A Coruña 16 de Julio de 2001

*A mis Padres
y Hermana*

AGRADECIMIENTOS

Como una historia

todo comenzó a finales de 1996, recién licenciado en Educación Física iniciaba la siempre “angustiosa” búsqueda de un lugar en el competitivo mundo laboral. Tenía claro, sin embargo, que la docencia en secundaria no me resultaba nada atractiva, por lo que desde el primer momento renuncié a la que sería la salida laboral más segura y estable. La alternativa que me planteé fue el prolongar un poco más mis estudios en forma de doctorado, pero teniendo muy claro que esta etapa no la finalizaría hasta alcanzar el título de doctor. Ahora bien, el principal problema que se me planteaba era como “financiar” mis estudios y mi estancia, ya que no disponía de ninguna ayuda o beca para ello (digamos que nunca fui un alumno excesivamente aplicado). La solución pasó, claro está, por simultanear mis estudios de tercer ciclo con diversos “trabajillos”. Esto provocó que fuera muy receptivo a diferentes propuestas de trabajo, colaboración en proyectos o iniciativas varias. En una de ellas se me ofreció la posibilidad de colaborar con la Asociación Parkinson Galicia ya que querían desarrollar una actividad en dicha asociación relacionada con la música y el baile y por aquel entonces uno de mis principales “sustentos” era impartir clases de Bailes de Salón. La propuesta me entusiasmó pero se me antojaba excesivamente atrevido por mi parte iniciar una actividad con una población de la cuál tenía un completo desconocimiento. Es aquí cuando la presencia y el carisma de una persona determinaría todos los acontecimientos que siguieron a ese momento inicial de incertidumbre. Esta persona es el presidente de la Asociación Parkinson Galicia, el **Dr. Romero**, quien no sólo me animó a llevar a cabo la actividad, sino que también me informó de sus acertadas observaciones sobre el efecto que la música tenía en el movimiento de estos enfermos. ¡Y que razón tenía!, pacientes con un bloqueo motor eran capaces, en presencia de un “pasadoble”, de desplazarse con relativa facilidad, o de realizar giros sobre un apoyó al oír el siempre apasionado “tango”.

Estas observaciones me llevaron a plantearme el efecto potencial que la estimulación sonora podía tener sobre los enfermos de Parkinson y la obligación de realizar una intervención lo más controlada y sistematizada posible. El problema era que no existían muchas referencias en la literatura acerca de programas basados en la imposición de ritmos sonoros y las pocas que había, poco o nada tenían que ver con la actividad que estaba desarrollando; por otra parte desconocía posibles contraindicaciones así como la certeza científica de la mejora del movimiento en presencia de señal sonora en los pacientes con Parkinson. Debido a todas estas dudas y a los siempre acertados consejos de quien considero emotivamente mi “maestro”, **Rafa Martín Acero**, me puse en contacto con quien sería a partir de aquí el “culpable” de casi 4 años de intento trabajo, y por que no decirlo, el punto de referencia de mi formación investigadora, **Javier Cudeiro**.

Fruto de este contacto surgió un bonito proyecto de investigación, elaborado evidentemente por Javier, dentro de cuyo desarrollo se incluía la que sería mi tesis doctoral. Dicho proyecto recibió una financiación de la Xunta de Galicia lo cuál nos motivó aún más, si cabe, para trabajar con gran ilusión en el mismo.

El trabajo que aquí se presenta es el fruto de años de trabajo, de lo que ha sido personalmente el principal hilo conductor de una etapa de mi vida, y como tal llena de múltiples vivencias, de grandes momentos y de momentos no tan agradables, que me ha permitido madurar un poco más tanto en mi formación como en mi persona. Es por ello que quisiera realizar un agradecimiento general a todos aquellos que de una manera u otra han hecho posible este trabajo.

- Gracias, Dr. Romero, por animarme, apoyarme y confiar en mi. Agradecimiento que hago extensible a todos los pacientes, familiares y profesionales de la Asociación Parkinson Galicia. He recibido más de ellos que ellos de mi, por lo que espero me permitan devolverles el favor. Gracias Dina, sabes que puedes contar conmigo cuando quieras.
 - Gracias Javier, por entusiasmarteme más que yo en este trabajo, por involucrarte como creo que ningún director de tesis lo hubiera hecho. Siento haberte hecho "currar" tanto pero sabes bien que de otro modo no hubiera sido posible finalizar este trabajo. Aprovecho también para decirte que no quiero que este trabajo represente un punto y aparte sino un punto y seguido en mi formación como investigación. Quedo en tus manos.
 - Gracias Pablete, sabes que este trabajo es tanto mío como tuyo. Gracias por aparecer cuando más necesitaba de ayuda, y gracias sobretodo por ser el gran amigo que eres. Deseo que disfrutes y llesves a buen fin la continuación de este trabajo.
 - Gracias Rafa, por todo y gracias Pepe por estar ahí.
 - Gracias Leandro por tu siempre desinteresada ayuda. Deseo que la nueva etapa que comienzas te llene plenamente.
 - Gracias Elena, por todos los años que compartimos y gracias Arantxa, por ser tan buena amiga.
 - Gracias a todo el grupo Neurocom: a Casto, Carmen, Jorge, Luis y a Fernando y Carmen por esas magníficas reuniones semanales y por haberme acogido tan amigablemente en vuestro grupo. Espero poder devolveros algún día el favor.
 - Agradecer también al INEF y a la Universidad de A Coruña por la formación recibida. A Barral, Moncho, Alfredo, David y Jaime por lo que os compete. A Otero Cepeda, por su amabilidad y paciencia. A José Manuel y a José Luis con los que espero seguir colaborando pero de una manera más relajada.
-

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	1
II. CONTEXTUALIZACIÓN	3
1. EL CONTROL MOTOR Y LOS GANGLIOS BASALES	5
1.1. INTRODUCCIÓN	7
1.2. ANATOMÍA Y ORGANIZACIÓN DE LOS GANGLIOS BASALES	8
1.3. MODELO DE LA ORGANIZACIÓN DE LOS GANGLIOS BASALES	12
1.4. PAPEL DE LOS GANGLIOS BASALES EN EL MOVIMIENTO	14
2. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP)	17
2.1. INTRODUCCIÓN A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	19
2.2. ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	21
2.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	22
2.3.1. Manifestaciones cardinales	22
2.3.1.1. <i>Temblores</i>	22
2.3.1.2. <i>Rigidez</i>	24
2.3.1.3. <i>Acinesia</i>	25
2.3.1.4. <i>Inestabilidad postural y desórdenes de la marcha</i>	27
2.3.2. Alteraciones del movimiento	32
2.3.2.1. <i>Movimientos rítmicos repetitivos</i>	32
2.3.2.2. <i>Movimientos simultáneos</i>	35
2.3.2.3. <i>Movimientos secuenciales</i>	37
2.4. VISIÓN SINTÉTICA DE LA TERAPIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	38
2.4.1. Terapia farmacológica	38
2.4.2. Tratamiento quirúrgico	40
2.4.3. Rehabilitación	43

III. PRIMER ESTUDIO: "EVALUACIÓN MOTORA DE LOS EFECTOS DE UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN BASADO EN LA IMPOSICIÓN DE RITMOS SONOROS EN PACIENTES CON EP"	49□
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	51
1.1. PACIENTES CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	53
1.1.1. Procedencia	53
1.1.2. Criterios de selección	53
1.1.3. Resultados de la evaluación psicológica y neurológica	54
1.2. SUJETOS CONTROL	55
1.2.1. Procedencia	55
1.2.2. Criterios de selección	55
2. MATERIAL E INSTALACIONES	57
2.1. SISTEMA DAS-DAM	59
2.2. EVALUACIÓN MOTORA DEL MIEMBRO SUPERIOR	64
2.3. EVALUACIÓN DE LA MARCHA	65
3. PROCEDIMIENTO	67
3.1. FASES DEL ESTUDIO EXPERIMENTAL	69
3.2. EVALUACIÓN MOTORA DEL MIEMBRO SUPERIOR	70
3.2.1. Objetivos de la evaluación motora del miembro superior	70
3.2.2. Pruebas y protocolos	70
3.2.3. Variables del estudio	73
3.2.4. Justificación y discusión sobre las pruebas aplicadas	73
3.3. EVALUACIÓN DE LA MARCHA	76
3.3.1. Objetivos de la evaluación de la marcha	76
3.3.2. Pruebas y protocolos	76
3.3.3. Variables del estudio	79
3.3.4. Justificación y discusión sobre las pruebas aplicadas	79
3.4. DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA DE INTERVENCIÓN	81
3.4.1. Introducción y objetivos del programa de intervención	81
3.4.2. Criterios en la elaboración de las tareas	81
3.4.3. Diseño de las sesiones	87
3.4.4. Temporización y distribución de las tareas	91

4. ANÁLISIS DE LOS DATOS	93
4.1. REGISTRO Y TRATAMIENTO DE LOS DATOS	95
4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	96
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	97
5.1. ANTES DEL PROGRAMA DE INTERVENCIÓN	99
5.1.1. Resultados de la evaluación motora del miembro superior	99
5.1.1.1. <i>Resultados de las pruebas de golpeo a la velocidad preferida y velocidad máxima</i>	99
5.1.1.2. <i>Resultados de las pruebas de reproducción</i>	100
5.1.1.3. <i>Resultados de las pruebas de sincronización</i>	102
5.1.1.4. <i>Resultados de las pruebas reproducción vs. sincronización</i>	104
5.1.2. Discusión de la evaluación motora del miembro superior	108
5.1.2.1. <i>Discusión sobre las pruebas de golpeo a la velocidad preferida y velocidad máxima</i>	108
5.1.2.2. <i>Discusión sobre las pruebas de reproducción</i>	110
5.1.2.3. <i>Discusión sobre las pruebas de sincronización</i>	111
5.1.2.4. <i>Discusión sobre las pruebas de reproducción vs. sincronización</i>	114
5.1.3. Resultados de la evaluación de la marcha	116
5.1.3.1. <i>Resultados de las pruebas de marcha a velocidad preferida, marcha con tarea manual y marcha a velocidad máxima</i>	116
5.1.3.2. <i>Resultados de las pruebas de reproducción</i>	119
5.1.3.3. <i>Resultados de las pruebas de sincronización</i>	122
5.1.3.4. <i>Resultados de las pruebas de reproducción vs. sincronización</i>	124
5.1.4. Discusión de la evaluación de la marcha	128
5.1.4.1. <i>Discusión sobre las pruebas de marcha a velocidad preferida, marcha con tarea manual y marcha a velocidad máxima</i>	128
5.1.4.2. <i>Discusión sobre las pruebas de reproducción</i>	130
5.1.4.3. <i>Discusión sobre las pruebas de sincronización</i>	131
5.1.4.4. <i>Discusión sobre las pruebas de reproducción vs. sincronización</i>	132
5.2. ANTES VS. DESPUÉS DEL PROGRAMA DE INTERVENCIÓN	135
5.2.1. Resultados de la evaluación motora miembro superior antes vs. después	135
5.2.2. Resultados de la evaluación de la marcha antes vs. después	137
5.2.3. Discusión evaluación motora antes vs. después	139

IV. SEGUNDO ESTUDIO: "EVALUACIÓN MEDIANTE TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) DE LOS EFECTOS DE UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN BASADO EN LA IMPOSICIÓN DE RITMOS SONOROS EN PACIENTES CON EP" 143

1. INTRODUCCIÓN 145

 1.1. INTRODUCCIÓN A LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES 147

 1.2. ESTUDIOS CON TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON 148

2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA 151

 2.1. PACIENTES CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON 153

 2.1.1. Procedencia 153

 2.1.2. Criterios de selección 153

 2.1.3. Resultados de la evaluación psicológica y neurológica 153

 2.2. SUJETOS CONTROL 154

 2.2.1. Procedencia 154

 2.2.2. Criterios de selección 154

3. MATERIAL E INSTALACIONES 155

 3.1. TOMÓGRAFO POR EMISIÓN DE POSITRONES 157

 3.2. MATERIAL PARA LA EVALUACIÓN MOTORA 158

4. PROCEDIMIENTO 159

 4.1. FASES DEL ESTUDIO EXPERIMENTAL 161

 4.2. PROTOCOLO PARA LA REALIZACIÓN DEL PET 162

 4.3. PRUEBAS Y PROTOCOLOS DE LA EVALUACIÓN MOTORA 162

5. ANÁLISIS DE LOS DATOS 163

 5.1. ANÁLISIS DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES 165

 5.2. ANÁLISIS DE LAS EVALUACIÓN MOTORA 167

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	169
6.1. RESULTADOS DE LOS PETS	171
6.2. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN MOTORA ANTES VS. DESPUÉS	181
6.3. DISCUSIÓN	183
6.3.1. Discusión sobre los resultados previos a la realización del programa de intervención	183
6.3.2. Discusión sobre los resultados antes vs. después de la realización del programa de intervención	184
V. CONCLUSIONES	191
VI. PROPUESTAS DE INVESTIGACIÓN	195
VII. BIBLIOGRAFÍA	199



ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
AMS	Area motora suplementaria
BGO	Germanato de Bismuto
CCA	Corteza cingular anterior
CM/Pf	Complejo parafascicular-centromediano
COF	Corteza orbitofrontal
CPDL	Corteza prefrontal dorsolateral
CV	Coefficiente de variación
dt	Desviación típica
DYN	Dinorfina
EMG	Electromiografía
ENK	Encefalina
EP	Enfermedad de Parkinson
¹⁸ FDG	Fluoro-desoxi-glucosa-F18
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GB	Ganglios Basales
GP	Globo pálido
Gpe	Globo pálido externo
Gpi	Globo pálido interno
HM	Siglas en inglés de escala de medida de la felicidad
Hz	Herzios
KeV	Kilo electrón voltios
MAO-B	Monoxidasa tipo B
Mci	Mili curie
MeV	Mega electrón voltios
mm	milímetro
MPP+	1-metil-4-fenilpiridinium
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-terahidropiridina
NST	Núcleo subtalámico de Luys
PDQL	Siglas en inglés de cuestionario de la calidad de vida en la enfermedad de Parkinson
PDT	Porcentaje de desajuste temporal
PET	Tomografía por emisión de positrones
ppm	Pasos por minuto ó pulsaciones por minuto
RAS	Siglas en inglés de Estimulación Auditiva Rítmica
RM	Resonancia magnética
RMF	Resonancia magnética funcional
RNR	Repetitivo no rítmico (referido al tipo de movimiento)
SN	Sustancia negra
SNc	Sustancia negra pars compacta
SNr	Sustancia negra pars reticulata
SP	Sustancia P
SPECT	Tomografía por emisión de fotón único
SPM	Siglas en inglés de mapa estadístico paramétrico
S-R	Sincronización - reproducción
STMS	Siglas en inglés de test corto de estado mental
UPRDS	Siglas en inglés de escala unificada de la EP
VL	Ventral lateral



CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO



La enfermedad de Parkinson es uno de los trastornos neurodegenerativos más frecuentes en la población mundial, y desde que en 1817 el doctor británico James Parkinson la describiera por primera vez denominándola "parálisis agitante", no han cesado las investigaciones para lograr un mayor conocimiento sobre su origen, evolución y posibles tratamientos.

A pesar de los grandes hallazgos sobre la enfermedad siguen abiertas numerosas preguntas y cuestiones constituyendo todavía hoy un reto para los científicos. Los mayores avances han tenido lugar en la vertiente terapéutica, tanto farmacológica como quirúrgica. En la primera, la aparición de la levodopa constituyó un punto de inflexión en el tratamiento, llegando incluso a pensarse en la erradicación de esta enfermedad. Sin embargo este ambiente de euforia se vio empañado por los inevitables efectos secundarios producto del tratamiento prolongado con levodopa, efectos que podían ser tan invalidantes como la propia sintomatología de la enfermedad. En el campo de la cirugía, las intervenciones estereotáxicas primero y posteriormente la estimulación profunda se constituyeron como única vía en el tratamiento quirúrgico, en espera del asentamiento definitivo de los trasplantes celulares como una posible alternativa a la intervención quirúrgica.

Paralelamente al tratamiento farmacológico se emplearon también una serie de terapias de apoyo con el fin de minimizar los síntomas del Parkinson ó en último caso, los efectos secundarios de la medicación. De este modo terapias tradicionales como la fisioterapia y la logoterapia que tan buen resultado habían demostrado en el manejo de otras enfermedades fueron incorporadas en el tratamiento de los enfermos de Parkinson. Hoy por hoy, el papel de estos profesionales dentro del tratamiento multidisciplinar de la enfermedad de Parkinson (EP) está fuera de toda duda.

Por otra parte, el mayor conocimiento de la enfermedad de Parkinson desde el punto de vista neurofisiológico ha tenido importantes repercusiones en las estrategias y medios a utilizar por los diferentes terapeutas. Uno de los más importantes ha sido el efecto que la presencia de señales externas tiene sobre ciertos déficits motores en los pacientes con Parkinson. Ya en 1967, Martin documentó que la utilización de señales visuales en forma de tiras dispuestas por el suelo permitía a los enfermos de Parkinson mejorar su patrón de marcha evitando los famosos episodios de bloqueo. Hoy en día esta estrategia es utilizada frecuentemente por los terapeutas para la mejora de la marcha parkinsoniana. En ocasiones son los propios pacientes los que recurren en su actividades cotidianas a ese apoyo sensorial para evitar bloqueos al andar.

Más recientemente ha aparecido en la literatura la utilización de señales sonoras rítmicas como una alternativa más para la mejorar la actividad motriz del enfermo de Parkinson. Si bien los estudios no son muy abundantes, los resultados de los mismos parecen confirmar la utilidad de estas señales en un programa de intervención paliativa aunque no sin ciertas contradicciones. No obstante pensamos que esta "nueva" línea carece, por el momento de madurez, al referirnos a su eventual puesta en práctica dentro de un programa de rehabilitación. Existen numerosas lagunas sobre los parámetros y procedimientos que permitirían una utilización cotidiana de esta estimulación sonora rítmica. Ello hace necesario un mayor número de estudios experimentales que permitan conocer sus efectos y posibilidades dentro de un programa de rehabilitación.

El presente trabajo pretende comprobar el efecto “in situ” que la estimulación sonora rítmica tiene sobre ciertos movimientos de carácter repetitivo, como son el golpeo con el dedo índice y la marcha, en pacientes con Parkinson y en sujetos sanos. Se desarrolla también un programa de intervención basado en la imposición de ritmos sonoros el cual es aplicado al grupo de enfermos para conocer sus efectos sobre esta población. La utilización de pruebas de análisis del movimiento junto con pruebas de imagen cerebral utilizando la tomografía por emisión de positrones nos permitirán conocer el alcance de este programa. Algunos resultados obtenidos sobre este tema han sido publicados en forma de resumen a Congreso (Fernández del Olmo et al., 2001; Cudeiro J et al., 2001).

Todo ello se resume en los siguientes objetivos concretos:

- CONOCER EL EFECTO DE UNA ESTIMULACIÓN SONORA RÍTMICA SOBRE MOVIMIENTOS RÍTMICOS DEL MIEMBRO SUPERIOR Y SOBRE LA MARCHA EN UN GRUPO DE PACIENTES CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y UN GRUPO CONTROL.
- EVALUAR MEDIANTE PRUEBAS MOTORAS EL EFECTO DE UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN BASADO EN LA IMPOSICIÓN DE RÍTMOS SONOROS EN PACIENTES CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.
- EVALUAR MEDIANTE TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES EL EFECTO DE UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN BASADO EN LA IMPOSICIÓN DE RÍTMOS SONOROS EN PACIENTES CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

CAPÍTULO II

CONTEXTUALIZACIÓN



PRIMERA PARTE

EL CONTROL MOTOR Y LOS GANGLIOS BASALES



1.1. INTRODUCCIÓN.

Todo movimiento, sea consciente o inconsciente, se basa en un conjunto de contracciones musculares coordinadas por el encéfalo y la médula espinal. El conocimiento y análisis de cómo el encéfalo conduce la sinfonía motora es fundamental para comprender tanto el comportamiento normal como la etiología de distintos trastornos neurológicos. Desde los movimientos reflejos elementales, originados en el circuito medular, hasta los actos motores más complejos, gobernados por sistemas encefálicos para su ejecución satisfactoria, son producidos en última instancia por neuronas motoras localizadas en la médula espinal que inervan directamente las fibras musculares cuya contracción modifica la posición de los elementos esqueléticos. Además de su modulación por los circuitos reflejos locales, estas neuronas motoras "inferiores" están controladas y coordinadas por el encéfalo, fundamentalmente por las neuronas motoras "superiores" localizadas en la corteza motora y el tronco encefálico. Los sistemas de los ganglios basales y el cerebelo proporcionan a la corteza motora y al tronco del encéfalo la información sensorial, perceptiva y cognitiva que permite los movimientos complejos apropiados para una determinada situación.

Aún cuando contamos con esquemas generales, de indudable beneficio didáctico, como el anterior, nuestro conocimiento de los mecanismos de control motor dista mucho de ser definitivo. Día a día se obtienen nuevos datos sobre el papel que desempeñan las diferentes estructuras involucradas en el movimiento por lo que constantemente surgen nuevos interrogantes de cómo se orquestan los diferentes tipos de movimiento. Un buen ejemplo que es interesante indicar debido a su relación con el presente trabajo, se refiere a cómo se generan los movimientos rítmicos. Marder (2001) en un reciente artículo realiza una clara y sintética visión de esta cuestión y subraya los dos modelos más referenciados para explicarla: unos de ellos sugiere que los receptores sensoriales podrían continuamente monitorizar la posición de todos los miembros y articulaciones, además de guiar el siguiente movimiento; el otro modelo, sugiere la existencia de un circuito oscilatorio en el tronco encefálico o en la médula espinal de los vertebrados que aportan el "timing" para la activación secuencial de los músculos necesaria para producir el deseado movimiento repetitivo. El primer mecanismo ha sido denominado "encadenamiento reflejo" y el último "generador de patrón central". Este segundo modelo es el más asumido y hasta hoy se define los generadores de patrón central como circuitos que pueden producir patrones motores rítmicos en ausencia tanto de entradas sensoriales como de vías de control descendentes. Dicho de otro modo, un generador de patrón central está presente cuando la existencia de un ritmo no depende de un "timing" específico proveniente de la periferia o de centros superiores en el animal, aunque estas entradas pueden alterar el patrón motor producido por el generador de patrón central.

Una de las palabras claves de nuestro estudio ha aparecido en el párrafo anterior, el "timing". El "timing" representa según Stelmach y Worringham (1988) uno de los principales aspectos del movimiento; constituiría lo que podríamos denominar la temporización del movimiento o también "ritmo muscular". Las diferentes teorías sobre el "timing" incluyen un "cronómetro interno", y la atención y la memoria como diferentes aspectos relacionados (Gibbon et al., 1984; Matell y Meck, 2000). Este "cronómetro interno" representa el tiempo subjetivo a través de la acumulación de pulsos, posiblemente generados mediante osciladores (Rao et al., 2001).

A menudo los trastornos del movimiento constituyen un signo característico del daño de una región particular del encéfalo, en el caso que nos compete algunos de estos trastornos son característicos de la enfermedad descrita por primera vez por James Parkinson en 1817, que denominó "parálisis agitante" y que se conoce actualmente en honor a su descubridor como la enfermedad de Parkinson. Una de las estructuras protagonistas de esta enfermedad la constituyen los ganglios basales sobre los cuales versará los próximos capítulos de este trabajo.

1.2. ANATOMÍA Y ORGANIZACIÓN DE LOS GANGLIOS BASALES.

En los primates y desde un punto de vista anatómico los GB están constituidos principalmente por:

- a) **Dos estructuras subcorticales;** estas son:
 - El estriado, que comprende al núcleo caudado y al putamen, constituyendo el neostriado, junto con el estriado ventral o también conocido como estriado límbico que comprende el núcleo accumbens.
 - El globo pálido, en el que se distingue una parte externa o lateral y una parte interna o medial.
- b) **Un componente diencefálico, el núcleo subtalámico de Luys.**
- c) **Un componente mesencefálico, la sustancia negra** (ó locus niger). Esta última, la sustancia negra comprende una porción compacta (pars compacta) de células dopaminérgicas pigmentadas (neuromelanina), y una porción reticulata (pars reticulata) de células gabaérgicas no pigmentadas.

Los ganglios basales reciben de forma masiva conexiones desde la corteza cerebral y del tálamo, no tiene conexiones directas con la médula espinal y proyectan principalmente a la corteza cerebral a través del tálamo.

Las aferencias a los ganglios de la base tienen lugar principalmente al estriado aunque también el núcleo subtalámico de Luys recibe proyecciones desde la corteza motora y premotora. Las eferencias de los ganglios de la base a la corteza vía tálamo tienen lugar a través del globo pálido interno y de la sustancia negra reticulata. Cada una de las entradas y salidas así como los neurotransmisores utilizados se detallan a continuación para cada uno de los núcleos.

a) EL ESTRIADO.

En el estriado se distinguen, en función del tamaño del soma y de la presencia o no de espinas dendríticas, tres tipos de neuronas (Gerfen y Young, 1988), *neuronas espinosas medianas*, las más abundantes puesto que representan un 75% de la población neural estriatal en primates y un 95% en roedores (Kemp y Powell, 1971; Wilson y Groves, 1980), *grandes neuronas espinosas* que representan el 1-2% (Phelps et al., 1985) y un tercer grupo de neuronas denominadas *células medianas espinosas* (DiFiglia y Aronin, 1982).

Las primeras de estas neuronas, *neuronas espinosas medianas*, utilizan ácido γ -aminobutírico (GABA) como neurotransmisor (Penny et al., 1986; Ribak et al., 1979) además de otros neurotransmisores peptídicos, y poseen diferentes tipos de receptores dopaminérgicos. De este modo encontramos dos subgrupos de *neuronas espinosas medianas*, aquellas que contienen sustancia P y receptores dopaminérgicos D1 y las que contienen encefalina y receptores D2. Las *grandes neuronas espinosas* utilizan como neurotransmisor la acetilcolina (Phelps et al., 1985) mientras que las *células medianas espinosas* utilizan somatostatina (DiFiglia y Aronin, 1982).

Las aferencias estriatales

Al estriado llegan aferencias provenientes de la corteza (proyección corticoestriada), del tálamo (proyección tálamoestriatal) y de la sustancia negra pars compacta (proyección nigroestriatal).

- **Proyección corticoestriada:** Proviene de toda la corteza cerebral (motora, sensorial, asociación) a excepción de la corteza primaria visual y auditiva (Kemp y Powell, 1970). Constituye la aferencia más importante a los ganglios basales, utiliza el glutamato como neurotransmisor y sus proyecciones al estriado presentan una organización somatotópica, (Kunzle, 1975) implicando además de una organización paralela una convergencia y divergencia (Selemon y Goldman-Rakic, 1985; Flaherty y Graybiel, 1991) debido a las características morfológicas (ramificación dendrítica y colateralización axonal) de las neuronas estriatales, lo que sugiere que el estriado integra distintas áreas funcionales corticales (Graybiel et al., 1994).
 - ❖ Al putamen llegan aferencias de la mayoría de los territorios sensoriomotores de la corteza cerebral, incluyendo áreas somatosensorial primarias y secundarias, así como de todas las áreas corticales motoras. Parte de esta proyección parece estar constituida por colaterales de la vía corticoespinal.
 - ❖ El caudado recibe aferencias de las áreas corticales de asociación, corteza prefrontal y se le relaciona con los movimientos oculares y con el control cognoscitivo.
 - ❖ La parte ventral del estriado se relaciona con funciones límbicas (el denominado núcleo accumbens), que es la extensión más rostral y ventral del núcleo caudado.

- **Proyección tálamoestriatal:** Originada en los núcleos intralaminares del tálamo que proyectan principalmente al caudado utilizando como neurotransmisor el glutamato (Lapper y Bolam, 1992; Sadikot et al., 1992).
- **Proyección nigroestriatal:** es una proyección dopaminérgica y se origina en las pars compacta de la sustancia negra (Carpenter, 1981). Las entradas dopaminérgicas a las *neuronas espinosas medianas* presentan gran interés ya que en función del tipo de receptor dopaminérgico que posean el efecto de la proyección será diferente. Existen 5 tipos de receptores dopaminérgicos, D1,D2,D3,D4,D5; el D1 y el D5 actúan estimulando la actividad de la adenilato ciclasa y tiene un efecto postsináptico excitador. El resto de los receptores tienen un papel inhibitor, disminuyendo la actividad de la enzima (Surmeier et al., 1993).

Las eferencias estriatales

Las eferencias principales del estriado se proyectan fundamentalmente al Globo pálido y a la sustancia negra pars reticulata (Gerfen y Young, 1988; Albin et al., 1989).

- **Proyección estriado-pálido:** El estriado proyecta tanto al globo pálido interno como al externo, pero estas proyecciones difieren en el neurotransmisor utilizado, de tal modo que las *neuronas espinosas medianas* que contiene GABA junto con sustancia P y receptores D1 envían sus axones al globo pálido interno con efecto inhibitor, mientras que aquellas que poseen encefalina y D2 lo hacen al globo pálido externo con el mismo efecto (Gerfen y Young, 1988; Albin et al., 1989).
- **Proyección estriatonigral:** Las *neuronas espinosas medianas* que poseen GABA, encefalina y D2 proyectan hacia la sustancia negra pars reticulada (Gerfen y Young, 1988; Albin et al., 1989).

b) EL GLOBO PÁLIDO (GP).

El globo pálido está dividido por un tracto fibroso llamado lamina medular interna que delimita una porción interna o medial y otra externa o lateral.

El globo pálido interno o medial (GPi) es uno de los núcleos que envía proyecciones gabaérgicas e inhibitoras (Penney y Young, 1981) hacia el tálamo y más concretamente al tálamo ventrolateral (núcleo ventral lateral y núcleo ventral anterior) y al núcleo centromediano (DeVito y Anderson, 1982). Estos núcleos talámicos conectan con la corteza motora, premotora, área motora suplementaria (AMS) y prefrontal (Middleton y Strick, 1994; Hoover y Strick 1993). Las proyecciones colaterales de los axones que salen del GPi al tálamo terminan próximas a los núcleos pedunculopontinos (Rye et al., 1987). El GPi recibe entradas glutamatérgicas excitadoras del núcleo subtalámico de Luys (Parent et al., 1989; Parent y Hazrati 1993), e inhibitoras mediante proyecciones, tanto gabaérgicas, como mediante sustancia P y dinorfina (Parent y Hazrati, 1993).

Por su parte el globo pálido externo (GPe) envía proyecciones gabaérgicas e inhibitoras hacia el núcleo subtalámico de Luys (Rouzaire-Dubois et al., 1980) a la vez que recibe proyecciones estriatales pero a diferencia del GPi estas proyecciones contienen GABA y encefalina pero no sustancia P

(Gerfen y Young, 1988; Albin et al., 1989). También el GPe puede provocar inhibición gabaérgica directamente sobre el GPi y SNr (Rouzaire-Dubois et al., 1980).

c) EL NÚCLEO SUBTALÁMICO DE LUYS (NST).

El núcleo subtalámico de Luys junto con el estriado, son los únicos núcleos que reciben proyecciones glutamatérgicas directamente del corteza cerebral, en este caso de la corteza motora primaria, premotora, AMS y corteza frontal visual (Rouzaire-Dubois y Scarnati, 1987; Fujimoto y Kita, 1993). Otras entradas al núcleo subtalámico provienen del globo pálido externo y son inhibitoras -Gabaérgicas- (Kita et al., 1983). Las salidas del NST son glutamatérgicas y excitadoras (Rinvik y Ottersen, 1993; Brotchie y Crossman, 1991) y proyectan hacia la sustancia negra pars reticulata y hacia el globo pálido interno y externo (Parent et al., 1989).

d) LA SUSTANCIA NEGRA (SN).

La sustancia negra presenta dos zonas diferenciadas, una zona compacta o pars compacta (SNc) y otra reticular o pars reticulata (SNr) (Carpenter, 1981). Las células que constituyen la pars compacta son dopaminérgicas y contienen neuromelanina, un pigmento oscuro derivado de la oxidación y polimerización de la dopamina. Esta neuromelanina se acumula en grandes lisosomas granulares de los somas de las neuronas dopaminérgicas y le confiere a la SNc esa coloración oscura. Se pueden encontrar células dopaminérgicas también en el área ventral-tegmental, una extensión media de la pars compacta. La SNc envía proyecciones dopaminérgicas al estriado, tanto al caudado como al putamen (Hedreen y DeLong, 1991) y el efecto de estas proyecciones podrá ser tanto inhibitorio o excitador en función de los receptores dopaminérgicos utilizados (Surmeier et al., 1993). La SNc recibe aferencias inhibitoras gabaérgicas desde el estriado.

Por su parte la SNr es la otra estructura que junto con el GPi, envía proyecciones gabaérgicas inhibitoras hacia el tálamo, parte medial del tálamo ventrolateral y parte magnocelular del tálamo ventral anterior (Carpenter et al., 1976) así como al colículo superior y a la parte paralamina del tálamo dorsomediano (Carpenter et al., 1976; Rinvik et al., 1976; Hikosaka y Wurtz, 1983d), las cuales proyectan a la corteza prefrontal y premotora. Las aferencias a la SNr son glutamatérgicas y excitadoras y provienen del núcleo subtalámico, pero también recibe entradas estriatales que utilizan GABA, Substancia P y dinorfina que son inhibitoras.

1.3. MODELO DE LA ORGANIZACIÓN DE LOS GANGLIOS BASALES.

El modelo actual de la organización de los ganglios basales fue propuesto en la década de los 80 tras observaciones realizadas en animales a los que se les provocaba una serie de enfermedades neurodegenerativas (Fig. 1) (Penney y Young, 1983; Albin et al., 1989; Alexander et al., 1986; DeLong, 1990).

La entrada cortical a los ganglios basales tiene lugar en el estriado mediante proyecciones glutamatérgicas. Los dos núcleos de salida de los ganglios basales son el GPi y la SNr, que inhiben tónicamente los núcleos talámicos a los que proyectan. La regulación de esta inhibición está modulada por dos vías paralelas que parten del estriado, una vía directa y otra vía indirecta. La vía directa consiste en proyecciones del estriado hacia el GPi y SNr, las cuales son gabaérgicas y poseen sustancia P, con lo cual el efecto sobre estas dos estructuras es inhibir su actividad, produciendo una desinhibición talámica. La vía indirecta parte también del estriado pero en este caso utiliza como neurotransmisores GABA y encefalina, dirigiendo sus proyecciones al GPe, inhibiendo este núcleo y provocando una estimulación del NST quien a su vez manda proyecciones glutamatérgicas al GPi y a la SNr excitando estos dos núcleos de salida y dando como resultado final una inhibición talámica. Estas dos vías tienen por tanto un efecto contrario sobre los núcleos talámicos que reciben la proyecciones del GPi y SNr, de tal modo que la vía directa provocaría una estimulación talámica, facilitando el movimiento y la vía indirecta una inhibición talámica, por lo que inhibiría el movimiento.

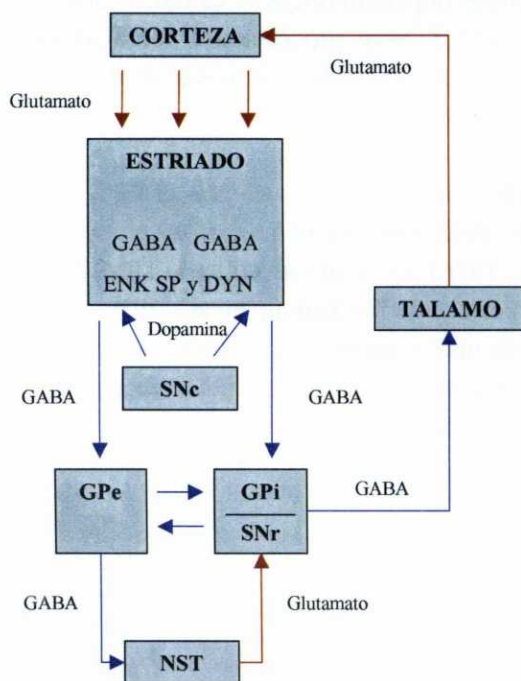


Fig. 1. El actual modelo de los ganglios basales. El diagrama ilustra la organización funcional de los ganglios basales. Las líneas azules y rojas indican proyecciones inhibitorias y excitatorias, respectivamente. Abreviaciones: DYN, dinorfina; ENK, encefalina; GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; SNc, sustancia negra pars compacta; SNr, sustancia negra pars reticulada; SP, sustancia P; NST, núcleo subtalámico de Luys (Parent et al., 2000).

El papel que juega la dopamina en base a este modelo es doble y diferente en función de la vía a la que nos refiramos, de este modo las proyecciones nigroestriatales estimulan las *neuronas medianas* que poseen Sustancia P y receptores dopaminérgicos D1 e inhiben aquellas que poseen encefalina y receptores dopaminérgicos D2. Por ello, la dopamina facilita la vía directa y opera de forma opuesta sobre la vía indirecta.

No obstante, y según Obeso et al. (2000), aunque el modelo actual de organización de los ganglios basales sirve como un buen punto de partida, hay numerosos hallazgos clínicos y experimentales que no pueden ser explicados, entre los que se encuentra:

- La creciente evidencia de que los receptores D1 y D2 están localizados en la mayoría de las neuronas estriatales y que la dopamina actúa principalmente modulando la interacción entre el glutamato y los receptores dopaminérgicos bastante más que excitar o inhibir directamente las neuronas estriatales, contradice la idea de que la dopamina tenga un efecto dicotómico en las neuronas comprimiendo las vías directa e indirecta estriato-palidal (Koetter, 1994).
- La no inclusión en el modelo de la innervación dopaminérgica de las regiones extrastriatales incluyendo el GPe, GPi, SNr y NST y no considera el hecho del volumen de transmisión, basado en la evidencia de que la mayoría de los receptores dopaminérgicos estriatales están localizados extra-sinápticamente.
- No tiene en cuenta tampoco el papel de las interneuronas estriatales colinérgicas, la existencia de interneuronas estriatales dopaminérgicas, las diferencias anatómicas y funcionales entre las neuronas originadas en el estrioso o la matriz del estriado, y la importancia de otras regiones como el núcleo pedúnculo pontino y el complejo parafascicular en el tálamo, los cuales parecen estar íntimamente conectados con los GB y las funciones motoras. La vasta colateralización axonal que interconecta circuitos de los GB es otro ejemplo de la complejidad del sistema de los GB que no está presente en el actual modelo (figura 2).

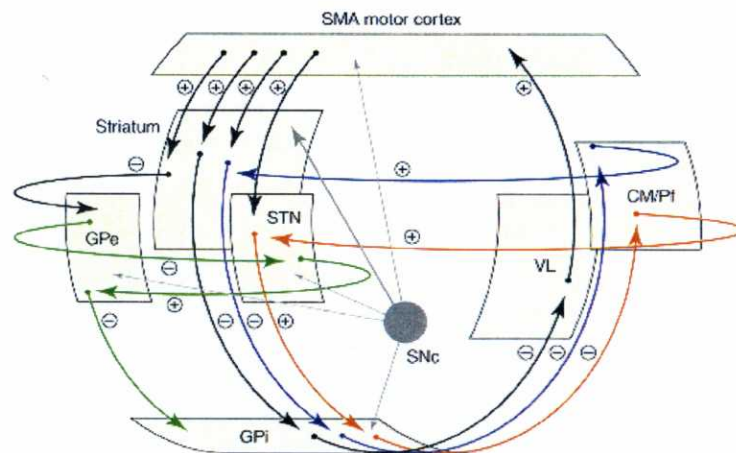


Fig. 2. Visión moderna del circuito motor de los ganglios basales. El diagrama ilustra la organización funcional de los ganglios basales. Como se puede comprobar la complejidad de este modelo es mayor que el presentado en la figura 1. Abreviaciones: CM/Pf, complejo parafascicular-centromediano; GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; SMA, área motora suplementaria; SNc, sustancia negra pars compacta; SNr, sustancia negra pars reticulada; STN, núcleo subtalámico de Luys; VL, ventral lateral (Obeso et al., 2000).

1.4. PAPEL DE LOS GANGLIOS BASALES EN EL MOVIMIENTO.

Si bien la organización anatómica de los ganglios de la base puede proporcionarnos alguna pista sobre sus funciones, inferenciar estas a partir de su distribución anatómica no deja de ser altamente especulativo (Wichmann y DeLong, 1997). Una manera directa de estudiar el funcionamiento de un área del sistema nervioso central es registrar en animales la actividad eléctrica extracelular de las neuronas con electrodos. DeLong et al (DeLong, 1971, 1972; DeLong y Georgopoulos, 1981; DeLong et al., 1984,1985), han sido pioneros en el registro de la actividad en los ganglios basales (Marsden y Obeso, 1994). De esta forma se ha demostrado que las neuronas de los diferentes núcleos modifican su patrón de descarga basal con el movimiento. Existe una organización somatotópica en todos los núcleos de los GB a excepción de la SNc (DeLong et al., 1983) y su descarga está asociada con movimientos del lado contralateral del cuerpo. De este modo, las neuronas estriatales se relacionan con el movimiento de los músculos faciales, de las piernas y del brazo (Crutcher y DeLong, 1984), las del núcleo subtalámico se relacionan con el movimiento de los ojos o de los miembros (Wichmann et al., 1994; DeLong et al., 1985) y en el GP y la SNr se encuentra representado respectivamente la pierna y el brazo en el GP y la cara y los ojos en el SNr (DeLong et al., 1985; Georgopoulos et al., 1983; Hikosaka et al., 1983a,b,c,d; DeLong et al., 1983).

En un principio, y basándose en observaciones clínicas, se propuso que los ganglios basales inician el movimiento, atribuyendo la pobreza y lentitud de los actos motores en la enfermedad de Parkinson a esa incapacidad de iniciar correctamente el movimiento, pero actualmente este modelo no está ampliamente aceptado. Una de las razones para oponerse a él se basa en la observación de que las células de los GB tienden a descargar bastante tarde con respecto al inicio del movimiento, (Mink y Thach, 1991a; Von Krosigk et al., 1992). Otra de las razones que se esgrimen para no asumir que los ganglios basales inician el movimiento es el hecho de que las lesiones en los núcleos de salida no deterioran la iniciación del movimiento (Mink y Thach, 1991c). Las lesiones restringidas únicamente al GPi se manifiestan como una lentitud del movimiento de los miembros contralaterales. Sin embargo, el tiempo de reacción es normal por lo que el mecanismo que afecta a la iniciación del movimiento está intacto. En algunos estudios, la lentitud del movimiento era acompañada por una cocontracción muscular agonista-antagonista produciendo rigidez (Robertson et al., 1989).

⇒ **El papel que se ha atribuido a los GB en el control del movimiento se puede resumir como sigue:**

A. Los GB actúan impidiendo la aparición de movimientos no deseados a la vez que permite que ocurra el movimiento voluntario.

Esta hipótesis propuesta por Mink y Thatch (1991b), se justifica del siguiente modo: las salidas de los GB son inhibitoras y las células responsables descargan a altas frecuencias actuando como un “freno” de los generadores de patrón motor de la corteza motora o tronco encefálico. Cuando un movimiento es iniciado por un generador de patrón motor, las neuronas del GPi que proyectan a ese generador disminuyen su actividad con lo cual liberan el “freno” y permiten que dicho movimiento tenga lugar, mientras que otras neuronas del GPi incrementan su actividad sobre otros generadores de patrón motor activando el “freno” y evitando que interfieran con el movimiento voluntario. En estudios anteriores de Hikosaka y Wurtz (1983a,b,c) y Chevalier y Deniau (1990) sobre movimientos oculares ya se hacía referencia a que los GB trabajaban deshabilitando áreas del sistema motor y permitiendo que el movimiento pudiera ocurrir. La principal área cortical de salida de las vías oculomotoras son las áreas frontales oculares y las zonas oculares suplementarias de la corteza dorsolateral prefrontal y regiones de la corteza parietal posterior. Estas regiones envían axones al núcleo caudado y desde ahí a la SNr y GPi. Además de las salidas vía tálamo a la corteza, hay unas salidas importantes desde la sustancia negra reticulada al colículo superior. Esta es un área estrechamente involucrada en el control de los núcleos oculomotores. Estos autores, Hikosaka y Wurtz, comprobaron una descarga continua de las neuronas del SNr y GPi en animales en reposo. Esta salida es inhibitoria y se sugiere que proporciona una acción de freno tónico a las células del tálamo motor. Un incremento de la descarga en el estriado (introduciendo glutamato en el estriado de una rata), provoca una disminución de la descarga tónica del la SNr y produce un incremento de la descarga en las dos estructuras a las que proyecta la SNr, el tálamo ventromedial y el colículo superior (Hikosaka y Wurtz, 1983a,b,c).

B. Los ganglios basales pueden facilitar o dificultar la realización del movimiento mediante las vía directa e indirecta (Albin et al., 1989; DeLong, 1990; Alexander y Crutcher, 1990b).

Esta hipótesis se basa en el equilibrio entre ambas vías, la directa o excitadora y la indirecta o inhibitoria, de modo que un incremento en la vía directa podría provocar un incremento anormal del movimiento (“corea”) y un incremento de la vía indirecta provocaría una disminución del movimiento (Parkinson). Alexander y Crutcher (1990b), sugirieron que los GB pueden estar relacionados con diferentes aspectos del movimiento y que las diferentes operaciones neuronales pueden realizarse al mismo tiempo dentro de los GB, sugiriendo una organización de la información en paralelo. En los estudios realizados por estos autores comprobaron que las neuronas de los GB pueden descargar durante un acto motor o previamente al inicio de éste y que su descarga está relacionada con la dirección, el desplazamiento de un blanco o con la actividad muscular necesaria para producir el movimiento.

C. Los GB son los responsables de la ejecución automática de los movimientos secuenciales aprendidos (Marsden, 1987; Brotchie et al., 1991a,b).

Para estos autores los GB están involucrados en la ejecución del movimiento y juegan un papel en la realización de la gran parte de los movimientos automáticos y secuenciales, en el cambio desde una subunidad de la secuencia a la siguiente. Esta idea surge de las observaciones clínicas de pacientes con la enfermedad de Parkinson los cuales realizan mucho peor los movimientos secuenciales que cada uno de los submovimientos de la secuencia por separado. Un ejemplo lo constituye la micrografía, en donde los pacientes con EP comienzan a escribir frases con un tamaño de las letras próximo al normal para paulatinamente ir disminuyéndolo hasta hacerse ilegible. Benecke et al. (1986) comparó en un experimento el rendimiento de la flexión del codo y la presión de la mano individual y secuencialmente en pacientes con EP; éstos realizaban cada movimiento más lentamente que los sujetos normales. Sin embargo, cuando cada movimiento formaba parte de una secuencia, la lentitud era aún mayor que cuando lo realizaban separadamente.

Brotchie et al. (1991a,b) investigaron en monos la realización de movimientos secuenciales comprobando que la descarga palidal era mayor en aquellos intentos en los cuales el movimiento era previsible, y era realizado por el mono con menor error. Los autores sugirieron que la actividad de los GB se incrementaba durante movimientos realizados con una menor intervención consciente. Además, su primera idea era que si un movimiento se convertía en más y más automático, el control del mismo pasaba desde la consciencia, presumiblemente a nivel cortical a las estructuras de los GB. Otro hallazgo que estos autores destacaron era que en la secuencia de dos movimientos, algunas células tenían una pequeña descarga justo antes del principio del segundo movimiento. Esta descarga estaba relacionada tanto con el "timing" del movimiento como, en algunos casos, con la dirección. Si el mono no predecía el tiempo o dirección del segundo movimiento, esta descarga no aparecía. En términos de los autores, ello constituye una señal interna que indica una transición entre subunidades de una secuencia.

SEGUNDA PARTE

LA ENFERMEDAD DE PARKINSON



2.1. INTRODUCCIÓN A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

La enfermedad de Parkinson constituye una de las causas más frecuentes de incapacidad neurológica en la vida adulta. Entre el 1.5-2.5 por 1000 de la población europea (Benito-León et al., 1998) desarrolla la enfermedad de Parkinson; esta cifra aumenta hasta el 1% al considerar los mayores de 65 años, y en los mayores de 80 años se alcanza el 1 por 50 (Jahanshahi y Marsden, 1998). La edad de inicio de la enfermedad supone una curva en forma de campana con media en los 55 años para ambos sexos y con un rango de edad desde los 20 a los 80 años. La aparición de la enfermedad de Parkinson entre los 20 y 40 años se conoce como Parkinson de inicio precoz. La enfermedad de Parkinson afecta a todas las razas y se observa en todas las regiones del mundo sin predilección para uno de los dos sexos, si bien parece que es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 3:2 (Rowland, 2000).

El hallazgo patológico cardinal que aparece en la enfermedad de Parkinson es característico y consiste en la degeneración de las neuronas que contienen neuromelanina en la pars compacta de la sustancia negra y en menor medida en el locus ceruleus y otros núcleos, degeneración que se relaciona siempre con la presencia de inclusiones eosinófilas citoplasmáticas conocidas como los cuerpos de Lewy (Tretiakoff, 1919 en Muñoz, 1999). Cuando los primeros síntomas aparecen, la sustancia negra ya ha perdido aproximadamente el 60% de las neuronas dopaminérgicas y la dopamina contenida en el estriado es un 80% menor de la normal.

Los síntomas de la enfermedad de Parkinson se clasifican generalmente en síntomas cardinales o mayores y síntomas menores (tabla 1). No todos los enfermos desarrollan todos los síntomas y existen grandes diferencias en cuestiones como cuál es el primer síntoma en aparecer, el orden y el tiempo en que aparecen nuevos síntomas y la severidad de los mismos. Ello hace que la evolución de la enfermedad sea muy diferente de un enfermo a otro, pudiendo ser lentamente progresiva con una discapacidad ligera o por el contrario tener una progresión más rápida y agresiva con incapacidades severas (Jahanshahi y Marsden, 1988).

Tabla 1. Síntomas de la enfermedad de Parkinson (Jahanshahi y Marsden 1988).

SÍNTOMAS MAYORES:	SÍNTOMAS MENORES:	
- Temblor.	- Disfonia.	- Dolor y otros síntomas sensoriales.
- Rigidez.	- Micrografía.	- Fatiga.
- Bradicinesia.	- Facies de máscara.	- Disfunción cognitiva y demencia.
- Acinesia.	- Seborrea.	- Depresión.
- Problemas de equilibrio y marcha.	- Disfagia.	- Transtornos del sueño.
	- Síntomas autonómicos.	- Problemas sexuales.

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson es una decisión clínica por parte del neurólogo, en base a la observación de los síntomas que presenta el paciente, un estudio de su historial médico e incluso su respuesta a la levodopa. Hasta el momento no existe ninguna prueba aislada que, por sí sola, pueda llevarnos a un diagnóstico de EP, aunque suele ser habitual efectuar una serie de pruebas para conseguir un diagnóstico diferencial, fundamentalmente para excluir otras posibles enfermedades que puedan desarrollar síntomas parkinsonianos. Para Obeso et al. (1999) la mayoría de los pacientes son diagnosticados cuando los síntomas y signos motores están localizados en una parte concreta del

cuerpo y la intensidad de los mismos es relativamente leve, existiendo en estos casos un error diagnóstico de aproximadamente un 10% relacionado con otras enfermedades neurodegenerativas. En la tabla 2 se indican diferentes causas de síndromes Parkinsonianos.

Tabla 2. Causas de Síndrome Parkinsoniano (Muñoz 1999).

DEGENERATIVAS	TÓXICAS
<u>Enfermedades con cuerpos de Lewy:</u>	- Parkinsonismo iatrógeno.
- Enfermedad de Parkinson.	- MPTP.
- Demencia con cuerpos de Lewy.	- Manganeseo.
- Síndrome de Shy-Drager con cuerpos de Lewy.	INFECCIOSAS
<u>Enfermedades con ovillos neurofibrilares:</u>	- Parkinsonismo postencefálico.
- Parálisis supranuclear progresiva.	- Enfermedades de priones.
- Degeneración córtico-basal.	METABÓLICAS
- Complejo Parkinsonismo-demencia de Guam.	- Enfermedad de Wilson.
<u>Atrofia multisistémica Complejo de Pick:</u>	TRAUMÁTICAS
- Enfermedad de Pick.	- Encefalopatía pugilística.
- Demencia con IUTNNE.	MECÁNICAS
- Enfermedad con cuerpos de inclusión basófilos.	- Hidrocefalia.
- Demencia sin hallazgos histológicos específicos.	- Tumores.
- Enfermedades ligadas a mutaciones en el gen de tau (cromosoma17).	- Hematomas subdurales.
	VASCULARES
	- Infartos lacunares.
	- Degeneración de la sustancia blanca. (enfermedad de Binswanger).

La evolución de la enfermedad de Parkinson se conoce desde que Hoehn y Yahr con anterioridad a 1967 establecieron 5 fases en la evolución de la misma. Sin embargo y con el uso generalizado de la levodopa a partir de los años 70 y debido a sus efectos secundarios a largo plazo se hace necesario establecer una evolución de la enfermedad de Parkinson que englobe la expresión sintomática inducida por el tratamiento (Obeso et al., 1999), la cual puede dividirse en tres fases (mayor información en Obeso et al., 1999):

- **Estadio inicial:** que corresponde a los 3-5 años después del diagnóstico e introducción del tratamiento con levodopa. Concorre con síntomas y signos motores leves, frecuentemente muy asimétricos y afectando principalmente a una extremidad.
- **Estadio intermedio:** entre los 5-10 años. Aunque los síntomas y signos son todavía asimétricos ya son bilaterales, un 50-70% de los pacientes han desarrollado complicaciones motoras y alrededor de un 25% complicaciones psiquiátricas.
- **Estadio tardío o avanzado:** a partir de los 10-12 años. Combinación de complicaciones motoras y psiquiátricas, signos que responden en menor medida al tratamiento con levodopa y otros fármacos con acción agonista dopaminérgica. Una proporción considerable de pacientes, al menos un 30% presentan además signos de deterioro cognitivo.

En el presente capítulo se quiere dar una visión somera y muy general de aspectos referentes a la etiología y a los diferentes tratamientos de la enfermedad, así como de los principales síntomas (temblor, rigidez, acinesia, inestabilidad postural y desordenes de la marcha), profundizando más en determinadas alteraciones del movimiento en las que concurren estos síntomas y que van a ser objeto de evaluación en este trabajo.

2.2. ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

La etiología específica de la enfermedad de Parkinson es por ahora desconocida (Olanow et al., 1999), si bien se barajan diferentes factores como posibles causas de la enfermedad y que se agrupan principalmente en factores genéticos y factores ambientales (Schapira, 1999).

En relación a los **factores genéticos**, diferentes estudios realizados sobre familias parecen indicar que una sola mutación en el gen de la proteína α -sinucleína en humanos puede ser suficiente para provocar cambios que se manifestaran clínicamente en la enfermedad de Parkinson (Schapira, 1999). Además, estudios recientes con gemelos utilizando la técnica de tomografía por emisión de positrones (PET) parecen indicar una concordancia de la enfermedad de Parkinson en portadores de idéntico material genético (Schapira, 1999).

Por otra parte, el grupo de Schapira fue el primero en registrar una disminución de la actividad del complejo I de la respiración mitocondrial en la sustancia negra de los enfermos de Parkinson (Schapira, 1989, 1990), y barajaron la posibilidad de que mutaciones de uno o más genes mitocondriales responsables de la codificación del complejo I pueden determinar esa alteración, si bien la causa de la disminuida actividad del complejo I sigue siendo un misterio (Olanow, 1999).

En cuanto a los **factores ambientales**, los estudios epidemiológicos indican que un número de factores pueden incrementar el riesgo de desarrollar la enfermedad (Tanner y Langston 1990), entre los que se incluye el agua de pozo, pesticidas, productos industriales, herbicidas así como un número de toxinas exógenas como el monóxido de carbono o el disulfuro carbónico; sin embargo no se ha encontrado ninguna toxina específica en el cerebro de los enfermos de Parkinson, y en los casos en que la enfermedad mostraba una asociación con toxinas no se hallaban presentes los cuerpos de Lewy, típicos de la enfermedad de Parkinson (Olanow, 1999).

La evidencia más importante del papel de factores ambientales sobre la EP fue la "historia del MPTP". En 1982 un número de jóvenes drogadictos habían desarrollado parkinsonismo después del inyectarse supuestamente "heroína sintética". En los análisis de las muestras de esa droga se identificó el MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-terahidropiridina) como probable toxina responsable de su parkinsonismo (Langston, 1983). El MPTP induce toxicidad tras su conversión en el organismo en el ión MPP^+ , reacción catalizada por la monoxidasa tipo B (MAO-B) (Singer et al., 1987). El MPP^+ es captado por las células dopaminérgicas y causa un defecto mitocondrial del complejo I similar al hallado en la enfermedad de Parkinson (Nicklas et al., 1985).

Es improbable que la mayoría de los casos de EP puedan ser explicados por un único factor (Olanow, 1999), lo que ha derivado en la idea de que la EP puede resultar de la interacción entre múltiples mutaciones genéticas y/o la combinación de genes mutantes y toxinas ambientales, con lo que existirían factores genéticos predisponentes y una suma de factores ambientales como desencadenantes de la muerte neuronal (Schapira, 1999).

2.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

2.3.1. MANIFESTACIONES CARDINALES.

2.3.1.1. Temblor.

El temblor es un movimiento rítmico, involuntario y oscilatorio de una parte del cuerpo (Findley y Koller, 1995). El temblor en reposo, típico de la enfermedad de Parkinson, se caracteriza principalmente por que ocurre de manera involuntaria, se mantiene de forma continua en contra de la gravedad, su amplitud se incrementa durante el estrés mental y disminuye durante el movimiento voluntario (Deuschl et al., 1998).

En aproximadamente el 50% de los pacientes de EP, el temblor es la primera manifestación de la enfermedad y puede ser detectado mediante una simple evaluación del paciente, si bien un 15% de los pacientes con EP nunca desarrollan este síntoma (Jahanshahi y Marsden, 1998). El temblor generalmente suele ser unilateral y localizarse en los miembros distales, generalmente en los brazos pero raramente en las extremidades inferiores. Constituye un movimiento rítmico caracterizado en ocasiones por una continua y alternativa oposición del dedo índice y pulgar por lo que se le llamó temblor amasa píldoras, en semejanza al movimiento que se realizaba para amasar píldoras en tiempos en los que se preparaba manualmente la medicación. En ocasiones, el paciente asegura percibir el temblor internamente y solo con una sutil manifestación externa.

Con la intención de diferenciar el temblor en los enfermos de Parkinson con otros tipos de temblor (tabla 3), hay que considerar unas propiedades tales como el ritmo, amplitud y la relación con la postura o con el movimiento voluntario (Hartmann y Oertel, 1999).

Tabla 3. Clasificación de los temblores (Zarranz, 1998).

TIPO	CAUSA MÁS HABITUAL	FREC.	REGISTRO EMG
- Reposo	Enfermedad de Parkinson	4-6 Hz	Descargas rítmicas alternantes agonistas/antagonistas
- Intencional	Lesiones cerebelosas o combinadas con lesiones de los ganglios basales	2-4 Hz	Descargas irregulares y asíncronas
- Postural y de acción	Idiopático (familiar)	6-8 Hz	Descargas sincronas agonistas y antagonistas
- Fisiológico	Exagerado por ansiedad o estimulantes	7-12 hz	Descargas alternantes agonistas/antagonistas

La frecuencia media del temblor en enfermos de Parkinson es de 4-6Hz (Elble, 2000) y su amplitud es frecuentemente, aunque no siempre, mayor que en otras formas de temblor, como el temblor esencial o el temblor cerebeloso (Deuschl et al., 1996). El temblor usualmente es unilateral, es decir, comienza en el brazo afectado, a continuación afecta a la pierna ipsilateral y finalmente a los miembros contralaterales. Del mismo modo puede afectar desde pocos grupos musculares hasta zonas

mucho más amplias; en algunos casos a un solo dedo de la mano y mantenerse durante años antes de la aparición de otros síntomas pero en otros casos puede afectar a ambas manos y piernas, así como los músculos del tórax, mandíbula y los labios (Paulson y Stern, 1997). El temblor en reposo disminuye cuando el miembro afectado realiza alguna tarea motora pero aumenta cuando la tarea la realiza el miembro contralateral. El temblor de los brazos suele incrementarse durante una marcha relajada mientras que en los miembros inferiores, el temblor está presente cuando el paciente está sentado, pero desaparece cuando el paciente mantiene un peso. Durante el día, el temblor ocurre intermitentemente y varía en su intensidad, sin embargo, desaparece durante el sueño o cuando la persona está muy relajada o sedada. Empeora, no obstante, cuando el individuo está ansioso o bajo tensión (al igual que los restantes signos motores del paciente con EP) o tiene que concentrarse intensamente. Algunas personas son capaces de controlar el temblor durante un cierto tiempo, mediante un esfuerzo de voluntad (Jahanshahi y Marsden, 1998).

Un 30-60% de los pacientes con EP pueden mostrar otros tipos de temblores, como el temblor esencial (postural o cinético) o temblor fisiológico (principalmente postural). Un moderado grado de temblor de acción es consistente con la enfermedad de Parkinson, particularmente en estados de la enfermedad más avanzados, sin embargo, un temblor de acción pronunciado puede sugerir otro diagnóstico.

La base fisiopatológica del temblor parkinsoniano es desconocida, y aunque ha sido ampliamente atribuida a un resultado de una descarga oscilatoria talámica, recientemente se ha relacionado con un anormal descarga de los GB (Vitek et al., 1994) en base a observaciones en las cuales una interrupción del flujo palidal, un trastorno de las salidas palidales o una lesión en el GPi podía aliviar el temblor en pacientes con parkinson (Svennilson et al., 1960; Spiegel y Wycis, 1954), o que las lesiones en el NST en monos tratados con MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) reducía el temblor de manera significativa (Bergman et al., 1990). En pacientes con EP sometidos a una talamotomía estereotáxica se han identificado unas neuronas que descargan a la frecuencia del temblor en las áreas talámicas que reciben entradas de los GB (Pare et al., 1990) y que son activadas durante el movimiento pasivo o activo de la parte del cuerpo afectada lo que podría explicar de algún modo porqué se interrumpe el temblor de los EP durante el movimiento voluntario (Rodríguez et al., 1998; Guridi et al., 1999). Actualmente el temblor se asocia con descargas neuronales rítmicamente sincrónicas en varios núcleos de los GB (GPi, GPe y NST) y del tálamo (Bergman et al., 1998). Un incremento tónico de las salidas de los GB hacia el tálamo, podría provocar en estos núcleos talámicos una actividad oscilatoria (Busaki et al., 1990). Estas oscilaciones podrían eventualmente, provocar actividad rítmica en las células talamocorticales, lo cual induciría oscilaciones en las neuronas de proyección corticoespinal (Delwaide y Gonce, 1993).

Por otra parte se ha barajado la hipótesis de que la pérdida de dopamina en el NST/GPi, más que en el estriado, pueda jugar un papel en la generación del temblor (Wichmann et al., 1994) contribuyendo a la pérdida de las propiedades de marcapasos de los propios ganglios basales (Goetz y Diederich, 1996; Bergman et al., 1994).

No obstante, para Obeso et al. (2000) el modelo actual de los ganglios basales no puede aclarar ni la fisiopatología del temblor ni cuestiones como por ejemplo por qué el temblor ocurre en algunos pacientes y en otros no.

2.3.1.2. Rigidez.

La rigidez de la enfermedad de Parkinson consiste en un incremento de la resistencia a un movimiento pasivo de un segmento de un miembro (como por ejemplo la flexión del codo). Esta rigidez o resistencia está presente durante todo el rango del movimiento (ya sea flexión o extensión), y se mantiene constante independientemente de la velocidad o de la fuerza con la que se realiza el movimiento, diferenciándola de la rigidez espástica en la cual la resistencia es dependiente de la velocidad y ángulo de movimiento. La rigidez frecuentemente es unilateral, pudiendo afectar a un solo brazo o pierna o a las cuatro extremidades, aparece muy precozmente en los músculos axiales del tronco y cuello y es apreciable en ocasiones por la disminución del péndulo de un brazo respecto a otro cuando se rota los hombros del paciente de un lado a otro. Al igual que el temblor, la severidad de la rigidez varía a lo largo del día, influenciada por el estado anímico, el estrés y la medicación. Con la progresión de la enfermedad esta rigidez puede volverse tan severa que se perciba por el paciente incluso estando en reposo y puede desembocar en grandes dolores de los músculos afectados. Sin embargo, aunque la rigidez puede afectar a la velocidad de un movimiento voluntario, algunos pacientes con una rigidez severa tienen relativamente poco afectadas sus funciones motoras por lo que se desconoce el grado con el que la rigidez contribuye a los déficits motores (Paulson y Stern, 1997; Hartmann y Oertel, 1999).

La rigidez parkinsoniana presenta unas peculiaridades determinadas; un ejemplo de estas lo constituye el “signo de Froment” (Delwaide et al., 1986). Aparece cuando se flexiona o extiende pasivamente una articulación como por ejemplo la muñeca en un paciente con EP y se le pide a éste que realice algún movimiento con la otra mano como coger un objeto, lo que provoca un incremento de la resistencia al movimiento. Cuando la rigidez coexiste con algún tipo de temblor, ésta puede apreciarse como intermitente, dando lugar al “signo de Negro” por lo que en ocasiones se denomina “rigidez de rueda dentada” ya que al realizar un movimiento pasivo sobre una articulación se percibe unas sacudidas dando la impresión de que se mueve la palanca de una rueda dentada (Jahanshahi y Marsden, 1998).

La base fisiopatológica de la rigidez es todavía desconocida, los trabajos de Delwaide y Gonce (1993) y Rothwell (1994) sugieren que la rigidez puede deberse a una anormal activación de reflejo de estiramiento. Muchas de las salidas de los ganglios basales proyectan vía tálamo al área motora suplementaria (AMS), y se ha comprobado que la estimulación eléctrica de esta área provoca la supresión de los potenciales evocados por el estiramiento muscular en la corteza motora de los monos. De este modo sería posible que un defecto en la función de los GB produjera rigidez a través de su acción sobre la AMS y su relación con el reflejo de larga latencia. No obstante y según Rothwell estas teorías no están suficientemente probadas por lo que otros trabajos sugieren otra explicación en base a anomalías en la función de las interneuronas espinales por la alteración de las entradas provenientes de las vías supraespinales sobre la cual los ganglios basales podrían tener alguna influencia y que provocaría un incremento de la actividad de la motoneurona alfa (Marsden et al., 1982). De este modo la sección de las astas posteriores o la aplicación de anestesia local en el espacio epidural subaracnoideo disminuye la rigidez (Delwaide y Gonce, 1993).

2.3.1.3. Acinesia.

La acinesia se define en el sentido estricto del término, como la ausencia del movimiento espontáneo. De todas formas se utiliza frecuentemente (Paulson y Stern, 1997), para referirse a varios tipos de déficits del movimiento (como los mostrados en la tabla 4) en la enfermedad de Parkinson y que se manifiestan como una dificultad en iniciar y ejecutar un plan motor.

Tabla 4. Signos de acinesia en la enfermedad de Parkinson (Paulson y Stern, 1997).

GENERAL
- Retraso en la iniciación motora.
- Lentitud en los movimientos voluntarios (bradicinesia).
- Disminución de la amplitud de los movimientos voluntarios (hipocinesia).
- Rápida fatiga en los movimientos repetitivos.
- Dificultad en las acciones ejecutadas secuencialmente.
- Dificultad para acciones realizadas simultáneamente.
- Disminución de la destreza.
- Bloqueos.
ESPECÍFICA
- Facies de máscara (hipomimia).
- Disminución del parpadeo.
- Hipometropía sacádica.
- Hipofonía.
- Disartria.
- Sialorrea.
- Micrografía.
- Diadococinesia.
- Marcha arrastrada, pasos cortos.
- Disminución del balanceo de los brazos.

La acinesia es uno de los síntomas más frecuentes y al igual que otros síntomas su severidad aumenta con la evolución de la enfermedad. Primeramente acontece la hipocinesia o disminución de la amplitud del movimiento, progresa hacia la bradicinesia o lentitud del movimiento y finalmente en la acinesia o ausencia de movimiento. Todos los músculos pueden verse afectados aunque primeramente son los músculos distales los primeros en padecer este desorden (Elble, 2000).

La acinesia es difícil de abordar aunque el estudio de los tiempos de reacción ofrece información de los procesos involucrados en la preparación del movimiento. Los déficits en el tiempo de reacción son relativamente pequeños en los pacientes con EP si los comparamos con los cambios que acontecen en la velocidad del movimiento. Esto es consistente con los datos mostrados en registros eléctricos en los que se observa que los cambios de las descargas en los GB tienen lugar relativamente tarde en las tareas de reacción simple, implicando que juegan un papel limitado en la iniciación del movimiento. De este modo, en los EP los tiempos de reacción que implican varias respuestas están mucho menos afectados que los tiempos de reacción simple. En otras palabras, cuando el paciente conoce qué movimiento debe de realizar a continuación no es capaz de usar esa información de manera tan efectiva como los sujetos normales para acelerar su reacción, mientras que cuando tiene diferentes alternativas en función del estímulo su respuesta es normal (Rothwell, 1994).

Otras evidencias sugieren que la preparación del movimiento puede estar afectada en la enfermedad de Parkinson e involucran a la actividad anormal de las áreas corticales que pertenecen al circuito motor y que están presumiblemente relacionadas con la planificación motora. Estas evidencias provienen de estudios de "Bereitschaftspotencial", un potencial negativo lento que precede a los movimientos autoguiados y que se piensa refleja la actividad neural en la AMS (Deecke 1985). La porción inicial del "Bereitschaftspotencial" es menor en pacientes con EP que en sujetos sanos (Dick et al., 1989), sugiriendo un déficit en la normal función del AMS en las primeras fases de preparación de movimientos autoiniciados. Estudios con PET (siglas en inglés de Tomografía por Emisión de Positrones) o SPECT (Tomografía por Emisión de un Fotón Único) en pacientes con EP han revelado que la pérdida de dopamina en el estriado provoca una disminución del flujo en la AMS, corteza motora y corteza prefrontal dorsolateral durante la ejecución de movimientos auto-generados (Playford et al., 1992; Rascol et al., 1992, 1994) y que esta infra-activación puede invertirse con la administración de apomorfina (Jenkins et al., 1992; Rascol et al., 1992).

La creencia de que un incremento tónico de la inhibición de neuronas talamocorticales por una excesiva salida desde el GPi/SNr puede resultar en acinesia es simplista, ya que las lesiones en los núcleos talámicos que reciben las entradas de los GB no desembocan en acinesia (Narabayashi et al., 1987; Narabayashi 1989). Sin embargo una anormal actividad de salida de los GB hacia el núcleo pedunculopontino puede jugar un papel en el desarrollo de la acinesia (Watts y Koller, 1997).

En cuanto a la bradicinesia, buena parte de nuestro conocimiento proviene de los datos experimentales obtenidos en la década de los 70 por Flowers (1975, 1976). Este autor observó que los pacientes con EP eran capaces de realizar movimientos rápidos de pequeña amplitud al igual que los sujetos control pero cuando se trataba de movimientos más amplios la realización era más lenta. Observó también que los sujetos normales eran capaces de incrementar su velocidad incrementando la amplitud pero los enfermos tendían a ejecutar movimientos de diferente amplitud a velocidades similares. Durante la ejecución de los movimientos rápidos, los pacientes dependían más de la ayuda sensorial visual que los sujetos sanos.

Hoy por hoy se sabe que los pacientes con EP presentan bradicinesia cuando realizan movimientos balísticos (Hallett y Khoshbin, 1980), cuando realizan movimientos que requieren elevados grados de precisión (Sheridan et al., 1987) o cuando siguen un objetivo en movimiento (Hufschmidt y Lucking, 1995).

Se ha propuesto como posible causa de la bradicinesia una disminución en la magnitud de la producción de fuerza tanto en los movimientos rápidos (Glenninning y Enoka, 1994) como en las contracciones isométricas (Stelmach et al., 1989). La electromiografía registrada en pacientes con EP cuando realizan movimientos rápidos que involucran a una sola articulación es similar a los sujetos sanos en cuanto a la secuencia de activación agonista -antagonista así como una normal inhibición del antagonista, pero sin embargo y a diferencia de los sujetos sanos, el movimiento en el paciente con EP estaba acompañado con múltiples ciclos de descargas electromiográficas sugiriendo que la presencia de estas eran para compensar una activación inicial insuficiente para realizar el movimiento (Berardelli et al., 1996).

2.3.1.4. *Inestabilidad postural y desordenes de la marcha.*

La inestabilidad postural junto con los desordenes de la marcha es uno de los síntomas más característicos de la enfermedad de parkinson pero generalmente el ultimo de los cuatro signos cardinales en aparecer (Hoehn and Yahr, 1967). No existe un único factor que pueda explicar la inestabilidad postural y la alteración de la marcha del paciente con EP, sino más bien una combinación de diferentes síntomas que confluyen en el enfermo de Parkinson como por ejemplo la acinesia, rigidez, pérdida de reflejos posturales y presencia de discinesias. Cambios posturales sutiles pueden registrarse después de 5 años de duración de la enfermedad. Estos desordenes han sido descritos por Martín en 1967 en su clásico libro sobre los ganglios de la base y la postura. Estos cambios consisten en una ligera flexión de las rodillas, codos, tronco y cuello que dotan al paciente de una posición encorvada cuando este se encuentra de pie. Se observa también una flexión de las articulaciones de la muñeca y metacarpofalángica junto con una aducción de los brazos. El pie puede estar en flexión plantar con los dedos flexionados pero con el *hallux* hiperextendido. Cuando el paciente está sentado tiende a inclinarse hacia un lado siéndole imposible corregir su postura sin ayuda. Por otra parte el paciente pierde la capacidad de realizar rápidos ajustes posturales, hecho que queda evidenciado cuando se le da un pequeño empujón en los hombros al paciente en posición bípeda, observando una serie de 2 ó 3 pequeños pasos hasta que recupera el equilibrio.

La marcha en pacientes con EP se caracteriza por una menor amplitud del paso, una velocidad reducida, y un ritmo de cadencia mayor que sujetos sanos para cualquier velocidad dada. Otras características de la marcha parkinsoniana incluyen una mayor duración de la fase de doble apoyo, una asimetría entre las duraciones de la zancada junto con una inestabilidad postural, un reducido balanceo de brazos y un arrastre de los pies (Knutsson, 1972; Murray et al., 1978; Bowes et al., 1990; Blin et al., 1990a,b; Ueno et al., 1993).

Nutt et al. (1993) propuso considerar los trastornos de la marcha en los términos de la jerarquía de mínimos, medianos y máximos niveles sensomotores de Hughlings Jackson. Los autores consideraron la marcha parkinsoniana de los primeros estadios de la enfermedad como trastorno medio, si bien asumían que estadios posteriores genera dificultades en el equilibrio y en el arranque de la marcha que son característicos de la disfunción máxima (tabla 5).

En las primeras fases de la enfermedad la terapia farmacológica es particularmente eficaz, pero con el avance de la enfermedad y la duración de la terapia con levodopa estos desordenes de la marcha pueden agravarse desembocando en episodios de bloqueo o congelación -"freezing"-, o también en episodios de vacilación o marcha acelerada -"festination"- (Giladi et al 1992) influyendo en un mayor riesgo de caídas (Aita, 1982; Paulson et al. 1986; Koller et al., 1989). Estas, son un problema común en pacientes con la enfermedad de Parkinson en estadios avanzados. Koller et al., (1989) examinando 100 pacientes con EP comprobaron que un 38% de ellos registraban caídas y un 13% de ellos con una frecuencia superior a una caída semanal. Estas caídas correlacionaban con otros déficits de la enfermedad como la inestabilidad postural, la bradicinesia, y rigidez pero no con el temblor. Las caídas generalmente implican lesiones debido a que los reflejos posturales de anticipación están ausentes en algunos pacientes con EP (Traub et al., 1980), aunque raramente estas caídas son de carácter grave (Gray y Hildebrand, 2000).

Tabla 5. Clasificación de los síndromes de la marcha (Nutt et al., 1993).

TRASTORNOS MÍNIMOS DE LA MARCHA
<p>A. Problemas musculoesqueléticos periféricos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Marcha artrítica - Marcha miopática - Marcha neuropática periférica <p>B. Problemas sensoriales periféricos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Marcha atáxica sensorial - Marcha atáxica vestibular - Marcha atáxica visual
TRASTORNOS MEDIANOS DE LA MARCHA
<ul style="list-style-type: none"> - Marcha hemipléjica - Marcha parapléjica - Marcha atáxica cerebelosa - Marcha parkinsoniana - Marcha coreica - Marcha distónica
MÁXIMOS TRASTORNOS DE LA MARCHA
<ul style="list-style-type: none"> - Marcha cautelosa - Desequilibrio subcortical - Desequilibrio frontal -Fracaso del arranque aislado de la marcha -Trastorno frontal de la marcha

En un estudio de Giladi et al. (1992), se comprobó en una muestra de 990 EP que 318 (32%) tenían bloqueos motores y que la mayoría de éstos estaban vinculados a la marcha (tabla 6). Los autores proponen la utilización del término bloqueos motores (MBs) para caracterizar todo episodio repentino de corta duración (segundos) en el cual se interrumpe el movimiento así como toda inhibición en la ejecución del movimiento o interrupción de un patrón de movimiento a otro. No obstante bloqueos de duración elevada y superiores al minuto también pueden tener lugar (Jahanshahi y Marden 1998).

Tabla 6. Tipos de bloqueos motores en la marcha (Giladi et al., 1992).

TIPO DE BLOQUEO MOTOR EN LA MARCHA	NÚMERO DE PACIENTES
Inicio dubitativo	275 (86%)
Giro dubitativo	145 (45%)
Bloqueo con la presencia de un obstáculo	79 (25%)
Bloqueo espontáneo	72 (23%)
Bloqueo hacia un objetivo	56 (18%)

Wechsler en 1927 describió el **inicio dubitativo** de la marcha en pacientes con EP como una dificultad para comenzar la marcha acompañada de unos pequeños pasos antes de realizar un ritmo de marcha normal. En términos de análisis cinemático, la iniciación de la marcha se refiere a la fase entre la posición inmóvil y el comienzo de la locomoción (Brenière y Cuong Do, 1991). Esta fase está subdividida en un periodo de preparación del movimiento (el tiempo entre la señal y el comienzo del movimiento) y un periodo de ejecución del movimiento (el tiempo entre el comienzo del movimiento y el final del primer paso). En la iniciación de la marcha el tiempo de preparación del movimiento es mayor en los pacientes con EP mientras que el tiempo de ejecución es similar a los sujetos sanos (Rosin et al., 1997). Esto ocurre tanto cuando la marcha se inicia hacia delante como si es hacia atrás (Gantchev et al., 2000). También se ha comprobado la disminución en la producción de fuerza de los ajustes posturales anticipatorios asociados al deterioro de la iniciación del paso en pacientes con EP (Burleigh-Jacobs et al., 1997).

El **giro dubitativo** implica una dificultad en el giro realizándose éste de forma escalonada, siendo incapaz el paciente de cruzar las piernas. El giro parkinsoniano se suele realizar en bloque, con la cabeza en línea con el cuerpo, sin hacerlo primero con la cabeza y posteriormente con el tronco y las piernas (Jahanshahi y Marsden, 1998; Mesure et al., 1999).

Los **bloqueos** también pueden tener lugar ante la presencia de un obstáculo y en situaciones cotidianas como al intentar atravesar una puerta, cruzar por un paso de cebra, o andar por un pasillo, aunque también pueden ocurrir cuando el paciente intenta aproximarse a un objetivo, como por ejemplo al intentar coger una silla. Otros tipos de bloqueos espontáneos también se han descrito en la literatura (Giladi et al., 1992a,b). Estos bloqueos motores de la marcha no parecen correlacionarse con la edad de los pacientes aunque sí con la duración de la enfermedad (Lamberti et al., 1997) y la presencia de inestabilidad postural y discinesias (Giladi, 2001; Giladi et al., 2001a,b). La cinesia paradójica se presenta en algunos pacientes con EP en oposición al bloqueo y consiste en breves y repentinos periodos de relativo menor esfuerzo en su movilidad y que no deben ser confundidos con los fenómenos de "on-off" provocados por la medicación (Paulson y Stern, 1997).

Otro fenómeno asociado a la inestabilidad postural lo constituye el andar acelerado "festinating gait" consistente una serie de pasos cortos realizados cada vez más rápidos, en las cuales el paciente se va hacia delante, hasta que se cae o es detenido por un obstáculo (Jahanshahi y Marsden., 1998). La presencia de estos fenómenos de andar acelerado suele estar asociado nuevamente a una mayor duración de la enfermedad así como a la presencia de bloqueos en la marcha (Giladi, 2001; Giladi et al., 2001a,b).

Se sabe que la velocidad de la marcha es producto de una cadencia por una longitud del paso. Como ya mencionamos anteriormente, los pacientes con EP presentan una hipocinesia caracterizada por una menor amplitud del paso lo que provoca una velocidad reducida, de tal modo que cuando el paciente de EP intenta andar a la misma velocidad que una persona sana lo logra incrementando su cadencia¹ (Knutsson, 1972). Del mismo modo en diversos estudios realizados por Morris et al. (1994a, 1994b, 1996a, 1996b, 1998) se afirma que la longitud de zancada es el problema fundamental de la marcha hipocinética y que el relativo incremento de la cadencia, indicado anteriormente por Knutsson, es un mecanismo que busca compensar la reducida amplitud del paso.

¹ En la literatura, este es el término habitual para referirse a la frecuencia del paso, por lo que utilizaremos indistintamente tanto el término cadencia como frecuencia.

En un primer estudio (Morris et al., 1994b) comparó un grupo de pacientes con EP frente a un grupo control, examinando la capacidad de regular su cadencia y longitud del paso en 3 evaluaciones diferentes: en la 1ª evaluación se registraron los parámetros espaciales y temporales para una marcha lenta, normal y rápida. En la 2ª evaluación se comparó la marcha parkinsoniana con el patrón de marcha de los sujetos control para dos velocidades: rápida y lenta. En la 3ª y última evaluación se examinó la habilidad de los enfermos de Parkinson para regular un parámetro (por ejemplo la longitud de zancada) cuando los otros dos parámetros (velocidad y cadencia) eran modificados. Los pacientes con EP exhibieron una marcada hipocinesia en cada uno de los experimentos y aunque su capacidad de variar la velocidad de la marcha era similar a la de los sujetos control la longitud del paso resultó ser más corta y la cadencia mayor en los EP que en los controles. En un estudio posterior (Morris et al., 1996) se confirmó que los enfermos de Parkinson tienen la habilidad de generar una pauta normal del paso mediante la utilización de señales visuales y/o atencionales. Posteriormente (Morris, M. et al 1998) se estudió la relación cadencia-longitud de la zancada entre pacientes con EP con sujetos control. El análisis de regresión lineal reveló que la pendiente de la relación cadencia-longitud era similar en ambos grupos, pero los pacientes con EP presentaban un punto de intercepción menor. Resumiendo, los EP son capaces de incrementar en similar cuantía la longitud de zancada para cualquier aumento dado de la cadencia, pero su longitud de zancada parte de valores inferiores, confirmando anteriores estudios (Stern et al., 1983; Blin et al., 1990b) que sugieren que en el enfermo de Parkinson existe una normal relación entre la velocidad, frecuencia y longitud del paso.

Para un sujeto sano, los requisitos fundamentales para desarrollar un patrón de marcha normal se pueden resumir en :

- a) La generación de un patrón de paso rítmico básico (Nutt et al., 1993).
- b) Fuerza suficiente en la musculatura del miembro inferior además de un adecuado "timing", con el fin de convertir la energía potencial del cuerpo en energía cinética y provocar de este modo el movimiento del cuerpo (Patla, 1991; Nutt et al., 1993).
- c) Habilidad para mantener el equilibrio y permitir balancear el cuerpo (Nashner, 1980, 1982).
- d) Habilidad para adaptar la marcha a situaciones externas diferentes (Morris et al., 1995).

Knuttson (1972) opinaba que la marcha hipocinética en la enfermedad de Parkinson es una adaptación del enfermo para hacer más fácil su equilibrio y disminuir las alteraciones rápidas de la actividad muscular durante la marcha, con lo cual los déficits de la marcha podrían estar subordinados a los problemas de equilibrio. Esto explicaría también porque los pacientes de EP muestran mayores tiempos en doble apoyo, presumiblemente para facilitar el equilibrio. Sin embargo no existen evidencias experimentales de que la marcha hipocinética sea simplemente una compensación de la disminución del equilibrio y el control postural (Morris et al., 1995).

Para Morris et al. (1998) la amplitud disminuida de la marcha observada en los pacientes con EP podría ser explicado en base al papel que los ganglios basales parecen tener en el control del movimiento, los cuales proporcionarían señales internas para encadenar los submovimientos dentro del plan motor. Sin embargo una alteración de estas señales internas provocaría una longitud de zancada siempre decreciente a lo largo de la marcha, lo cual aún no se ha comprobado; por otra parte

los pacientes con EP conservan la habilidad de regular la cadencia, lo que se opone nuevamente al déficit de las señales internas producidas por los GB como posible causa de la disminuida longitud de zancada. Denny-Brown (en Nutt et al., 1993) observó que las lesiones electrolíticas bilaterales en el globo pálido del mono no perturban el ritmo de la marcha aunque si la postura y las respuestas posturales.

Morris et al. (1998) se decantan más por una posible contribución defectuosa de los GB al ajuste motor cortical que se traduciría en una preparación deficitaria del movimiento, y en este caso en concreto, en una disminución preestablecida de la longitud de la zancada. Esta contribución al ajuste motor cortical explicaría porqué los movimientos individuales en la enfermedad de Parkinson son lentos y de reducida amplitud. Por tanto, se formula la hipótesis de que la reducida longitud de la zancada en la enfermedad de Parkinson puede deberse al inadecuado ajuste motor durante la marcha.

No obstante, parece ser que la hipocinesia de la marcha no es el único desorden de este movimiento en los pacientes con EP. Ebersbach et al. (1999) indica que los desordenes específicos de equilibrio dinámico o del patrón de marcha rítmica no han sido todavía identificados. Para Hausdorff et al. (2001) la inestabilidad de la marcha es una característica que ha sido mínimamente estudiada en comparación con otros parámetros como la velocidad, amplitud... y según estos autores puede ser un magnífico predictor del deterioro funcional de la misma. Hausdorff et al. (1998) comprobó que pacientes con EP mostraban una variabilidad del paso (utilizaba entre otros índices el coeficiente de variación del tiempo entre apoyos) dos o tres veces superior a los sujetos control y constató que esta variabilidad correlacionaba con la severidad de la enfermedad. Estos autores postulan la hipótesis de que la habilidad de mantener un ritmo de marcha, con bajas variaciones del "timing" entre pasos, puede estar disminuido en pacientes con EP. Ebersbach et al. (1999) confirma esto mismo al indicar un irregular "timing" de los pasos en un grupo de pacientes con EP sugiriendo una distorsión de la generación rítmica en la actividad locomotora.

2.3.2. ALTERACIONES DEL MOVIMIENTO.

2.3.2.1. *Movimientos rítmicos repetitivos.*

La determinación de la regularidad de los movimientos alternativos rápidos y sucesivos ha sido una medida estándar para evaluar clínicamente un aspecto de las funciones motrices (Shimoyama et al., 1990). La alteración de dicha regularidad se ha creído que era un signo exclusivo de las disfunciones cerebrales desde que Wertham (en Shimoyama et al., 1990), introdujo el término "aritmokinesis". La "aritmokinesis" fue observada también en enfermos de Parkinson (Nakamura et al., 1976, 1978; Nagasaki et al., 1978) y puede definirse como la imposibilidad de mantener un ritmo determinado en la realización de un movimiento repetitivo.

La "aritmokinesis" en los pacientes con EP puede manifestarse como un fenómeno de aceleración -"hastening phenomenon"- (Nakamura et al., 1978 y Nagasaki et al., 1978) que se traduce en una frecuencia más rápida de movimiento cuando se intenta seguir una frecuencia de referencia y que se caracteriza por una ruptura de la frecuencia de golpeo de 2 a 3 Hz que provoca una elevación repentina de la frecuencia de golpeo a 5 - 6 Hz. En un estudio de Nakamura et al. (1978) con una muestra de 146 pacientes con la enfermedad de Parkinson a los que sometieron a la realización de una tarea consistente en sincronizar mediante el golpeo con el dedo diferentes frecuencias rítmicas sonoras, se indicó que algunos pacientes eran incapaces de mantener una respuesta sincronizada a frecuencias superiores a 2.5 Hz golpeando a frecuencias de 5 - 6 Hz.

Otros fenómenos que repercuten en la imposibilidad de mantener un movimiento repetitivo rítmico por parte de un paciente con EP puede ser el enlentecimiento -"faltering phenomenon"- o el bloqueo -"freezing phenomenon"- (Freeman et al., 1993). Estos autores comprobaron que durante el golpeo del dedo, los pacientes con EP golpeaban rápidamente durante señales auditivas de 1 - 3 Hz., aunque se retrasaban durante las señales sonoras de 4 - 5 Hz. Estos déficits eran más evidentes cuando se les pedía a los pacientes que reprodujeran un ritmo de memoria. Freeman et al. (1993) considera el golpeo acelerado o lento como fenómeno anormal cuando, en dos o más frecuencias de referencia, la frecuencia del golpeo están fueran del rango de valores obtenidos por los sujetos sanos. Konzack et al. (1997) definió en su estudio la respuesta acelerada como una serie de movimientos en las que la frecuencia de la mediana producida excedía en 2 desviaciones típicas la media del grupo control.

Konczak et al. (1997) en una muestra de 12 pacientes con EP observó que más de la mitad mostraban una adecuada cadencia de respuesta promedio cuando emparejaban los movimientos cíclicos con una señal sonora. Es más, si sólo se tenía en cuenta aquellos ciclos de movimientos antes de errar u omitir un ciclo controlador, su precisión al sincronizar los movimientos con un estímulo externo no era diferente de la del grupo control. De todos modos, un grupo bastante grande de pacientes con EP generaban respuestas motrices aceleradas por lo que eran incapaces de emparejar estrechamente sus movimientos con un ritmo externo. Para este autor, los pacientes con EP no muestran una sincronización temporal deteriorada desde el mismo comienzo de un ensayo, si bien tienden a presentar bloqueos al tratar de mantener la sincronización durante un periodo más largo. En el mismo estudio se comprobó que los pacientes de Parkinson presentaban en los movimientos del dedo una amplitud disminuida en relación a los sujetos sanos.

En otros movimientos rítmicos repetitivos, como la flexión-extensión de la muñeca, los pacientes con EP también muestran una menor precisión en su "timing", a frecuencias superiores a 2 Hz (Pastor et al., 1992b).

En los trabajos de Logigan et al. (1991) y Konczak et al. (1997) se implica a la actividad concurrente del temblor como posible causa de los fenómenos de aceleración, al interferir con los movimientos voluntarios. Logigan et al. (1991) investigó la influencia del temblor sobre la realización de contracciones isométricas alternativas del dedo índice, e indicó que las máximas frecuencias de contracción realizadas de una manera voluntaria o registradas como un fenómeno de aceleración eran similares a la frecuencia máxima del temblor pero nunca superiores a ésta, lo que hacía pensar en un relación del temblor con estos fenómenos. La influencia del temblor podría ser debida a una asociación con un generador de patrón central que produciría los movimientos rítmicos. No obstante, para Freeman et al. (1993) las anormalidades en el golpeo del dedo no presentan una relación directa con la puntuación clínica del temblor en los pacientes de su estudio. Esto coincide con los hallazgos de Narabayashi y Nakamura (1985), que indicaban que el deterioro de los movimientos rítmicos repetitivos en los pacientes con EP persistía a pesar de alivio de sus síntomas (temblor, rigidez y acinesia) por la medicación o intervención quirúrgica. Tampoco la bradicinesia parece tener relación con la presencia de fenómenos de aceleración, en el estudio de Konczak et al. (1997) los pacientes no exhibían bradicinesia en la tarea del golpeo del dedo, por lo que no parece que este síntoma repercute en el deterioro de este tipo de movimientos. Freeman et al. (1993) desecha también la bradiscinesia como posible causa del déficit del golpeo del dedo por la falta de asociación sistemática entre los episodios de aceleración y la puntuación clínica de bradicinesia. Nakamura et al. (1978) documentó que los fenómenos de aceleración en los pacientes con EP tenían una estrecha relación con episodios de bloqueo. Esta relación entre la aceleración y el bloqueo también había sido observada frecuentemente en forma de ciclos de bloqueo-liberación-aceleración-bloqueo en tareas como el habla o la marcha, en este último caso por ejemplo los episodios de bloqueo estaban inmediatamente precedidos por pasos acelerados y cortos (Ward, 1991).

El fenómeno de "aceleración" ó "hastening phenomenon" también se ha observado en ancianos, apoyando la hipótesis que la enfermedad de Parkinson es un modelo de envejecimiento prematuro y sugiriendo que el fenómeno de aceleración en el golpeo del dedo en el envejecimiento representa una disfunción motora sujeta a cambios neuroquímicos y neuroanatómicos en el sistema nigro-estriado del cerebro durante el envejecimiento (Nagasaki et al., 1988, 1996; Hashizume et al., 1994).

En cuanto al enlentecimiento en los movimientos repetitivos podría pensarse en la bradicinesia como la principal causa de este fenómeno. Los pacientes con EP no son capaces de producir movimientos tan rápidos como los sanos, por lo que cuando se les insta a golpear con el dedo a frecuencias elevadas es lógico pensar que no serán capaces de golpear a esas frecuencias (Freeman. et al., 1993), no obstante y en base a las observaciones realizadas por estos autores el hecho de que un número de pacientes con elevada bradicinesia fueran capaces de golpear con el dedo por encima de 5 Hz obliga a cuestionarse el papel de la bradicinesia sobre este tipo de movimientos. Según Konczak et al. (1997) la hipometría tampoco podría explicar los fenómenos que suceden en este tipo de movimientos rítmicos simples ya que en éstos aunque los EP presentan amplitudes reducidas, la velocidad no se deterioraba como consecuencia de esta disminución de la amplitud. Para Nagasaki et al. (1996) el golpeo retardado podría indicar simplemente una tendencia general de la velocidad de movimiento con la edad.

Agostino et al. (1998) en un primer momento menciona como causa de el deterioro de los movimientos repetitivos la fatiga, tal y como proponía Georgiou et al. (1994) para los movimientos secuenciales. Sin embargo, el hecho de que los enfermos de Parkinson presenten los mayores deterioros en la prueba del golpeo del dedo índice en comparación con el abrir y cerrar la mano o la pronación-supinación del antebrazo, hace al autor desechar esa hipótesis ya que el golpeo del dedo presentaría la menor masa inercial a mover y en función de este razonamiento debería ser el menos deteriorado.

Wing y Kristofferson (1973b) proponen que el "timing" de los movimientos repetitivos estarían vinculados a dos procesos u elementos relativamente independientes: uno de ellos haría relación a una especie de "marcapasos" interno o elemento oscilador mientras que el otro se referiría a un elemento efector o ejecutor. Algunos autores son partidarios de un deterioro del elemento ejecutor como posible explicación de déficit de los movimientos repetitivos rítmicos, para Agostino et al. (1998) el movimiento aislado de un dedo implica una tarea diferencial que depende de la activación de las células corticoespinales que se proyectan hacia los músculos de la mano. Esta activación es mayor en movimientos individuales de los dedos que cuando lo hacen formando parte de un movimiento más grueso de la mano. El autor plantea la hipótesis de una excitabilidad reducida por parte de estas células corticoespinales en la enfermedad de EP frente a un posible déficit del "marcapasos" interno. Según el modelo de funcionamiento de los ganglios basales propuesto por DeLong (1990) esta falta de excitabilidad dependería de una menor y perturbada transmisión tálamo-cortical excitadora dispuesta somatotópicamente que afecta al área motora suplementaria y a las áreas premotoras primarias y secundarias. Si los movimientos individuales del dedo necesitan una excitación de los ganglios basales más intensa, esto explicaría el que el golpeo del dedo está más deteriorado que los otros dos movimientos. Siguiendo en esta línea, Lemon y Porter (1993) sugirieron que la aportación de la corteza motora no primaria (30% de la corteza premotora- área 6 y 40% de la corteza somatosensorial) al haz corticoespinal puede jugar un papel en el control postural y en la estabilización de la articulación necesaria para una ejecución normal de los movimientos del dedo, siendo el golpeo del dedo un indicador del deterioro de las proyecciones corticoespinales de estas áreas motoras.

Otros autores, como Freeman et al. (1993) son de la opinión de que el deterioro de los movimientos rítmicos repetitivos en los pacientes con EP está sujeto a un déficit del "marcapasos" interno, que no del elemento efector, debido a una mayor dependencia de señales externas, por parte de estos pacientes, para la generación de movimientos rítmicos. Nakamura et al. (1976, 1978) también son partidarios de un distorsión en la formación interna del ritmo.

No obstante Pastor et al. (1992b) tras un estudio donde se abordó el modelo de Wing y Kristofferson en la realización repetitiva rítmica de un movimiento de flexión-extensión de la muñeca concluyeron que a pesar de ser un modelo atractivo, su validez y utilidad para el estudio de movimientos repetitivos rítmicos no puede ser aceptado como suficiente y requiere mayores investigaciones.

2.3.2.2. *Movimientos simultáneos.*

Schwab et al. (1954) ha sido uno de los primeros en observar las dificultades de los pacientes de Parkinson para llevar a cabo tareas simultáneas, realizando diferentes estudios mediante la aplicación de tareas manuales para hacer evidente dicho deterioro, tales como dibujar líneas perpendiculares con una mano a la vez que con la otra se presionaba un dispositivo. Si bien se mostró que la dificultad en los movimientos simultáneos era un signo de esta enfermedad su interpretación era, si no dificultosa, si confusa, puesto que se podían atribuir razones atencionales por parte de los pacientes, los cuales se centraban más en la tarea que ellos consideraban más compleja y por deducción más importante, para explicar esta dificultad en la ejecución. Finalmente, el déficit podía haber sido un fenómeno puramente motor puesto que otros pacientes presentaban las mismas dificultades en la realización de movimientos simultáneos.

En posteriores investigaciones llevadas a cabo por Benecke et al. (1986), se ha descrito este déficit motor con más detalle diseñando tareas más simples que las de Schwab et al. (1954) como la flexión isotónica del codo combinado con una presión isométrica entre el índice y el pulgar o bien una flexión isotónica del índice y el pulgar. Estos movimientos se realizaban separadamente y simultáneamente para posibilitar las comparaciones. Sus resultados y conclusiones fueron las siguientes:

- a) Los pacientes de Parkinson realizaban las tres tareas de manera aislada más lentamente que en los sujetos normales. Sin embargo, lo más llamativo era un incremento del déficit cuando la flexión del codo y la presión entre los dedos se realizaba simultáneamente, y con la misma mano. En los sujetos normales, la velocidad individual de los movimientos de flexión de codo, flexión de dedos o presión de dedos eran los mismos independientemente de si realizaban la tarea separada o simultáneamente.
- b) Si los pacientes usaban ambas manos (flexión del codo con la derecha y presión de dedos con la izquierda) en lugar de una, o bien la flexión del codo y la flexión de dedos con una mano simultáneamente, solo se observa un ligero incremento del tiempo de movimiento.
- c) En los sujetos normales, cuando simultáneamente realizaban una flexión del codo y una presión con los dedos, no se producían variaciones. Ello nos conduce a suponer que ambos patrones de movimiento se pueden superponer uniéndose en un único patrón. Los enfermos de Parkinson tendrían dañada esta capacidad de superposición de dos patrones de movimientos.
- d) Finalmente, el tiempo de movimiento de la flexión del codo (no así de la presión de los dedos) en los movimientos simultáneos y aislados muestra que el grado de acinesia estaba más estrechamente relacionada con la lentitud adicional en el movimiento simultáneo que con la lentitud mostrada cuando los movimientos se realizaban aisladamente.

En función de estos resultados, el autor indica que la distorsión en la superposición de dos programas motores puede determinar el grado de acinesia en pacientes con EP.

Estudios realizados con posterioridad (Shimizu et al., 1987; Horstink et al., 1990; Lazarus y Stelmach, 1992) confirmaron que las dificultades mostradas por los EP en la ejecución de movimientos simultáneos incluían lentitud en la duración del movimiento y largas pausas entre movimientos en comparación con los sujetos control. Los pacientes preferían realizar un movimiento, parar, realizar el otro, evitando simultanear movimientos continuos.

Otros estudios han evaluado la ejecución de tareas bimanuales simultáneas e idénticas en pacientes con EP (Cohen, 1970; Stelmach y Worringham, 1988; Brown et al., 1993; Johnson, 1998). La coordinación bimanual requiere secuencias internas que controlen la integración de la realización de las dos manos. Cuando las dos manos actúan realizando un mismo movimiento, involucrando por tanto a sistemas musculares homólogos y de manera simétrica, (esto es, el punto de comienzo es el mismo para ambos miembros, movimientos simétricos ó “en fase”), un mismo programa elemental puede ser utilizado para su control (Stelmach y Worringham, 1988). Una tarea simétrica es relativamente sencilla de ejecutar si el “timing” de las dos manos es idéntico. Un ejemplo de este tipo de tarea la observaríamos cuando ambas manos realizan un movimiento circular, la mano derecha se mueve en el sentido de las agujas del reloj y la mano izquierda en el sentido contrario. Alternativamente, las manos pueden realizar la misma tarea, con el mismo “timing”, pero en diferentes puntos del movimiento circular, lo que introduce una mayor complejidad (movimientos asimétricos ó “antifase”). En esta acción, los músculos se activan secuencialmente y no simultáneamente, haciendo más complejo este movimiento (Johnson, 1998).

No obstante, algunos resultados son contradictorios. Tres estudios (Stelmach y Worringham, 1988; Brown et al., 1993), no encontraron déficits en la coordinación bimanual de los EP en comparación con los sujetos control, cuando usaban la misma tarea para cada mano, realizándola de forma simultánea. Stelmach y Worringham (1988) observaron que todos los sujetos necesitaban más tiempo de preparación para los movimientos asimétricos, y que estos movimientos asimétricos eran realizados más lentamente que los simétricos. Cuando los objetivos estaban situados a diferentes distancias para cada mano (condición asimétrica), ambos grupos modificaban las acciones de cada mano de modo que se movían hacia los objetivos al mismo tiempo; esto es, los movimientos tendían a organizarse en una sola unidad, moviéndose simétricamente. De hecho, los movimientos “antifase” tienden a transformarse en movimientos “enfase”, especialmente a altas velocidades (Kelso, 1984; Byblow et al., 1994, 1995; Lee et al., 1996). Johnson et al. (1998) comprobó que la presencia de una señal sonora permitía a los pacientes con EP realizar tareas bimanuales simétricas de manera más precisa y estable que en ausencia de ellas, aunque esta estabilidad era significativamente menor a la mostrada por sujetos sanos. Sin embargo cuando debían realizar tareas bimanuales asimétricas la presencia de la señal sonora incrementa la tendencia en los pacientes con EP a realizar el movimiento de manera simétrica. La inconsistencia de los hallazgos en la enfermedad de Parkinson pueden estar condicionadas por la naturaleza específica de las tareas coordinativas a realizar (Johnson et al., 1998).

Johnson et al. (1998) explican el porqué de este fenómeno en base a las conexiones existentes entre los GB y la AMS y la participación de esta última en este tipo de movimientos. Diferentes estudios muestran que las lesiones en la AMS, tanto en monos como en humanos, tienden a distorsionar la realización de tareas bimanuales (Wiesendanger, 1993) haciendo por ejemplo que los movimientos bimanuales asimétricos se efectúen de manera simétrica (Brinkman, 1981; Chan y Ross, 1988). Otros estudios indican que pacientes con lesiones unilaterales en la AMS presentan deficiencias en la realización de movimientos alternativos de las dos manos (Freund y Hummelsheim, 1985; Dick et al., 1986). Estudios electrofisiológicos (Kristeva y Deecke, 1980) han encontrado una mayor activación de la AMS para las tareas bilaterales en comparación con las unilaterales, y que la activación de la AMS es mayor para las tareas bimanuales en las cuales el movimiento de cada mano es realizado de manera asimétrica que cuando se realiza de manera simétrica (Uhl et al., 1993).

2.3.2.3. *Movimientos secuenciales.*

Los pacientes de Parkinson comparados con los sujetos sanos muestran una evidente lentitud al realizar un movimiento sencillo. Esta lentitud se agrava en el momento de encadenar un movimiento con otro (movimiento secuencial), y en parte es debida al incremento de la duración de cada uno de los componentes del acto motor, especialmente el segundo, junto con un incremento de la pausa entre ambos (Benecke et al., 1987). Por tanto, la ejecución se vuelve más lenta cuando se realiza una actividad secuencial frente a movimientos simples, y se ha sugerido, mediante observaciones clínicas, que el grado de deterioro de estos movimientos más complejos depende en gran parte del número de actos motores incluidos en la secuencia (Marsden, 1989).

Los trabajos que estudian los movimientos rápidos y secuenciales muestran que los pacientes con la enfermedad de Parkinson son lentos en la ejecución del movimiento y lentos en enlazar un movimiento con el siguiente (Agostino et al., 1992; Berardelli et al., 1986). También se ha observado que el tiempo de movimiento se prolonga a medida que se completa la secuencia motora, fenómeno atribuido principalmente a la naturaleza secuencial de la tarea (Agostino et al., 1994).

Se ha estudiado las respuestas motoras de los pacientes con EP y sujetos sanos ante diferentes tipos de movimientos secuenciales. Algunas de las tareas estudiadas consistían en la realización repetitiva de movimientos secuenciales a la máxima velocidad que implicaban un mismo movimiento en sentidos opuestos, empleando para ello un patrón muscular similar de forma alternada (Agostino et al., 1994) como por ejemplo, trazar una línea en la misma dirección pero en sentidos opuestos. También se han estudiado otras tareas secuenciales no repetitivas, como por ejemplo dibujar un pentágono (Agostino et al., 1992), y que significan un cambio continuo de la dirección del movimiento junto con su correspondiente cambio en el patrón de activación muscular. En todos estos trabajos tenía lugar lo que se denominó "efecto secuencia" (Agostino et al., 1992, 1994; Georgiou et al., 1994), consistente en que a medida que se completa la secuencia motora el tiempo de movimiento para cada paso se vuelve más lento. Agostino et al. (1994), comparando tareas secuenciales repetitivas (trazar cada lado de un pentágono regular 5 veces no consecutivamente) y no repetitivas (trazaban el pentágono regular de manera consecutiva 5 veces) realizadas a la máxima velocidad, indicó que los pacientes con EP mostraban un empeoramiento a lo largo de la ejecución similar en ambas tareas, por lo que el enlentecimiento al final de las tareas secuenciales parecía verse influenciada por el carácter repetitivo del movimiento. Estudios en pacientes con EP o con lesiones en la AMS sugieren que la distorsión de las tareas secuenciales puede ser debida a una deficitaria activación de esta área (Dick et al., 1986). Posteriormente una serie de estudios utilizando el PET en la realización de tareas motoras secuenciales tanto repetitivas como no repetitivas (Playford et al., 1992; Jenkins et al., 1992) han confirmado esa hipótesis.

También se han comparado la realización de movimientos secuenciales en EP y sanos realizados a la máxima velocidad cuya secuencia era conocida previamente o por el contrario desconocida (Currá et al., 1997). Los pacientes con EP en ambas situaciones mostraron unas velocidades inferiores a los sujetos sanos. Ambos grupos eran más rápidos ejecutando la secuencia conocida que la desconocida, pero esta disminución en el porcentaje de tiempo total de movimiento era menor en los pacientes con EP, sugiriendo que éstos tiene más dificultad en la ejecución de movimientos secuenciales determinados internamente que no externamente. Estudios realizados con PET parecen indicar que la AMS se activa preferentemente durante movimientos de los brazos guiados internamente mientras que el cortex lateral premotor lo hace en los guiados visualmente (Mushiake et al., 1991).

2.4. VISIÓN SINTÉTICA DE LA TERAPIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

2.4.1. TERAPIA FARMACOLÓGICA.

El primer intento empírico de tratamiento farmacológico en pacientes con la enfermedad de Parkinson se realizó en 1860 por Ordenstein y Charcot en París mediante el uso de extractos de *Hyoscyamus niger*, *Atropa belladonna*, y *Datura stramonium* que contenían componentes anticolinérgicos (Watts y Koller, 1997). Los anticolinérgicos actúan bloqueando la acción del neurotransmisor acetilcolina en el cerebro y debido a su interacción con neuronas dopaminérgicas ejercen una acción beneficiosa sobre los síntomas del Parkinson aunque produce efectos secundarios como visión borrosa, estreñimiento, sequedad de la boca, retención urinaria además de depresión, pérdida de memoria y alucinaciones en personas de más edad (Jahanshahi y Marsden, 1998).

El descubrimiento de la deficiencia dopaminérgica en el estriado de pacientes con Parkinson en estudios postmortem por Ehringer y Hornykiewicz en Viena en 1960 y la observación de la reducida excreción de dopamina en la orina de enfermos de Parkinson realizada por Barbeau y colaboradores marcó lo que sería el comienzo de la nueva era en el tratamiento de la enfermedad (Watts y Koller, 1997). El uso directo de la dopamina como tratamiento en la enfermedad de Parkinson no es posible debido a que esta sustancia no atraviesa la barrera hematoencefálica. Por ello se utiliza la L-dopa que sí la atraviesa y una vez en el cerebro se convierte, gracias a la acción de la enzima dopa-decarboxilasa, en dopamina (Jahanshahi y Marsden, 1998).

En 1961, dos grupos en Viena y Montreal registraron resultados positivos utilizando la L-dopa como tratamiento en la EP. Posteriores estudios demostraron la gran eficacia de altas dosis orales de L-dopa, y de su coadministración con inhibidores periféricos de la dopa-decarboxilasa. Pero con el tratamiento a largo plazo con L-dopa esta mejora espectacular vino acompañada de unas fluctuaciones motoras, fenómeno "on-off" y un gran número de movimientos involuntarios desconocidos hasta el momento y que se denominaron discinesias (Yahr et al., 1969; Barbeau, 1971). La duración del proceso degenerativo y el tiempo bajo levodopaterapia son las dos variables que mejor predicen la incidencia de fluctuaciones y discinesias (Grandas et al., 1992).

La medicación dopaminérgica ha probado ser mucho más efectiva que la anticolinérgica, que produce sólo un 25% de la eficacia de la primera. Esta potenciación de la transmisión dopaminérgica se puede conseguir por diferentes sistemas (Jahanshahi y Marsden, 1998):

- **Incremento de la síntesis de dopamina en el cerebro** mediante la administración de levodopa en combinación con un inhibidor periférico de la descarboxilasa para impedir que la conversión de levodopa en dopamina se haga antes de atravesar la barrera hematoencefálica.
- **Estimulación de los receptores dopaminérgicos** mediante agonistas sintéticos de los receptores dopaminérgicos.

- **Inhibición de la destrucción de la dopamina**, actuando sobre las monoaminoxidasas y sobre la COMT (catecol-O-metiltransferasa).
- **Bloqueo de la recaptación de dopamina en las terminales sinápticas** mediante la utilización de algunos medicamentos tricíclicos.

En la tabla 7 se indica los diferentes medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y su acción específica.

Tabla 7. Tipos de medicamentos utilizados en la enfermedad de Parkinson (Modificado de Rowland, 2000).

ACCIÓN	MEDICAMENTO
Precursor de la dopamina	Levodopa ± carbidopa; de liberación standar y lenta
Agonistas dopaminérgicos	Bromocriptina, pergolida, prapexol, ropinirole, lisurida, apomorfina, cabergolina
Inhibidores de la catecol-O-metil-transferasa	Tolcapone y entacapone
Liberador de dopamina	Amantadine
Antagonista del glutamato	Amantadine
Inhibidor de la monoaminoxidasa tipo B	Selegilina
Anticolinérgicos	Trihexifenidil, benzotropina, etopropazine, biperiden, cicrimine, prociclidine
Antihistamínicos	Difenidramina, orfenadrina, fenindamina, chlorfenozamina
Antidepresivos	Amitriptilina, fluoxetina y otros inhibidores de la recaptación de serotonina
Relajantes musculares	Ciclobenzaprina, diazepam
Antidopaminérgicos periféricos	Domperidona
Activador intestinal	Cisaprida
Antisicóticos	Clozapina, quetiapina

Hasta hoy, la L-dopa permanece como el tratamiento farmacológico más eficaz si bien se han hecho avances importantes encaminados a aumentar el arsenal farmacológico disponible. Ello incluye la introducción de agonistas dopaminérgicos de actuación directa, inhibidores de la MAO-B y el uso experimental de inhibidores de la catecol-O-metil-transferasa. De hecho el nuevo concepto de "neuroprotección" surge para investigar aquellos fármacos que permitan retrasar o enlentecer la progresiva muerte de las células nigrales. Hasta el momento, ninguno de los agentes evaluados han probado tener ese efecto neuroprotector (Poewe y Granata, 1997).

2.4.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

La historia del desarrollo de las intervenciones quirúrgicas para el tratamiento de los desordenes del movimiento está repleta de diferentes intentos de lesionar blancos anatómicos con el objetivo de paliar los déficits observados. Las primeras aproximaciones no estaban basadas, generalmente, en principios científicos robustos sino que tenían un carácter empírico producto de lógicas simplistas que con frecuencia aparecían como una desesperada búsqueda de blancos efectivos (Vitek, 1997). Por aquel entonces los núcleos objetivo de estas intervenciones fueron principalmente el asa lenticular o fascículo lenticular, el globo pálido, el caudado o el putamen, los cuales eran extirpados o seccionados (Meyers, 1942). Las primeras intervenciones estereotáxicas en humanos se desarrollaron por la década de los 40, previamente a la aparición de la levodopa, y consistían en la localización de un electrodo en una zona del cerebro determinada, que provoca una pequeña lesión en la misma. Estas intervenciones estereotáxicas se realizaron en diferentes países y fueron llevadas a cabo por varios investigadores entre los que destaca Spiegel y Wycis, Narabayashi, Guyot, Reichert, Leksell, y Hassler entre otros (Koller, et al., 1999). Estos últimos, Hassler y Reichert (1954) localizaron una zona en el tálamo ventrolateral, denominada núcleo ventral intermedio, zona elegida preferentemente para la disminución del temblor.

En agosto de 1997 se aprobó en Estados Unidos el uso de la estimulación cerebral profunda que consiste en la implantación de unos electrodos en una zona predeterminada del cerebro conectados a un estimulador eléctrico programable colocado quirúrgicamente bajo la piel.

Ambas técnicas, la cirugía estereotáxica y la estimulación cerebral profunda son actualmente las más utilizadas en espera a que una nueva estrategia en vía experimental se presente como una alternativa más al tratamiento quirúrgico del Parkinson, los trasplantes celulares.

A continuación se resumen las diferentes alternativas en la aplicación de cirugía estereotáxica ó de estimulación cerebral:

a) Talamotomía.

La talamotomía se demostró desde un primer momento como de alta efectividad (en más del 90% de los pacientes) para el tratamiento del temblor y la rigidez (Jankovic et al., 1995), si bien esas mejoras eran medidas de manera cualitativa mediante escalas clínicas de la enfermedad de Parkinson, no suficientemente válidas (Koller et al., 1999).

La frecuencia de la mortalidad por talamotomía en pacientes con EP se estima alrededor de un 0.3%, aunque en la talamotomía bilateral son más frecuentes las complicaciones, cómo por ejemplo la disartria o las dificultades en el lenguaje, así como alteraciones mentales (Selby, 1987) por lo que no se recomendaba esta última, si bien los últimos avances han permitido disminuir estos problemas (Koller, et al 1999). A pesar de todo, la talamotomía solo se recomienda actualmente para un pequeño número de casos, los cuales deben de manifestar un temblor unilateral muy severo e intratable (Jahanshahi y Marsden, 1998).

b) Estimulación talámica.

La estimulación talámica, y concretamente del núcleo ventral intermedio, se muestra eficaz para la reducción del temblor (Pollack et al., 1997). Tiene las ventajas de que no es una intervención ablativa, y por lo tanto reversible, además de adaptable, pudiendo modificar los parámetros de la estimulación para incrementar la eficacia o disminuir las reacciones adversas, aunque tiene como desventajas el alto coste del aparato, fallos del mismo y riesgo de infecciones debido al recambio de la batería.

c) Talamotomía vs. Estimulación talámica.

Aunque no hay datos concluyentes, un estudio realizado en Dinamarca sugiere que ambos procesos son igualmente eficaces si bien la estimulación talámica esta asociada a un menor riesgo de reacciones adversas (Koller, 1999). No obstante en la comparación de estudios retrospectivos con el fin de constatar la eficacia de las diferentes técnicas (talamotomía vs. palidotomía, talamotomía vs. estimulación talámica etc...) se pone de manifiesto la existencia de muchas fuentes de error, ya que variables como la localización de la lesión, la edad, la etiología, el nivel cognitivo ó la respuesta a la medicación, pueden jugar un papel central en el resultado de estas intervenciones (Vitek, 1997).

d) Palidotomía.

La historia de esta técnica comienza en 1952 cuando Cooper ligó accidentalmente la arteria coroidea en un paciente de parkinson, comprobando una mejora en sus síntomas debido a una lesión isquémica en el globo pálido interno (GPi). Fue en 1960 cuando se confirmó que las lesiones en la región posteroventral del GPi producían mejoras en los pacientes con Parkinson (Svennilson et al., 1960). En posteriores estudios se documentó una mejora de la bradicinesia, rigidez, temblor, ambulación, habla y discinesias inducidas por la medicación en 38 pacientes con EP sometidos a una palidotomía posteroventral (Laitinen et al., 1992).

La palidotomía bilateral se recomienda en contadas ocasiones, ya que a pesar de una modesta mejora en los síntomas parkinsonianos y una reducción importante de las discinesias inducidas por la levodopa (Galvez-Jimenez et al., 1996) sus complicaciones son significativas incluyendo dificultades del habla, disfagia y dificultades cognitivas (Roberts y Heilbrun, 1997).

Se admite que los pacientes con diagnóstico de Parkinson idiopático que responden a la levodopa y presentan discinesias inducidas son buenos candidatos para la palidotomía (Koller et al., 1999)

e) Palidotomía vs. estimulación palidal.

Existen escasos estudios concluyentes sobre la comparación entre estas dos técnicas (Kumar et al., 1997; Merello et al., 1999), pero parece que la estimulación palidal tiene como ventajas un menor número de complicaciones a largo plazo, un menor riesgo en operaciones bilaterales y una mejor capacidad para responder a futuras terapias, no obstante sus desventajas incluyen un alto coste del aparataje, la necesidad de una segunda intervención realizada bajo anestesia general, mayor riesgo de infecciones y de fallos del sistema (Koller et al., 1999).

f) Subthalamotomía.

Se han realizado recientemente lesiones unilaterales del NST en 4 pacientes con EP caracterizados por severos bloqueos en la marcha y acinesia axial (Obeso et al., 1997). Uno de estos 4 casos tuvo complicaciones, mientras que en los tres restantes se produjo una mejora en sus síntomas cardinales que continuó incluso tras la reducción de la dosis dopaminérgica 3 meses después de la operación. No obstante, las lesiones en el núcleo subtalámico, aunque efectivas contra el parkinson en modelos animales, son peligrosas en humanos debido a la posibilidad de provocar hemibalismo o hemicorea (Rowland, 2000)

g) Estimulación subtalámica.

Utilizando esta técnica, se ha documentado la disminución de la bradicinesia, el temblor y la rigidez en 31 pacientes evaluados en dos estudios (Kumar et al., 1998; Limousin et al., 1998), lo cual permite predecir un razonable futuro a este tipo de intervención frente al potencial riesgo de la lesión subtalámica.

h) Los trasplantes neuronales.

Este procedimiento consiste en la implantación de neuronas dopaminérgicas (ó de células productoras de dopamina) en estructuras normalmente innervadas por el sistema dopaminérgico endógeno (Kolle et al., 1999). Para ello se han utilizado, a nivel experimental, diferentes tipos de células destacando entre todas ellas las células cromafines de la médula adrenal, las células mesencefálicas fetales humanas y las células mesencefálicas del cerdo, que han sido las más estudiadas y las únicas que se han implantado en pacientes con EP (Luquin, 1999).

Los primeros intentos de implantación se realizaron con células de la médula adrenal y en el putamen de pacientes de Parkinson sin conseguirse un beneficio clínico significativo (Backlund et al., 1985; Lindvall et al., 1987). Con posterioridad, Madrazo y colaboradores publicaron unos datos que mostraban una espectacular mejora de los síntomas en dos pacientes con EP después de trasplantes con tejido medular adrenal en la cabeza del núcleo caudado usando un procedimiento microquirúrgico abierto (Madrazo et al., 1987). Sin embargo estos hallazgos no pudieron ser reproducidos en posteriores estudios (Goetz et al., 1989; Olanow et al., 1990; Allen et al., 1989; Jankovic et al., 1989).

La utilización de células cromafines de la médula adrenal en los trasplantes en pacientes con EP prácticamente se ha abandonado debido a la alta morbilidad que conlleva, a pesar de las mejoras obtenidas en respuesta a este tipo de intervención, y se ha optado por la utilización de otras "células donantes" como las células mesencefálicas fetales, cuyas primeras intervenciones corrieron a cargo de Lindvall et al. (1989), que se muestran más eficaces que las adrenales en cuanto a la capacidad para mejorar los síntomas parkinsonianos, aunque debido a la controversia que dichos implantes suscita por la utilización de tejido fetal no pueden ser considerados como una alternativa al tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Luquin, 1999).

Otra fuente potencial de células dopaminérgicas son las células del cuerpo carotídeo, ya que implantaciones en roedores (Bing et al., 1988; Espejo et al., 1998) y monos (Luquin et al., 1999) reducen de manera significativa los déficits motores inducidos por MPTP. De todos modos, para que este tipo de implantes se consideren como vía alternativa habrá que comprobar, entre otras cosas, si la mayoría de los síntomas motores se mantienen a largo plazo (Luquin, 1999).

2.4.3. REHABILITACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

La rehabilitación de los pacientes con la enfermedad de Parkinson comprende varias formas de terapia, denominadas a veces terapias adjuntas por que son adicionales a los tratamientos farmacológicos o quirúrgicos (Jahanshahi y Marsden, 1998) y que pueden comprender, por ejemplo, todas aquellas formas de terapia física, terapia psicosocial, terapia del habla y otras (Pohl et al, 1999).

La discapacidad de los enfermos de parkinson, definiendo discapacidad como un déficit funcional, puede ser positivamente influenciada por la terapia física (Schenkman et al., 1997) proporcionando una mejora de las actividades sociales (Gauthier et al., 1987). Es por ello que existe un acuerdo para considerar la terapia física como una ayuda adjunta a la terapia farmacológica (Rogers, 1991; Schenkman, 1992; Manyam, 1994). La terapia física abarcaría objetivos como la mejora de los movimientos voluntarios, del equilibrio y la postura, así como de la calidad de vida y la autonomía o el incremento de las actividades sociales entre otros (Pohl et al., 1999).

Los tratamientos específicos empleados en las terapias físicas con pacientes con EP utilizan diferentes tipos de ejercicios (Schenkman, 1992) como ejercicios de relajación dirigidos al excesivo tono muscular (Feldenkrais, 1992); ejercicios de respiración (Rogers, 1996; Sabate et al., 1996) para disminuir la disfunción respiratoria e incrementar la actividad de la vida diaria (Schenkman, 1992); ejercicios de flexibilidad para aumentar el rango de movimiento articular (Palmer et al., 1986; Schenkman et al., 1992; Feldenkrais, 1992) y ejercicios consistentes en movimientos activos para la mejora en la realización de movimientos secuenciales, rítmicos, de la marcha y del control postural (Rogers, 1991; Yekutieli, 1993; Glendinning y Enoka, 1994).

Dentro de las estrategias para facilitar los déficits motores característicos de la enfermedad de Parkinson así como establecer pautas lógicas en la intervención terapéutica, se ha recurrido a la utilización de los sistemas sensoriales como apoyo. Existen observaciones clínicas confirmando que la provisión de señales externas mejora la actividad de los pacientes con EP (Stern, 1986; Glickstein y Stein, 1991). Generalmente las señales utilizadas han sido de naturaleza visual (tiras de colores dispuestas perpendiculares a la dirección de la marcha y con una separación correspondiente a una zancada de un sujeto control), aunque también se han utilizado señales de tipo propioceptivo y auditivo (Martin, 1967; Georgiou et al, 1993). De este modo, la utilización de señales visuales para facilitar la locomoción en pacientes con EP fue descrita hace ya tres décadas por Martin en 1967. Posteriormente, numerosos estudios como el de Forssberg et al. (1984), pusieron de manifiesto los beneficios que la orientación visual podía suponer sobre la marcha en los enfermos de Parkinson. Caird (1991) se refirió también al uso del sistema auditivo como una alternativa no farmacológica en la rehabilitación motora de enfermos de Parkinson.

A continuación exponemos sintéticamente una serie de estudios realizados en los últimos 10 años con la finalidad de comprobar el efecto que la distinta información sensorial tiene sobre la realización de movimientos que se encuentran deteriorados en los enfermos de Parkinson. Se muestran también aquellos otros estudios que intentan comprobar la efectividad de determinadas terapias físicas caracterizadas por la realización de ejercicios con señales sensoriales sobre pacientes con EP.

A. Efectos de la información sensorial sobre el movimiento en pacientes con la enfermedad de Parkinson.

Agruparemos estos estudios en dos bloques, un primer bloque donde se incluyan aquellos que evaluaron el efecto de información sensorial sobre la realización de movimientos con el miembro superior, y un segundo bloque referente el efecto de esta información sensorial sobre la marcha o la postura.

Información sensorial y movimientos del miembro superior

Pastor et al. (1992b) evaluaron la realización repetida a diferentes frecuencias de movimiento de flexión-extensión de la muñeca en pacientes con EP en presencia y ausencia de señal sonora, no encontrando diferencias significativas ni en la frecuencia ni en la estabilidad temporal entre realizar el movimiento en presencia de una señal sonora externa a continuar el mismo en ausencia de la misma.

En el estudio de Freeman et al (1993) se comprobó que la estabilidad temporal de ciertos movimientos repetitivos (golpeo con el dedo índice) estaba deteriorado en los pacientes con EP, presentando una mayor variabilidad en su ejecución en comparación con sujetos sanos, pero esta variabilidad disminuía de manera significativa al intentar el EP sincronizar su ejecución con un ritmo externo.

Los experimentos de Georgiou et al. (1994) demostraron que una reducción de las señales visuales externas en la ejecución de movimientos secuenciales (presionar una serie de botones dispuestos en una tabla) en pacientes con EP, provocaba una mayor dificultad en su ejecución así como un enlentecimiento tanto en el tiempo de movimiento como en la iniciación de cada submovimiento que conformaban la secuencia.

Kritikos et al. (1995) evaluaron la presencia de señales auditivas y visuales en la realización de una tarea secuencial por parte de pacientes con EP. La tarea consistió en presionar una serie de botones dispuestos sobre una tabla de manera secuencial, en presencia y ausencia de las señales externas. Las conclusiones a las que llegaron los autores es que las señales externas y sobre todo la señal sonora mejoraban el movimiento secuencial facilitando el paso de un movimiento a otro de la secuencia.

Los trabajos de Konzack et al. (1997) se centraron en la influencia de la señales auditivas en la ejecución sincronizada de movimientos repetitivos del labio y el dedo, concluyendo que si bien las señales controladoras externas podían ayudar a la iniciación del movimiento no mejoraban su coordinación espacial o temporal al generar movimientos repetitivos.

Verschueren et al. (1997) encontró que cuando una señal externa visual es proporcionada a enfermos de Parkinson, estando realizando continuos movimientos bimanuales de flexión-extensión con una fase de 90° de diferencia entre brazos, eran capaces de ejecutar el movimiento tan bien como los sujetos control, pero cuando las señales eran retiradas se producía un empeoramiento en su ejecución.

En el estudio de Johnson et al. (1998) se comprobó que la presencia de una señal sonora permitía a los pacientes con EP realizar tareas bimanuales simétricas de manera más precisa y estable que en ausencia de ellas. Sin embargo cuando debían realizar tareas bimanuales asimétricas la presencia de la señal sonora incrementa la tendencia a realizar el movimiento de manera simétrica.

Praamstra et al. (1998) indicaron que los estímulos visuales ejercían una evidente y más fuerte relación con la iniciación del movimiento en EP que en sujetos sanos, para ello el autor registró potenciales evocados corticales cuando los enfermos realizaban movimientos iniciados por la presencia de un estímulo.

Por su parte, Majsak et al. (1998) concluyeron que los EP mostraban una marcada bradiscinesia cuando intentaban alcanzar y agarrar a su máxima velocidad una pequeña bola situada inmóvil en el centro de un rampa inclinada pero no así cuando la bola rodaba rápidamente de izquierda a derecha. En este último caso, el movimiento de la bola suponía el estímulo visual y los pacientes con EP mostraban una habilidad para aumentar su propia velocidad máxima, sin perjuicio de la precisión, comparable a la de los sujetos sanos.

Información sensorial y la marcha

Richards et al. (1992) compararon los efectos de señales visuales y auditivas sobre las pautas de la marcha en pacientes con EP con y sin levodopa. En este estudio los pacientes caminaban más rápido con ambas señales. Sin embargo, las señales auditivas conducían a incrementos en la longitud de zancada y en la cadencia, en contraste con las señales visuales (marcas en el suelo) que provocaban una mayor longitud de la zancada aunque una cadencia más lenta.

Los experimentos de Morris et al. (1994a) estudiaron el efecto de la presentación, tanto de señales visuales como sonoras, sobre la marcha del enfermo de Parkinson y concluyeron que las señales visuales permitían al paciente manifestar un patrón de marcha normal, velocidad, cadencia y amplitud pero que sin embargo la utilización de señales sonoras provocaba un correcto ajuste de la cadencia pero en detrimento de la amplitud, la cual se veía disminuida.

Por su parte, McIntosh et al. (1997) comprobaron el efecto de una estimulación auditiva rítmica (RAS) sobre la velocidad de la marcha, cadencia, longitud de la zancada y la simetría en 31 pacientes con la enfermedad de Parkinson idopática, en diferentes condiciones: a) a su propia velocidad (línea base); b) con la frecuencia del compás de la RAS emparejada con la cadencia de la línea base; c) con la RAS un 10% más rápida que la cadencia de la línea base; d) sin ritmo para comprobar el mantenimiento desde la RAS. Los resultados indicaron que la RAS más rápida generaba una mejora significativa en la velocidad media de la marcha, cadencia y longitud de la zancada.

Enzensberger et al. (1997) evaluaron el efecto de varios estímulos rítmicos externos, incluyendo la estimulación de un metrónomo que proporcionaba una señal rítmica de 1.5 Hz, una estimulación táctil consistente en un golpeo rítmico sobre el hombro del paciente y una estimulación musical. Los resultados obtenidos indicaron que la estimulación del metrónomo reducía significativamente el número de pasos necesarios para recorrer varias veces una distancia de 10 metros así como el número de episodios de bloqueo. La estimulación musical resultó menos efectiva y la estimulación táctil produjo resultados negativos.

En el trabajo de Burleigh-Jacobs et al. (1997) se estudió como los ajustes posturales de anticipación contribuyen a la defectuosa iniciación de la marcha parkinsoniana a la vez que evaluaba la contribución de la administración de L-dopa y la presencia de estímulos externos (táctiles) a esos ajustes posturales. Una disminución de la producción de fuerza, una velocidad de movimiento menor y una lenta ejecución de los ajustes posturales anticipatorios eran característicos de los pacientes con EP cuando iniciaban el paso de manera auto-iniciada y se encontraban en "off". Cuando esta marcha se iniciaba estando el paciente en "on" o en respuesta a estímulos táctiles, se producía una mejora en forma de un incremento en la producción de fuerza.

Por su parte, Lewis et al. (2000) evaluaron la marcha de un grupo de pacientes con EP cuando estos la realizaban sobre dos tipos de señales visuales, un tipo consistía en tiras dispuestas en el suelo perpendiculares a la dirección de la marcha y a una distancia correspondiente a la de un sujeto sano emparejado, y el otro tipo de señales eran dos líneas luminosas proyectadas por un aparato que transportaba el propio paciente a idéntica distancia que las situadas en el suelo. Ambas señales mejoraron la velocidad y longitud de la marcha.

B. Terapias físicas con apoyo multisensorial.

A continuación se presentan una serie de terapias físicas caracterizadas por la utilización de información sensorial y sujetas a comprobaciones experimentales.

McIntosh et al. (1994) partiendo de la comprobación de la mejora motora en presencia de señales auditivas establecieron lo que ellos denominaron RAS. La RAS consiste en una música instrumental de diferentes estilos cuyo ritmo se expresa en compases por minuto integrándose un simulador de tono a través del cual se incrementa la señal (beat) que marca el ritmo, para facilitar la percepción del mismo. La música se elabora digitalmente sobre un sintetizador permitiendo de ese modo variar el ritmo de la música sin perder el control del tono. De este modo el paciente se ve condicionado durante la marcha a la frecuencia establecida mediante el sintetizador. En estudios posteriores (Thaut, M. et al, 1996) sometieron a pacientes con EP a un entrenamiento de la marcha de tres semanas de duración mediante la utilización de la RAS evaluándose antes y después de este entrenamiento los parámetros típicos de la marcha (velocidad, longitud de paso, cadencia) y el patrón de activación muscular mediante electromiografía. Dicha evaluación se realizaba en ausencia del RAS. Se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes que utilizaron la RAS y el grupo de pacientes que no utilizó la RAS durante el entrenamiento. Los primeros consiguieron mejoras mayores y significativas con respecto al segundo grupo. En el grupo RAS la activación registrada mediante el EMG cambió significativamente para el tibial anterior y vasto lateral.

Pacchetti et al. (1998), evaluaron un programa de musicoterapia sobre un grupo de 16 pacientes con EP. El programa tenía dos líneas de intervención, una activa y otra pasiva, y utilizaba entre otros, ejercicios de relajación y de percepción de la música, movimientos libres con cadencias rítmicas, ejercicios rítmicos utilizando el cuerpo como un instrumento o utilizando diferentes instrumentos, ejercicios de improvisación... El programa constaba de 13 sesiones realizadas en 2 semanales con una duración de 2 h cada sesión. Antes y después de las sesiones los pacientes fueron evaluados por un neurólogo, utilizando la UPRDS, la HM (medida de la felicidad) y la PDQL (cuestionario de la calidad

de vida en la enfermedad de Parkinson). Después de la finalización del programa se observó una mejora significativa en las funciones motoras, sobretodo de la hipocinesia, y en las funciones emocionales y de la vida cotidiana con una mejora de la calidad de vida.

Posteriormente Marchese et al. (2000) comparó dos protocolos de terapia física en pacientes con EP. 20 pacientes con EP fueron aleatoriamente distribuidos en los dos programas de terapia física. Los programas incluían ejercicios para la estimulación del control postural, movilización activa o asistida de los miembros, ejercicios para las articulaciones y movimientos pendulares en diferentes posiciones (supino, cuadrupedia, bipedestación). Los dos protocolos eran idénticos y se diferenciaban únicamente en la utilización de señales sensoriales (auditivas, visuales y táctiles) en uno de los programas. Los programas duraron 6 semanas a razón de 3 sesiones semanales con una duración de 1 hora cada sesión. Los pacientes fueron evaluados antes y después de los programas y 6 semanas más tarde de la finalización de los mismos por un neurólogo mediante la UPRDS. Los resultados del estudio indicaron que ambos grupos mejoraron significativamente sus puntuaciones en la UPRDS (en la sección de evaluación motora y en la de actividades de la vida diaria). Sin embargo, en la última evaluación, las mejoras conseguidas por el grupo que no utilizó las señales sensoriales en su programa se desvanecieron, hecho que no aconteció en el grupo que utilizó las señales, los cuales seguían manteniendo una puntuación en la UPRDS significativamente menor con respecto a la primera evaluación (antes del programa).

Algunas teorías sugieren que los movimientos conducidos bajo estímulos externos pueden emplear diferentes rutinas corticales que aquellos movimientos realizados bajo operaciones internas (Goldberg, 1985; Passingham et al., 1989). De este modo estudios realizados con la PET parecen indicar que la AMS se activa preferentemente durante movimientos de los brazos internamente guiados mientras que la corteza premotora lateral lo hace en movimientos de los brazos guiados visualmente (Mushiake, 1991). Ante estímulos auditivos ambas áreas descargan fuertemente, aunque la respuesta de la AMS es mayor cuando se realiza de una manera interna (Deiber et al., 1991).

Los trabajos de Glickstein et al. (1980, 1985) han llamado la atención sobre las proyecciones de las áreas visuales de la corteza del mono al núcleo pontino, y a la corteza cerebelosa y de aquí a la corteza cerebral y en ocasiones a las áreas motoras corticales, y han propuesto (Glickstein y Stein 1991) que la vía motora visual a través del cerebelo podría explicar porque los pacientes con EP mejoran su movimiento en presencia de señales visuales ya que de este modo se podrían "saltar" los ganglios de la base. Para Marsden y Obeso (1994) esta suposición implicaría que los pacientes con EP están utilizando esta alternativa de la vía cerebelosa para todo movimiento y prescindiendo de los sistemas de los ganglios basales por lo cual una lesión en los núcleos talámicos que reciben las proyecciones de los GB podría tener poco o ningún efecto sobre la realización motora, sin embargo y siguiendo a los mismos autores, el resultado de la cirugía estereotáxica contradice enormemente esta suposición.



CAPÍTULO III

PRIMER ESTUDIO

**"EVALUACIÓN MOTORA DE LOS EFECTOS
DE UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN
BASADO EN LA IMPOSICIÓN DE RITMOS
SONOROS EN PACIENTES CON LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON"**



PRIMERA PARTE

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA



1.1. PACIENTES CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

1.1.1. PROCEDENCIA.

Todos los pacientes de Parkinson participantes en el estudio (8 hombres y 7 mujeres; edad media 65.86 dt 5.22) pertenecen a la Asociación Parkinson Galicia, residen mayoritariamente en la provincia de A Coruña y fueron diagnosticados de Parkinson idiopático. Previamente al proceso de selección se realizaron diferentes reuniones y entrevistas personales en la mencionada asociación. En ellas se informó de aquellos aspectos más directamente relacionados con la participación y compromisos que los pacientes debían de asumir si deseaban participar en el estudio y se omitía cualquier información sobre las hipótesis u objetivos del mismo. El no realizar cambios (dentro de lo posible) en la medicación durante el tiempo que dura el estudio, cumplir las evaluaciones neurológicas y psicológicas así como las pruebas de evaluación motora y asistir a las 20 sesiones de las que consta el programa de intervención fueron los aspectos en los que más se incidió.

1.1.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Los pacientes, previamente a ser admitidos en el estudio, debían ser evaluados por un doctor en psicología y un doctor en neurología especialistas en la enfermedad. La evaluación psicológica consistiría en aplicar el STMS (*Short Test of Mental Status*, Kokmen et al., 1987) mientras que la neurológica se basaría en la aplicación de la escala UPRDS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, Fahn y Elton, 1987), que engloba la escala de HOEHN y YAHR (1967) modificada, y la escala de actividades SCHWAB y ENGLAND (England y Schwab, 1954), a la vez que se registraría otras posibles afectaciones que el paciente pudiese padecer. Dichos informes eran entregados a los responsables del estudio para proceder a la selección de los mismos.

El STMS es un test cognitivo que intenta detectar demencia, desordenes de la memoria a corto plazo y déficits en la resolución de problemas. La puntuación total obtenida es 38 y una puntuación inferior a 20 indica la presencia de demencia.

La escala UPRDS, creada en la década de los 80, ha sufrido numerosas revisiones. Consta de 43 items cada uno con una escala de 0 a 4 en función de la severidad de los déficits. Se ha utilizando para este estudio la que incluye 6 secciones, la 1ª dedicada el estado mental, conducta y ánimo; la 2ª es una medida de las actividades realizadas en la vida diaria tanto en fase "on" como en "off"; la 3ª es la correspondiente a la exploración motora; la 4ª aborda las complicaciones del tratamiento, tanto discinesias como fluctuaciones motoras y la 5ª y 6ª son respectivamente la escala de HOEHN y YAHR modificada y la escala de actividades SCHWAB y ENGLAND.

La escala de HOEHN y YAHR que designa cinco estadios de la enfermedad en función de la gravedad se incluye en la versión utilizada una fase 1.5 que involucra participación unilateral y axial y una fase 2.5 correspondiente a una ligera inestabilidad postural.

La escala de actividades SCHWAB y ENGLAND es la más utilizada para la medición de la dificultad de la realización de tareas de la vida cotidiana y consta de un sistema de 10 porcentajes de tal modo que un 100% indica un valor completamente normal y un 0% una total incapacidad.

En base a la literatura consultada se optó por establecer los siguientes criterios de selección que a continuación detallamos, de tal modo que quedarían excluidos aquellos pacientes que presentaran alguna de las siguientes características:

- Una puntuación en el MMSE inferior a 20.
- Máximo de 3 en la HOEHN y YAHR.
- Padecer alguna enfermedad neurológica además del Parkinson.
- Padecer algún déficit musculoesquelético, cardiovascular o visual añadido.
- Incapacidad de andar con autonomía propia.

Una vez efectuada la selección, los pacientes que aceptaron participar dieron su conformidad escrita. El estudio fue aprobado por el comité ético de la Universidad de A Coruña.

1.1.3. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN PSICOLÓGICA Y NEUROLÓGICA.

En la tabla 8 se muestra los resultados de las evaluaciones correspondientes a los pacientes que tras el proceso de selección participaron en el estudio.

Tabla 8. Características de los pacientes con EP. Se incluye los años desde el diagnóstico, medicación vinculada a la enfermedad, y las puntuaciones en cada una de las escalas de valoración de la enfermedad utilizadas en el estudio.

PACIENTE	SEXO	EDAD	AÑOS DIAGNÓSTICO	MEDICACIÓN	STMS	HOEHN Y YAHR	SCHWAB Y ENGLAND	UPRDS
A.A.M.	M	56	5	Mirapixin, Sinemet Retard	25	2	90%	24
JA.V.B	M	50	5	Madopar, Plurimen, Rekip	35	2	90%	35
M.G.V.	H	64	6	Sinemet, Pharken	23	1	90%	26
C.B.R.	H	63	4	Sinemet	28	2.5	50%	41
F.M.C.	H	62	6	Sumial, Akineton, Lesatin	25	1	90%	23
B.A.V.	M	68	8	Plurimen, Sinemet Retard, Requip	31	2	90%	33
M.F.R.	M	64	6	Sinemet, Akineton, Disgren, Norvas	32	2.5	80%	38
D.R.M.	H	65	8	Sinemet, Tryptizon	33	2.5	80%	45
J.E.L.	M	65	5	Plurimen, Sinemet Retard, Pharken	30	2	90%	28
J.C.I.	H	70	15	Madopar, Pharken, Plurimen, Motilium	21	1.5	50%	41
C.S.S.	M	69	6	Sinemet, Pharken, Tryptizon, Magnurol, Norvas	30	1	90%	13
G.P.V.	H	69	19	Sinemet Plus	28	2.5	50%	57
J.P.D.	M	66	3	Plurimen, Sinemet Retard, Akineton Retard, Nerdipina Retard, Orap	25	2	90%	11
F.F.M.	M	79	4	Sinemet Plus, Orfidal	30	2	70%	37
T.R.L.	H	78	9	Pharken, Sinemet Retard, Motilium, Lantanon	28	2	80%	55
MEDIA		65.86	7.26		28	2	85%	33.8

Para una descripción más detallada de los pacientes se indica en la tabla 9 las puntuaciones obtenidas en las manifestaciones motoras de la enfermedad incluidas en la UPRDS.

Tabla 9. Valoración en los ítems motores pertenecientes a la UPRDS de más interés para el estudio. "I" izquierda, "D" derecha.

CÓDIGO PACIENTE	TEMBLOR EN REPOSO		TEMBLOR DE ACCIÓN	RIGIDEZ		BRADICINESIA E HIPOCINESIA	DISCINESIAS	POSTURA	MARCHA
	MANOS	PIES		EXTR. SUPER.	EXTR. INFER.				
A.A.M.	I1	--	--	I2 D1	I2	2	--	1	1
JA.V.B	D1	--	1	I1 D2	I1 D2	1	--	2	--
M.G.V.	D1	--	--	D1	D1	1	--	1	1
C.B.R.	--	--	--	I2 D1	I2 D1	3	--	2	2
F.M.C.	I1	I1	I1	I1	I1	1	--	1	1
B.A.V.	I2	I1	--	I1	I1	2	--	1	1
M.F.R.	1	1	--	1	1	2	--	1	1
D.R.M.	I1 D3	--	D3	I1 D3	I1 D3	3	--	2	1
J.E.L.	I1	--	1	I2 D1	I2 D1	1	--	2	1
J.C.I.	I1	I1	--	I1	I1	2	--	2	1
C.S.S.	D1	--	--	D1	--	1	--	1	1
G.P.V.	I1 D2	I1 D2	1	1	1	2	1	3	2
J.P.D.	1	--	1	I1	--	--	--	--	--
F.F.M.	I½ D1	--	--	I1 D2	I1 D2	2	--	2	1
T.R.L.	D1	D1	1	I1 D2	I1 D2	2	1	1	1

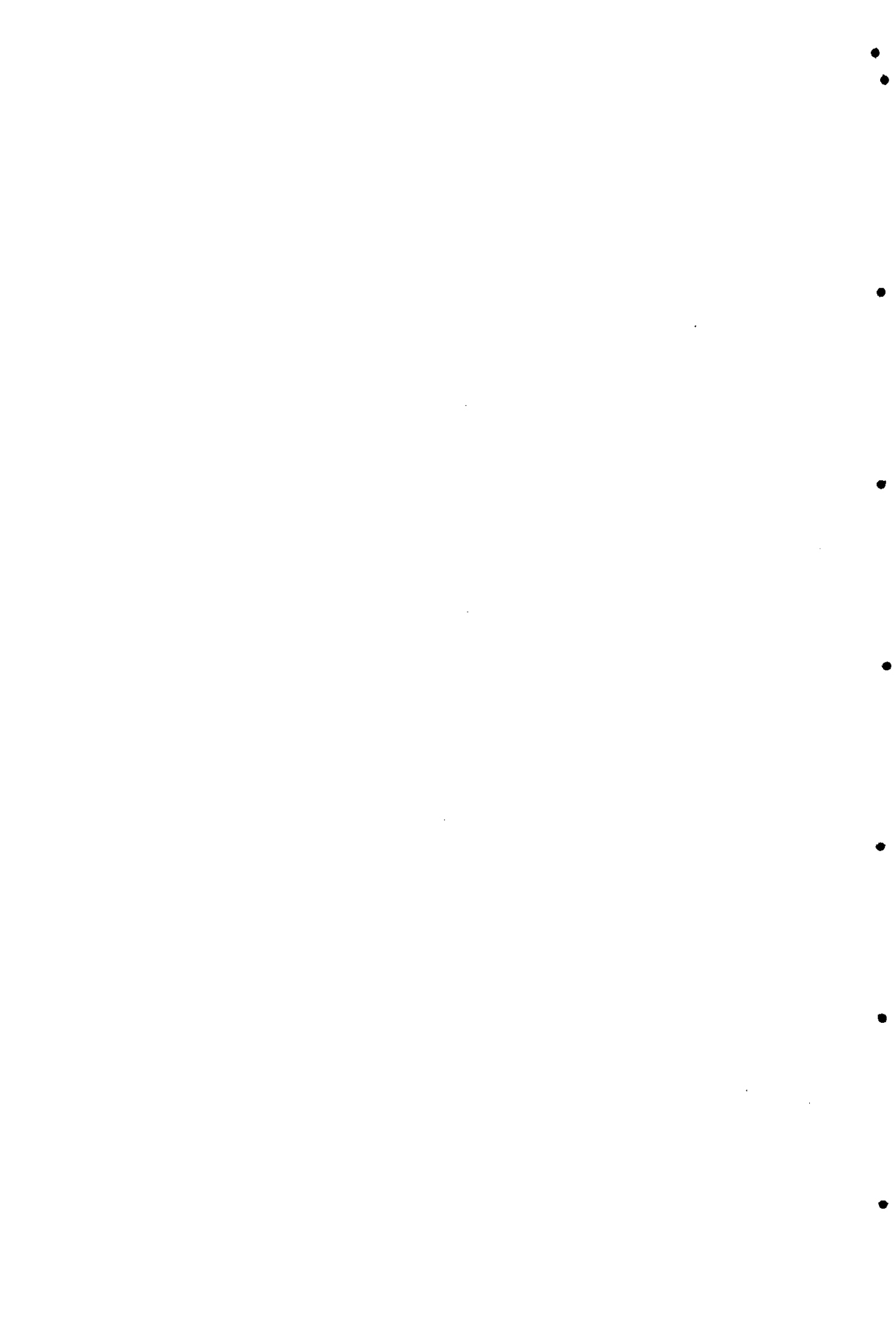
1.2. SUJETOS CONTROL.

1.2.1. PROCEDENCIA.

El grupo control consistió en quince sujetos (11 hombre y cuatro mujeres) residentes en la provincia de A Coruña con una edad media de 63.14 años (dt 4.28). El contacto con los sujetos sanos se estableció mediante entrevistas personales y reuniones informativas en la asociación. La mayoría de estos sujetos tenían algún tipo de vinculación afectiva con pacientes de Parkinson si bien algunos de ellos eran completamente ajenos a la Asociación Parkinson Galicia. Este grupo control serviría de marco de referencia para la comparación con nuestro grupo de pacientes con EP.

1.2.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Todos ellos eran sujetos sanos que no presentaban ningún deterioro neurológico, musculoesquelético o cardiovascular.



SEGUNDA PARTE

MATERIAL E INSTALACIONES



Para la evaluación motora de los pacientes se utilizó el sistema DAS-DAM (González, 2000), en cuyo desarrollo se colaboró estrechamente para cubrir las necesidades requeridas en el presente estudio. El resultado fue un sistema con múltiples aplicaciones permitiendo tanto la evaluación motora del miembro superior como de la marcha. A continuación se expone primeramente las características estándar del sistema para a continuación comentar las adaptaciones que del mismo se hicieron para las diferentes evaluaciones motoras llevadas a cabo junto con el resto del material requerida en cada evaluación. También se hace mención a las instalaciones en las que se realizaron estas evaluaciones.

2.1. SISTEMA DAS-DAM.

Los componentes del hardware, software y la precisión son los aspectos más destacables del sistema y que se exponen a continuación:

HARDWARE

El sistema DAS-DAM está compuesto por 4 módulos, tres de hardware y uno correspondiente al software, desarrollados para poder medir intervalos de tiempo entre distintos eventos a lo largo de una prueba definida por un usuario.

El *módulo hardware principal*, es una unidad física que se conecta el PC a través de un puerto serie RS-232C (figura 3). Por este canal serán recibidos tanto los datos, vía radio, provenientes de los sensores remotos ubicados en los individuos a estudiar, como los recibidos de las entradas ubicadas en la parte trasera del propio modulo.

El módulo principal consta de una batería de 12 V que nos proporcionará independencia eléctrica en las pruebas. Para el tratamiento de los pulsos generados por el sujeto al marchar, correr o saltar se han utilizado dos microprocesadores PIC16C73 y PIC16C74, uno funcionando como buffer de datos (tanto del módulo remoto como del físico) y otro que nos proporciona 4 entradas y 8 salidas digitales (figura 4).

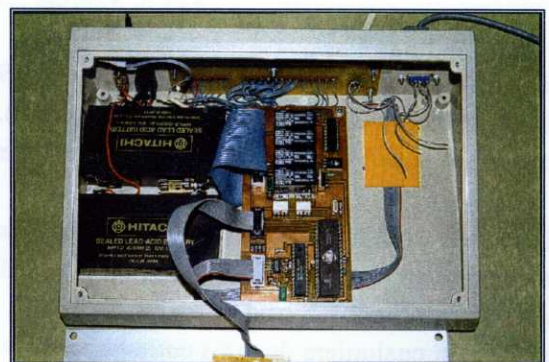
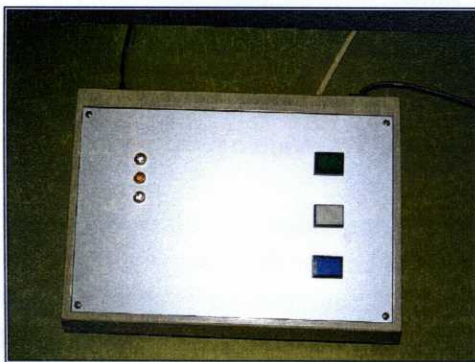


Fig. 3 y 4. Módulo de hardware principal (Visión externa e interna de la unidad).

Las entradas digitales, con características TTL, son filtradas con un optoacoplador para protegerlas del ruido eléctrico. El microprocesador revisa estas entradas cada milisegundo y en caso de detectar un cambio de valor en ese último intervalo, envía la información del puerto de entrada, el número de paquete de datos, el tiempo transcurrido desde el inicio de la prueba y un valor CRC para comprobar la perfecta recepción de los datos. Estos valores son enviados al buffer y posteriormente reenviados al PC. Es necesario este buffer para almacenar datos temporalmente en prevención de que se pudieran recibir entradas de forma más rápida de la que podemos procesar. Este módulo cuenta también con 8 salidas que pueden ser configuradas por el usuario y que se activarán de acuerdo a una determinada característica. Hay 4 salidas a relé y 4 a transistor.

Existen 3 pulsadores en el panel frontal del módulo para proporcionar las señales de inicio, fin y marcas de prueba. A su vez, tres LED (diodo emisor de luz) proporcionan información sobre la alimentación, la comunicación RS-232 y la conexión radio con el módulo remoto.

El *módulo receptor de radio* (figura 5) está directamente conectado al módulo principal a través de un cable que nos permite separarlo para que no existan interferencias con nuestro ordenador.

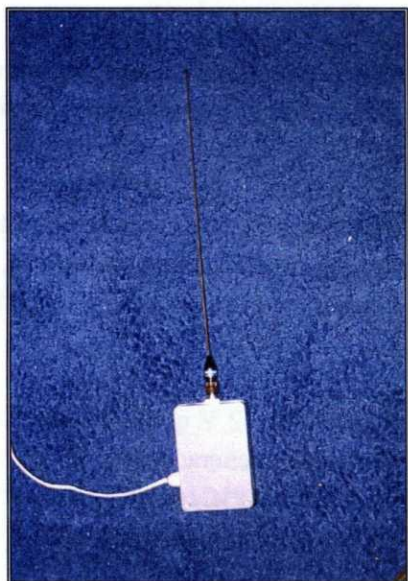


Fig. 5. Módulo receptor de radio.

Este módulo receptor está calibrado a 433.92 Mhz (canal homologado y libre de licencia, especialmente diseñado para telemetría y control). En él se dispone de una antena que mejora la recepción de la señal. La señal recibida es directamente redireccionada al módulo principal.

El *módulo remoto* (figuras 6 y 7) es el elemento que lleva el individuo a analizar. Este módulo consta de una batería de 9 V, un microprocesador PIC16F873 y un emisor de radio a 433.92 Mhz. El microprocesador proporciona 4 entradas digitales y está programado para analizar estas entradas cada milisegundo; si cualquiera de estas entradas varía, se envía un paquete de datos al módulo receptor que lo transmitirá a su vez al buffer del módulo principal. La información que proporciona el módulo remoto es el número de paquete, estado del puerto, estado del paquete anterior, tiempo desde inicio de prueba, CRC para verificación de datos.

Las entradas digitales pueden conectarse a cualquier sensor que funcione como un pulsador y que abra y cierre el circuito a masa. El módulo consta actualmente de 4 entradas pero puede ser ampliado en más unidades en caso de necesidad. Los datos son transmitidos usando el protocolo RS-232C a una velocidad de 2400 bits/segundo. La velocidad de transmisión puede ser elevada hasta 4800 bits/segundo con este módulo.

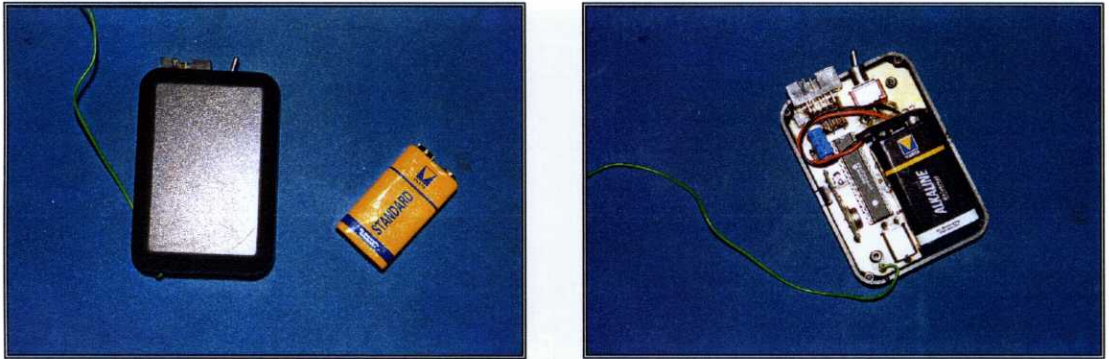


Fig. 6 y 7. Módulo remoto (Visión externa e interna de la unidad).

SOFTWARE

El programa informático DAS-DAM 2000 está realizado en el lenguaje de programación Visual Basic, versión 6 en entorno Windows y funciona bajo la versión realizada para 1998/2000.

Consiste en un interface gráfico que accede a una base de datos ACCESS 2000 en la cual se definen los datos de los individuos, pruebas a realizar, sensores que se van a utilizar, mediciones, etc (figura 8).

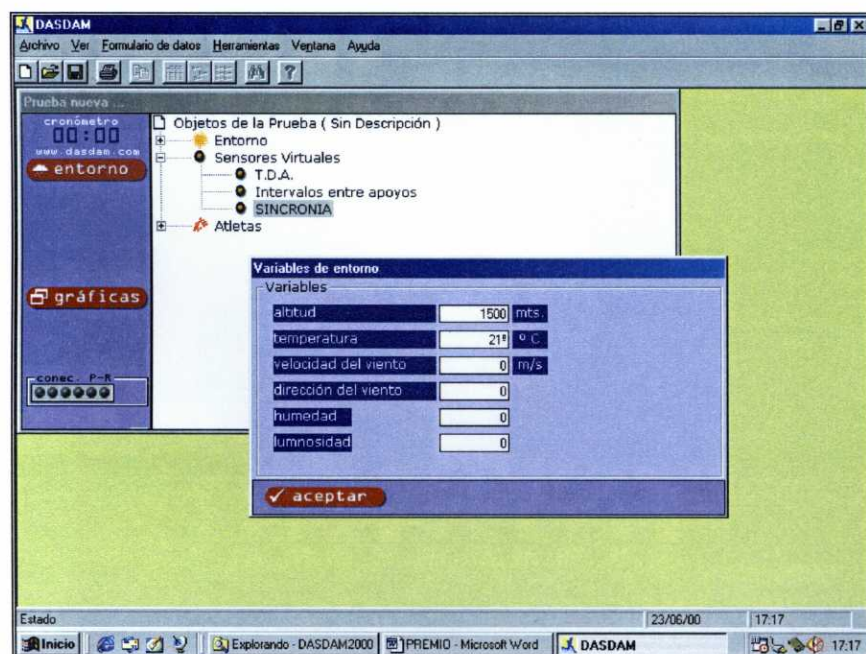


Fig. 8. Interface gráfico del programa informático DAS-DAS 2000.

El usuario puede definir el tipo de prueba –marcha, carrera, salto o test de pulsos– y el protocolo que desea realizar, dependiente de parámetros tales como: sensor de inicio y sensor de finalización por medio de fotocélulas, utilización de metrónomo que marque un ritmo predeterminado en un test de marcha, duración de la prueba, sonidos para marcar inicio y fin de prueba, filtro de ruidos eléctricos, distancia de prueba y anular determinados eventos (figura 9).

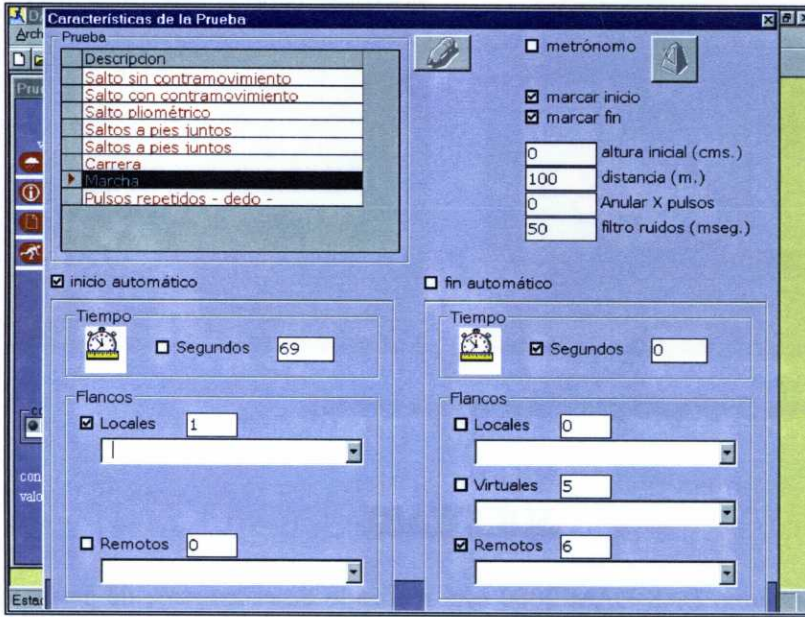


Fig. 9. Menú de opciones para la definición de las características de la prueba.

Una vez iniciada la prueba es posible visualizar estadísticas en tiempo real, así como gráficas de los tiempos de activación y desactivación de todos los sensores que han sido configurados al inicio de la prueba (figura 10).

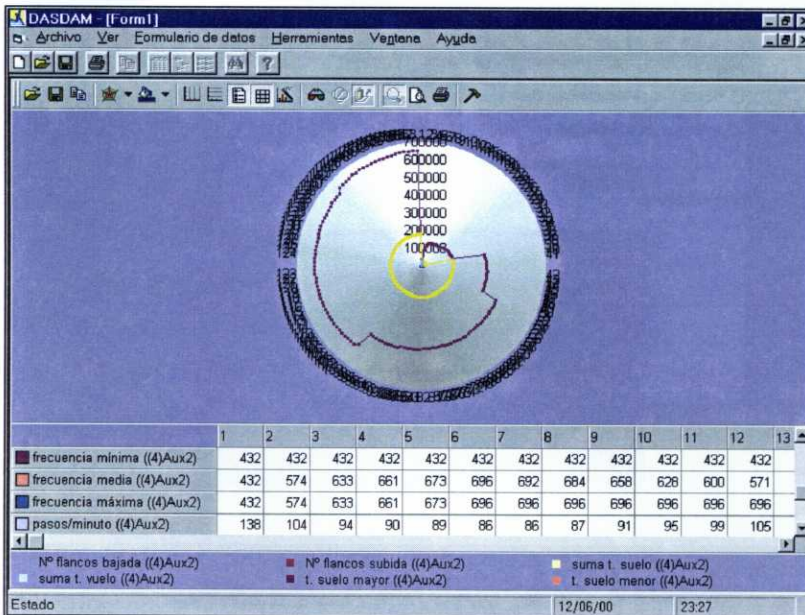


Fig. 10. Gráficas y estadísticas en tiempo real.

En tiempo real es posible observar la evolución del sujeto desde el punto de vista estadístico y para ello bastará con activar dicha opción en la cual se reflejan parámetros tan importantes como los la frecuencia media, máxima y mínima de golpeo o de la marcha (figura 11).

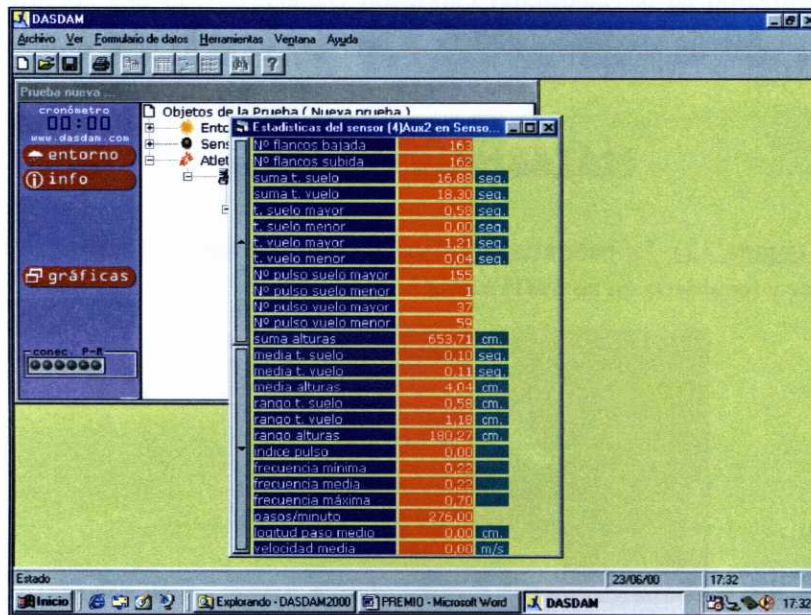


Fig. 11. Datos sobre la evolución del sujeto visualizados en tiempo real.

PRECISIÓN

Para garantizar la precisión y sensibilidad, el montaje del sistema ha sido realizado siguiendo las siguientes pautas de fabricación:

- La programación del micro, que captura los flancos de subidas y bajadas de la señal digital y que representan los apoyos realizados ha sido realizada en sistema microchip a 20 Mhz. Dicho micro es alojado junto al emisor, evitándose de esta forma pérdidas de tiempo durante la transmisión. Además, por medio de tal disposición, se evita que sea el propio ordenador el que contabilice los tiempos de apoyo-vuelo y, por lo tanto, que el sistema operativo de Windows distorsione los tiempos reales obtenidos.
- Durante la emisión de datos al receptor, los apoyos que se producen de forma simultánea a la emisión son acumulados en un buffer o almacén de datos, de forma que no se pierde ninguna información.
- Revisión del software DAS-DAM 2000, para que ninguna de las subrutinas creadas pueda interferir o malinterpretar las señales recibidas.

Prueba final de fiabilidad y precisión: Conexión, en paralelo, de un Osciloscopio Digital Fluke a 100 mhz con el DAS-DAM, de forma que ambos sistemas realicen mediciones conjuntas de diversas muestras de duración heterogénea. El osciloscopio digital es capaz de obtener variaciones de tensión que duran una millonésima de segundo por lo que representa el mejor sistema existente para la realización de la validación del DAS-DAM. Los resultados obtenidos en las 50 pruebas realizadas reflejan una precisión del DAS-DAM de 1 ms.

2.2. EVALUACIÓN MOTORA MIEMBRO SUPERIOR.

Las pruebas se realizaron en la Asociación Parkinson Galicia, en una sala habilitada para a tal efecto, con paredes limpias de cuadros o posters y libres de material alguno que no fuera el estrictamente necesario para la realización de las pruebas.

MATERIAL UTILIZADO

- Silla de pala (figura 12): La pala estaba colocada a la izquierda o derecha en función de la mano ejecutora y recubierta en su totalidad de belcro.



Fig. 12. Silla de pala con la pala recubierta de belcro.

- Gomas de belcro.
- Sistema DAS-DAM.
- Sistema de detección de contactos (figura 13): Consistente en una placa metálica y anillo metálico junto con un condensador eléctrico e incorporado al sistema DAS-DAM. La placa metálica tenía unas dimensiones de 5x2cm y su base era de belcro permitiendo su fijación a la pala de la silla. El anillo se colocaba en la última falange del dedo índice. El contacto entre ambos metales abría y cerraba el circuito.

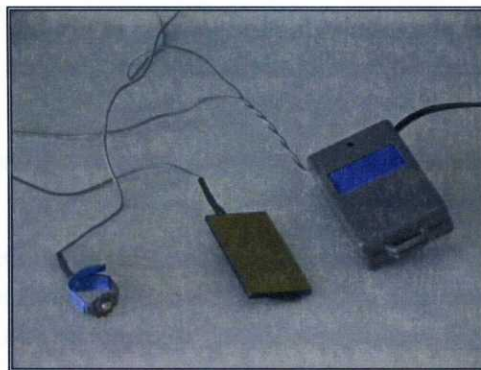


Fig. 13. Sistema de detección de contactos incorporado al DAS-DAM.

2.3. EVALUACIÓN DE LA MARCHA.

Las pruebas de evaluación de la marcha se realizaron en una sala de usos múltiples pertenecientes al Instituto Nacional de Educación Física. Las dimensiones de la sala permitía desplegar el pasillo de 30 metros sobre el que marcharían los sujetos.

MATERIAL UTILIZADO

- Sistema DAS-DAM.
- Detector de Suela Podotest incorporado al sistema DAS-DAM (figura 14): Se compone de un sistema de contactos situado en la suela de la zapatilla diseñada para este experimento que al apoyar el pie sobre una superficie conductora, cierran el circuito eléctrico y transmiten un valor al ordenador. Dichos contactos están situados en la suela de la zapatilla, recorriendo la misma desde la zona del talón hasta la zona más anterior del pie. Unos cables conductores finos, soldados por dentro de la suela de la zapatilla, unen de tal forma los conectores que permiten crear dos polos de contactos, los cuales cierran el circuito cuando pisan sobre la superficie metálica del pasillo conductor. Los conectores están colocados en la suela de la zapatilla de forma uniforme y recorriendo toda posible área de contacto garantizándose que el primer y último contacto del pie en el suelo va a estar instrumentado en la suela de la zapatilla. Para evitar un deterioro prematuro de los contactos se han realizado "puentes cruzados", los cuáles han permitido establecer varios puntos de conexión eléctrica, de forma que si uno se rompe otros puntos de unión posibilitarán la continuidad eléctrica. A su vez, para dar aún más resistencia se ha reforzado cada punto de soldadura con pegamento de cianocrilato, el cual mantiene unido el conjunto conector y suela. Al distribuirse los cables conductores de forma que entre sí no se tocan en ningún punto, no existe situación de continuidad eléctrica. Sin embargo, al pisar sobre un material conductor, los conectores de suela van a entrar en contacto, lo que provoca que los cables conductores cierren el circuito eléctrico. Estas suelas están conectadas al módulo remoto del sistema DAS-DAM que es transportado por el sujeto.

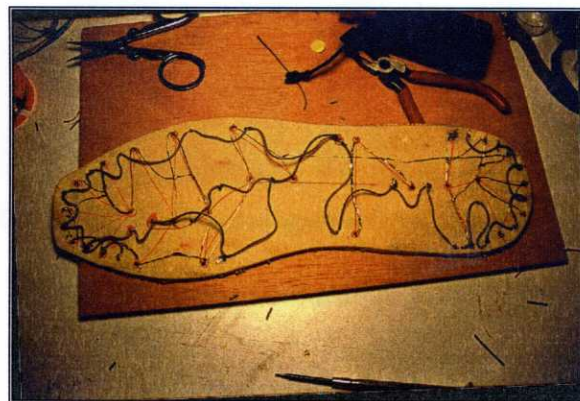


Fig. 14. Detector de Suela Podotest incorporado al DAS-DAM.

- Pasillo conductor (figura 15): Pasillo de 30 metros de largo por 1.5 m de ancho realizado en material conductor (aluminio).



Fig. 15. Pasillo conductor realizado en aluminio.

- Fotocélulas Heuer © (HL2-11) incorporadas al sistema DAS-DAM (figura 16): Fotocélulas infrarrojas con una regulación de bloqueo entre impulsos de 1/100 segundos hasta 2 s. Fueron utilizadas 2 parejas dispuestas a 2.5 metros del inicio del pasillo y del final del mismo. La altura de las fotocélulas era similar a la altura del cuello/cabeza de cada sujeto. Estas fotocélulas estaban incorporadas al sistema DAS-DAM.



Fig. 16. Fotocélulas Heuer © incorporadas al sistema DAS-DAM.

- Video cámara: Sony CCD TR411E, formato 8mm, zoom 32 x y 25 f/s.

TERCERA PARTE

PROCEDIMIENTO



3.1. FASES DEL ESTUDIO.

Para la realización del estudio se distribuyeron los pacientes con EP en grupos de 3 ó 4 pacientes. Estos grupos realizarían las fases que a continuación se describen de manera secuencial, de tal modo que al finalizar un grupo las 3 fases, comenzaría inmediatamente un segundo grupo y así sucesivamente. Esta organización permitía la incorporación de nuevos pacientes a lo largo del periodo de tiempo que duró la parte experimental. Durante todo el estudio los pacientes mantuvieron constante su pauta de medicación.

La parte experimental del estudio comenzó en el mes de febrero del 2000 y finalizó a finales de Diciembre del mismo año. Las fases del estudio y sus contenidos se muestran a continuación:

a) 1ª FASE: "PRIMERA EVALUACIÓN MOTORA".

Esta primera fase, en la que participaron todos los sujetos, tanto controles como pacientes con EP consistió en una evaluación motora del miembro superior y una evaluación motora de la marcha. Cada una de las evaluaciones se realizaron en días diferentes; primeramente la evaluación del miembro superior y en segundo lugar la evaluación de la marcha. Cada evaluación consta de una serie de pruebas que se describirán en apartados posteriores.

En el caso de tener fluctuaciones motoras se prestó especial atención a que los pacientes, en el momento de la evaluación motora, se encontraran siempre en "on". Para todos los sujetos, controles y EP, las evaluaciones se realizaron entre las 9:00 h y las 14:30.

Previamente a esta primera fase los pacientes volvían a realizar el mismo examen neurológico y psicológico realizado en el proceso de selección para constatar posibles cambios en el estadio de la enfermedad.

b) 2ª FASE: "REALIZACIÓN DEL PROGRAMA DE INTERVENCIÓN".

Los pacientes con EP una vez finalizada la primera evaluación motora debían realizar las 20 sesiones de las que constaba el programa de intervención. Estas sesiones se realizaban de lunes a viernes en horario de mañana. El horario era establecido entre el terapeuta y los pacientes fijando el mismo en función de diferentes intereses personales (efecto de la medicación, distancia hasta el lugar de la terapia, etc...). Las sesiones duraban entre 45' y 1h.

c) 3ª FASE: "ÚLTIMA EVALUACIÓN MOTORA".

Una vez finalizada las sesiones del programa los pacientes con EP realizaron nuevamente las mismas evaluaciones motoras de la primera fase. Para el control de variables extrañas cada paciente realizaba esta última evaluación motora en las mismas condiciones de hora, día de la semana y lugar. El tiempo transcurrido entre la última sesión y la nueva evaluación fue en la mayoría de los casos de 24 horas para la evaluación del dedo y de 48 para la de la marcha. En determinados casos y por problemas técnicos la evaluación se pospuso unas 48 – 72 horas.

3.2. EVALUACIÓN MOTORA MIEMBRO SUPERIOR.

3.2.1. OBJETIVOS DE LA EVALUACIÓN MOTORA DEL MIEMBRO SUPERIOR.

Las pruebas de las que consta esta evaluación motora fueron diseñadas en función de los siguientes objetivos:

- a) Conocer la estabilidad temporal del grupo de pacientes con EP con respecto al grupo control en la ejecución de un movimiento repetitivo rítmico. En dos situaciones:
 - Cuando éste es realizado a una velocidad elegida por el sujeto.
 - Cuando éste debe ser realizado a la máxima velocidad voluntaria.
- b) Conocer el efecto de una señal sonora rítmica de diferentes cadencias sobre la estabilidad temporal del grupo de pacientes con EP y del grupo control en la ejecución de un movimiento repetitivo rítmico.

3.2.2. PRUEBAS Y PROTOCOLOS.

El número total de pruebas de las que constó esta evaluación fue de 18 y en todas ellas el movimiento realizado era el mismo, golpeo del dedo índice mediante flexión-extensión del mismo sobre una placa metálica. Los sujetos control realizaban la prueba con el dedo de la mano hábil, mientras que los pacientes con EP realizaban la prueba con el dedo de la mano más afectada. En caso de tener ambos lados afectados lo realizaban con la mano hábil.

Para todas la pruebas a realizar el sujeto se encontraba cómodamente sentado sobre la silla de pala. El codo en una posición de flexión aproximada de 90° con el antebrazo descansando sobre el respaldo de la silla. Se fijó firmemente el antebrazo y la muñeca al respaldo de la silla mediante las tiras de belcro dispuesto para este fin colocando la mano ejecutora cerca de la placa metálica adherida también a la pala. En la última falange del dedo índice que realizaría el movimiento se colocó el anillo metálico. El sujeto debía golpear la placa con el anillo mediante la flexión y extensión únicamente del dedo índice, sin ningún movimiento asociado en otra articulación próxima como muñeca u otros dedos. El resto de los dedos debían permanecer extendidos y en contacto junto con la palma de la mano con la pala (figura 17).



Fig. 17. Posición del miembro superior durante la ejecución.

En caso de presencia de señal o cadencia sonora, esta era proporcionada por el sistema informatizado DAS-DAM.

Los datos provenientes del golpeo de la placa se registraban directamente y en tiempo real en el ordenador a través del sistema DAS-DAM.

Entre prueba y prueba transcurría un mínimo de 3' y un máximo de 5'. Se realizó un solo intento por prueba y únicamente se permitía repetir alguna en caso de problemas en el registro de los datos.

Se registró en cada una de las pruebas la existencia de algún fenómeno de aceleración, vacilación o bloqueo en una hoja de registro desarrollada a tal efecto y en la cual se incluía un apartado de observaciones que reflejaba cualquier aspecto que llamara la atención al evaluador.

En la tabla contigua se muestra la denominación de cada una de las pruebas realizadas.

Tabla 10. Denominación de las pruebas y orden de las mismas.

a) Prueba de golpeo a la velocidad preferida.
b) Prueba de golpeo a la máxima velocidad.
c) Pruebas de reproducción de golpeo (8 pruebas correspondientes a 8 frecuencias): - 0.5; 1; 1.5; 2; 2.5; 3; 3.5; 4 Hz.
d) Pruebas de sincronización de golpeo (8 pruebas correspondientes a 8 frecuencias): - 0.5; 1; 1.5; 2; 2.5; 3; 3.5; 4 Hz.

A continuación se describe cada una de estas pruebas junto con el protocolo seguido.

a) Prueba de golpeo a la cadencia preferida.

Durante esta prueba el sujeto deberá golpear con el dedo índice sobre la placa metálica durante **30 segundos** intentando que entre golpeo y golpeo transcurra siempre el mismo tiempo. Una señal sonora le indica cuando comienza y finaliza la prueba. Se realiza un solo intento.

b) Prueba de golpeo a la máxima velocidad.

Durante esta prueba el sujeto deberá golpear con el dedo índice lo más rápidamente posible sobre la placa metálica durante **10 segundos**. Una señal sonora le indica cuando comienza y finaliza la prueba. Se realiza un solo intento.

c) Pruebas de reproducción de golpeo.

Estas pruebas constan a su vez de 8 pruebas correspondientes a 8 diferentes ritmos. Entre cada una de ellas se mantiene el intervalo de descanso de 3-5'. Cada prueba consiste en escuchar primeramente una cadencia sonora durante 10 segundos sin realizar movimiento alguno por parte del sujeto, una vez desaparezca la cadencia sonora el sujeto debe golpear a esa misma cadencia intentando hacer coincidir el golpeo del dedo con la supuesta señal sonora durante **30 segundos**. Se le indica con una señal sonora el final de la prueba. Solo se realizará un intento por prueba.

Las cadencias sonoras correspondientes a cada prueba de reproducción de golpeo son:

Tabla 11. Características de las cadencias sonoras en las diferentes pruebas de reproducción.

ORDEN DE LAS PRUEBAS	FRECUENCIA EN PULSACIONES /MINUTO	CADENCIA EN HZ	TIEMPO DE LOS INTERVALOS SONOROS
1	30 ppm	0.5 Hz	2000ms
2	60 ppm	1 Hz	1000ms
3	90 ppm	1.5 Hz	666ms
4	120 ppm	2 Hz	500ms
5	150 ppm	2.5 Hz	400ms
6	180 ppm	3 Hz	333ms
7	210 ppm	3.5 Hz	285ms
8	240 ppm	4 Hz	250ms

d) Pruebas de sincronización de golpeo.

Estas pruebas constan a su vez de 8 pruebas correspondientes a 8 diferentes ritmos. Entre cada una de ellas se mantiene el intervalo de descanso de 3-5'. En cada una de ellas una vez comience la cadencia sonora el sujeto podrá empezar a golpear cuando quiera a esa misma cadencia intentando hacer coincidir el golpeo del dedo con la señal sonora durante **30 segundos**. Se le indica con una señal sonora el final de la prueba. Solo se realizará un intento por prueba.

Las cadencias sonoras correspondientes a cada prueba son:

Tabla 12. Características de las cadencias sonoras en las diferentes pruebas de sincronización

ORDEN DE LAS PRUEBAS	FRECUENCIA EN PULSACIONES /MINUTO	CADENCIA EN HZ	TIEMPO DE LOS INTERVALOS SONOROS
1	30 ppm	0.5 Hz	2000ms
2	60 ppm	1 Hz	1000ms
3	90 ppm	1.5 Hz	666ms
4	120 ppm	2 Hz	500ms
5	150 ppm	2.5 Hz	400ms
6	180 ppm	3 Hz	333ms
7	210 ppm	3.5 Hz	285ms
8	240 ppm	4 Hz	250ms

3.2.3. VARIABLES DEL ESTUDIO.

En las pruebas consistentes en el golpeo con el dedo índice las variables estudiadas fueron:

- Cadencia o frecuencia de referencia (Hz): Cadencia sonora proporcionada por el sistema.
- Cadencia o frecuencia del golpeo (Hz): Hace referencia a la cadencia de golpeo realizada por el sujeto, su cálculo se realizó a partir del intervalo de tiempo entre golpes expresado en milisegundos.
- Coefficiente de variación del intervalo entre golpes (CV): Nos indica la estabilidad temporal de la ejecución, de modo que a mayor CV peor estabilidad y viceversa.:

$$CV = [dt \text{ (del intervalo entre golpes)} / x \text{ del intervalo entre golpes}] * 100$$

donde dt= desviación típica y x= media

- Porcentaje de desajuste temporal (PDT): Nos indica la diferencia, en valores relativos, entre la cadencia del golpeo y la cadencia de referencia. Nos permitirá conocer en qué cadencias hay un mayor desajuste temporal, de tal modo que a mayor valor peor ajuste y viceversa, a medida que nos aproximamos a 0 indica un ajuste perfecto:

$$PDT = [(X-x)/X] * 100$$

donde X= frecuencia de referencia y x= frecuencia del golpeo

3.2.4. JUSTIFICACIÓN Y DISCUSIÓN SOBRE LAS PRUEBAS APLICADAS.

Teniendo siempre presente los objetivos del presente estudio creemos conveniente realizar tanto una justificación como una discusión sobre las pruebas empleadas para cumplir dichos objetivos.

Ya hemos comentado que el “timing” es un aspecto fundamental del movimiento, ya que la mayoría de las tareas motoras demandan una producción adecuada del patrón tiempo-fuerza (Stelmach y Worringham, 1988). Por otra parte, el ritmo ha sido considerado como una posible estructura básica para el “timing” (Martín, 1972). Para la evaluación de los movimientos repetitivos rítmicos en pacientes con EP se han empleado y se emplean diversas pruebas, muchas de ellas solo evaluadas clínicamente (Shimoyama et al, 1990) e incorporadas a las diferentes escalas de valoración clínica de la enfermedad de Parkinson. Si bien todas son similares en cuanto a su fundamento, difieren tanto en aspectos propios del movimiento, amplitud y frecuencia de éste, músculos agonistas, sinergistas y antagonistas implicados en el mismo, activación que se demanda de ellos, posición en la que se encuentran antes de comenzar el movimiento, como en aspectos relacionados con el protocolo de las pruebas. Un ejemplo de los diferentes tipos de movimientos rítmicos utilizados en la evaluación motora de pacientes con EP han sido la oposición rápida del dedo índice al pulgar (Holmes, 1922; Fisher, 1960), el golpeo con el dedo índice (Holmes, 1917 ; Nakamura et al., 1978; Shimoyama et al., 1983; Freeman et al., 1993); el abrir y cerrar la mano, la pronación y supinación del antebrazo (Weiner y Lang, 1989); la flexión-extensión de la muñeca (Pastor et al., 1992b) y el juntar y separar los labios (Konczak et al., 1997; Ackermann et al., 1993; Logigian et al., 1991).

En nuestro estudio la elección de utilizar el movimiento del dedo se realizó en base a las sugerencias de Agostino et al. (1998) quien tras realizar un análisis retrospectivo sobre registros de 33 EP evaluados mediante la UPDRS, constató que los pacientes con EP hallan más difícil ejecutar los movimientos individuales del dedo, que los movimientos gruesos de la mano. El autor analizó la puntuación clínica de tres movimientos repetitivos de la extremidad superior, estos son : oposición del dedo índice al pulgar, abrir y cerrar la mano y la pronación y supinación del antebrazo, encontrando que la tarea del dedo presentaba las mayores puntuaciones de deterioro. Otras de las razones para utilizar el movimiento del dedo y más concretamente el golpeo con el dedo índice ha sido su presencia en gran número de estudios afines y la identificación por parte de diversos autores (Nakamura et al., 1975, 1976; Nagasaki et al., 1978) de una serie de fenómenos exclusivos de este movimiento.

Tras la elección del golpeo del dedo índice como movimiento a evaluar se abordó el tema referente a las pruebas y protocolos a utilizar.

Unos de los objetivos era conocer si la ejecución en la realización de este movimiento tanto por parte del grupo control como de los pacientes con EP era diferente en ambos grupos. Shimoyana et al., (1990) propuso la prueba del golpeo a máxima velocidad con el dedo índice como posible indicador de diferenciación entre la población sana y los EP. La prueba duraba 15''. Mediante la aplicación de este test a 111 sujetos sanos (edad comprendida entre los 13-78), 17 pacientes con enfermedad cerebelosa (edad 39-75), 14 pacientes de Parkinson (edad 54-75) y 14 pacientes con hemiparesia (edad 49-77) concluyó que si bien la cadencia de golpeo no permitía diferenciar entre los diferentes grupos de enfermos, sí podía diferenciar el grupo de sujetos sanos de los restantes grupos de enfermos. Optamos por tanto en introducir esta prueba dentro de la evaluación motora pero con una modificación consistente en disminuir la duración de la prueba de 15 a 10''. La razón de esta modificación residía en la posibilidad de que una duración de 15'' fuese excesivamente larga y provocase una fatiga que condicionaría el resultado. Una duración menor permitiría expresar perfectamente la mayor frecuencia de golpeo por parte del sujeto y evitar la variación interindividual en la aparición de la fatiga.

Pero no sólo nos interesaba conocer la respuesta de los sujetos ante el condicionante de realizar el movimiento a la máxima velocidad sino también saber lo que ocurriría cuando realizaban el movimiento a una velocidad elegida por ellos mismos y conocer si bajo estas condiciones existía una diferencia entre los grupos en alguna de las variables estudiadas. La prueba consistente en golpear con el dedo índice a la velocidad preferida se ha denominado en el ámbito de la psicología "tempo espontaneo" y ha sido empleada en diversos estudios con pacientes de EP (Konczak et al., 1997). La duración empleada en esta prueba fue de 30'' y se estableció por los siguientes motivos: en un registro realizado por nuestro grupo un año antes del presente trabajo y en el que se utilizaron las mismas pruebas del golpeo del dedo con una duración de 10'' no pudimos establecer diferencias significativas entre los pacientes con EP y un grupo control en ninguna de las variables estudiadas (22 pacientes con EP y 10 sujetos control). Una posible razón a este hecho la encontramos en el estudio de Konzack et al., (1997) en el que afirmaba que los pacientes con EP no muestran un deterioro desde el mismo comienzo de un ensayo sino que su rendimiento tiende a colapsarse durante un periodo más largo de tiempo. En el estudio de Freeman et al. (1993) las pruebas duraban 30 segundos y permitieron al autor identificar deterioros específicos en los pacientes con EP.

Quedaban por establecer aquellas pruebas que nos permitieran evaluar el efecto de la señal sonora sobre el movimiento repetido del dedo índice, y si este efecto era el mismo para el grupo con EP y el control. Se partió nuevamente de estudios como el de Freeman. et al. (1993), Konczak et al. (1997) y Pastor et al. (1992b), sobre la influencia de señales rítmicas externas sobre los movimientos repetitivos en enfermos de Parkinson. El protocolo utilizado en el estudio de Freeman incluían un primer bloque de pruebas consistente en el golpeo con el dedo índice durante 30'' en presencia de una señal sonora rítmica. Este primer bloque constaba de 5 pruebas correspondientes a frecuencias de 1,2,3,4 y 5 Hz proporcionadas de manera aleatoria. Se realizaba un segundo bloque de 5 pruebas de 30'' de duración pero en este caso la señal auditiva sólo se presentaba en los primeros 10 segundos.

Los protocolos que nosotros hemos utilizado difieren del aplicado por Freeman en varios puntos:

Tabla 13. Diferencias entre el protocolo utilizado en este estudio y el propuesto por Freeman.

-	En nuestro estudio se proporcionaron las pruebas siempre de manera ascendente al igual que en el estudio de Pastor et al. (1992b) o en el de Konczak et al (1997) y no de manera aleatoria para evitar diferentes condiciones de evaluación entre los sujetos. Del mismo modo en las pruebas de reproducción no se comenzaba con la ejecución hasta que no cesara la señal sonora.
-	Las frecuencias utilizadas en cada bloque eran 8 frente a las 5 de Freeman. Dichas frecuencias abarcaban de 0.5 Hz a 4 Hz en incrementos de 0.5 Hz. De este modo podríamos obtener un gradiente más suavizado y con mayor número de puntos. Este intervalo de frecuencias nos permitiría comprobar si los déficits documentados en la literatura acontecían en nuestro grupo de pacientes. Pero la elección de estas frecuencias se realizó en base a otras dos razones: (i) comprobar si la frecuencia de 0.5 Hz debería incluirse en un análisis junto con las restantes ya que es un intervalo de tiempo entre sonidos demasiado amplio como para percibir un esquema rítmico (Fraisie, 1976) y (ii) conocer qué frecuencias presentan una mayor dificultad tanto en la reproducción y sincronización, lo que nos ayudaría a la hora del diseño de un programa de intervención basado en la imposición de ritmos sonoros.
-	Los tiempos de recuperación entre cada prueba eran un mínimo de 3' frente a un minuto que utilizaba Freeman. Consideramos desde un punto de vista empírico que un minuto de recuperación no sería suficiente en aquellas pruebas realizadas a altas frecuencias, además de que en nuestro caso el número de pruebas era superior al utilizado por Freeman.
-	Las pruebas se realizaban con una mano, los sujetos controles con la mano hábil y los pacientes con EP con la mano del lado más afectado, de tener ambas manos al mismo nivel utilizarían la mano hábil. En el estudio de Freeman los sujetos de ambos grupos realizaron las pruebas con ambas manos separadamente y en ninguno de los grupos, tanto control como EP se encontró diferencias significativas entre la frecuencia realizada con la mano derecha vs izquierda a ninguna de las frecuencias evaluadas.
-	Para las pruebas de reproducción el sujeto no debía realizar ningún movimiento previo antes de suprimir la señal sonora, mientras que Freeman permitía que el movimiento se iniciara con la señal sonora, y tras los primeros 15'' se suprimía la señal y el movimiento debía mantenerse otros 15 segundos. La razón de esta modificación residía en conocer cual sería la respuesta del enfermo evitando una posible extrapolación de los parámetros temporales de los movimientos previos (Freeman et al., 1993).

Somos conscientes de que las pruebas y protocolos utilizadas en nuestro estudio pueden y deben ser mejorados, pero hemos querido dejar constancia en este apartado del rigor que se intentó seguir a la hora de establecer los mismos. Es por ello que, tras la finalización de este estudio, se proponen nuevas modificaciones en las pruebas, modificaciones que permitan dar respuesta a nuevas preguntas y una información más sensible de los aspectos evaluados.

Un ejemplo de cambios en las pruebas para nuevos estudios sería establecer las frecuencias de referencia de manera individual, es decir, debemos de partir de la frecuencia máxima de golpeo de cada sujeto para a continuación establecer las frecuencias de referencia como porcentaje de esa máxima.

3.3. EVALUACIÓN DE LA MARCHA.

3.3.1. OBJETIVOS DE LA EVALUACIÓN DE LA MARCHA.

Las pruebas de las que consta esta evaluación motora fueron diseñadas en función de los siguientes objetivos principales y secundarios:

Objetivos principales

- c) Conocer la estabilidad temporal del grupo de pacientes con EP con respecto al grupo control en la realización de la marcha. En los siguientes casos:
 - Cuando ésta es realizada a la velocidad preferida por el sujeto.
 - Cuando ésta es realizada a la velocidad preferida por el sujeto y durante la realización simultánea de tareas manuales.
 - Cuando ésta debe ser realizada a la máxima velocidad voluntaria.
- d) Conocer el efecto de una señal sonora rítmica de diferentes cadencias sobre la estabilidad temporal del grupo de pacientes con EP y del grupo control en la ejecución de la marcha.

Objetivos secundarios

- e) Conocer los parámetros cinemáticos (velocidad, cadencia y amplitud) del grupo de pacientes con EP con respecto al grupo control en la realización de la marcha en las condiciones descritas en el objetivo c) y d).
- f) Conocer el efecto de una señal sonora rítmica de diferentes cadencias sobre la estabilidad temporal del grupo de pacientes con EP y del grupo control en la ejecución de la marcha.

3.3.2. PRUEBAS Y PROTOCOLOS.

El número total de pruebas que conformaron esta evaluación fue de 11 y en todas ellas el movimiento realizado era el marchar a lo largo de un pasillo de 30 m.

Todas las pruebas consistían en marchar a lo largo del pasillo conductor de 30m utilizando las suelas podotest conectadas al sistema DAS-DAM. Para ello el sujeto se colocaba al inicio del pasillo en espera de poder comenzar la marcha. Una vez que se le indicaba que podía comenzar la prueba debía recorrer el pasillo completo (figura 18). El registro de los datos por parte del sistema DAS-DAM se realizaba una vez que el sujeto cortaba las fotocélulas, las cuales se encontraban a 2.5 metros del inicio y final del pasillo permitiéndole al sujeto disponer de una zona de aceleración y otra de frenado. Una vez finalizada cada prueba el paciente regresaba por el pasillo hasta la posición inicial y a la espera de comenzar la siguiente prueba. Entre cada prueba transcurría unos 3-5' en los cuales el sujeto podía descansar en una silla situada al principio del pasillo.

Se registró en cada una de las pruebas la existencia de algún fenómeno de vacilación, bloqueo o aceleración en una hoja de registro desarrollada a tal efecto y en la cual se incluía un apartado de observaciones que reflejaba cualquier aspecto que llamara la atención al evaluador.



Fig. 18. Pasillo para el registro de la marcha.

Las pruebas realizadas se indican a continuación:

Tabla 14. Denominación de las pruebas y orden de las mismas.

a) Prueba de marcha a velocidad preferida
b) Prueba de marcha a velocidad preferida con tarea manual
c) Prueba de marcha a la máxima velocidad
d) Pruebas de reproducción marchando (4 pruebas correspondientes a 4 cadencias): - 60, 90, 120 y 150 pasos por minuto.
e) Pruebas de sincronización marchando (4 pruebas correspondientes a 4 cadencias): - 60, 90, 120 y 150 pasos por minuto.

A continuación se describe cada una de estas pruebas junto con el protocolo correspondiente a cada una de ellas:

a) Prueba de marcha a velocidad preferida.

El sujeto de pie, con los pies separados lateral y aproximadamente la anchura de las caderas y situado al inicio del pasillo, debe marchar a su velocidad habitual y cotidiana hasta el final del pasillo intentando mantener siempre el mismo tiempo entre los apoyos. Se realiza un solo intento.

b) Prueba de marcha a velocidad preferida con tarea manual.

El sujeto de pie, con los pies separados lateral y aproximadamente la anchura de las caderas y situado al inicio del pasillo, debe marchar a su velocidad habitual y cotidiana hasta el final del pasillo intentando mantener siempre el mismo tiempo entre los apoyos. A la vez que realiza la marcha realiza una contracción isométrica con una de sus manos mediante el transporte de un botellín de agua y con

la otra un movimiento repetitivo de oposición del índice y pulgar El paciente de EP realizará con la mano afectada, o de tener ambas, con la mano hábil el movimiento de oposición de los dedos. Se realiza un solo intento.

c) Prueba de marcha a velocidad preferida con tarea manual.

El sujeto de pie, con los pies separados lateralmente aproximadamente la anchura de las caderas y situado al inicio del pasillo, debe marchar y nunca correr a la máxima velocidad posible hasta el final del pasillo. Se realiza un solo intento..

d) Pruebas de reproducción marchando.

Estas pruebas consta de 4 pruebas correspondientes a 4 diferentes ritmos. En cada una de ellas el sujeto debe colocarse de pie, con los pies separados lateralmente y aproximadamente la anchura de las caderas y situado al inicio del pasillo. Escuchará una cadencia sonora durante 10 segundos, una vez finalice la cadencia sonora deberá comenzar la marcha hasta el final del pasillo intentando desplazarse con esa cadencia de tal modo que el apoyo de talón coincida con la supuesta señal sonora. Se mantiene entre cada una de estas pruebas la recuperación de 3-5'. Solo se realizará un intento por prueba. Los ritmos que deberá reproducir son:

Tabla 15. Características de la señal sonora en las diferentes pruebas de reproducción.

ORDEN DE LAS PRUEBAS	CADENCIA EN PASOS POR MINUTO	CADENCIA EN HZ	TIEMPO DE LOS INTERVALOS SONOROS
1	60 ppm	1 Hz	1000ms
2	90 ppm	1.5 Hz	666ms
3	120 ppm	2 Hz	500ms
4	150 ppm	2.5 Hz	400ms

e) Pruebas de sincronización marchando.

Estas pruebas consta de 4 pruebas correspondientes a 4 diferentes ritmos. En cada una de ellas el sujeto debe colocarse de pie, con los pies separados lateralmente y aproximadamente la anchura de las caderas y situado al inicio del pasillo. Escuchará una cadencia sonora y en el momento que quiera deberá comenzar la marcha hasta el final del pasillo intentando desplazarse con esa cadencia de tal modo que el apoyo de talón coincida con la señal sonora. Se mantiene entre cada una de estas pruebas la recuperación de 3-5'. Solo se realizará un intento por prueba. Los ritmos que deberá sincronizarse son:

Tabla 16. Características de la señal sonora en las diferentes pruebas de reproducción.

ORDEN DE LAS PRUEBAS	CADENCIA EN PASOS POR MINUTO	CADENCIA EN HZ	TIEMPO DE LOS INTERVALOS SONOROS
1	60 ppm	1 Hz	1000ms
2	90 ppm	1.5 Hz	666ms
3	120 ppm	2 Hz	500ms
4	150 ppm	2.5 Hz	400ms

3.3.3. VARIABLES DEL ESTUDIO.

- Velocidad (m/min): Velocidad obtenida a partir del tiempo invertido en recorrer los 25 m.
- Amplitud o longitud del paso (metros).
- Cadencia o frecuencia del paso (pasos por minuto, ppm): Calculada a partir del intervalo entre apoyos medido en milisegundos.
- Cociente amplitud/frecuencia del paso: Relación entre ambas variables.
- Cadencia o frecuencia de referencia (pasos por minuto, ppm): Cadencia sonora proporcionada por el sistema Das-Dam
- Coefficiente de variación del intervalo entre apoyos (CV): Nos indica la estabilidad temporal de la ejecución, de modo que a mayor CV peor estabilidad y viceversa..

$$CV = [dt(\text{del intervalo entre apoyos}) / x \text{ del intervalo entre apoyos}] * 100$$

donde dt= desviación típica y x= media

- Porcentaje de desajuste temporal (PDT): Nos indica la diferencia en valores relativos entre la cadencia del paso y la cadencia de referencia. Nos permitirá conocer en que cadencias hay un mayor desajuste temporal, de tal modo que a mayor valor peor ajuste y viceversa, a medida que nos aproximamos a 0 indica un ajuste perfecto.

$$PDT = [(X-x)/X] * 100; \text{ donde } X = \text{cadencia de referencia y } x = \text{cadencia del paso}$$

3.3.4. JUSTIFICACIÓN Y DISCUSIÓN SOBRE LAS PRUEBAS APLICADAS.

Al igual que en las pruebas referentes al golpeo del dedo, el protocolo de estas se establece en base a los objetivos que se persiguen con la aplicación de las mismas. El objetivo que va a condicionar fundamentalmente estas pruebas es el que hace alusión a la estabilidad temporal así como el posible efecto de señales sonoras rítmicas de diferentes cadencias sobre esta estabilidad temporal. En un segundo plano hemos dejado la evaluación de los aspectos cinemáticos, por lo que las pruebas y protocolos no se desarrollan específicamente con esa finalidad, si bien consideramos son suficientes para poder caracterizar cinemáticamente nuestro grupo de pacientes y compararlos con el grupo control y para conocer el posible efecto que las señales sonoras rítmicas producen sobre estos parámetros cinemáticos.

Las pruebas de marcha a la velocidad preferida y a la máxima velocidad están presentes en multitud de trabajos sobre la marcha parkinsoniana, en todos ellos generalmente se utiliza un pasillo de menos de 15 metros de longitud (Morris et al., 1998; Thaut et al., 1996, 1997). La fiabilidad de los parámetros cinemáticos (frecuencia, amplitud, velocidad) de la marcha en enfermos de Parkinson ha sido documentada por Morris et al. (1996b) y Urquhart et al. (1999), en estudios en los que se instaba a los EP a realizar desplazamientos sobre un pasillo de 10 metros en diferentes condiciones de medicación, a diferentes horas del día y entre días. Los resultados de dicho estudio indicaban una buena fiabilidad en estos parámetros en condiciones de medicación estable. No obstante y siguiendo las recomendaciones que Schenkman (1996) hizo en su día a los autores del mencionado estudio invitándolos a evaluar la marcha parkinsoniana en distancias mayores, de 20 o 30 m, en base al hecho bien conocido de que el movimiento tiende a deteriorarse en estos pacientes a medida que se prolonga la tarea (Martin, 1967), optamos por utilizar en todas nuestras pruebas una distancia de 30 m.

También es conocido que estrategias atencionales como ensayar mentalmente el siguiente movimiento de la secuencia antes de realizarlo, concentrarse en el movimiento durante su ejecución, y evitar la realización de una tarea doble puede mejorar los parámetros cinemáticos de la marcha en paciente con EP (Quintyn y Cross, 1986; Yekutieli et al., 1991; Morris et al., 1995, 1996a). La realización de una tarea secundaria durante la marcha dificultaría esta última obligando al paciente a repartir su atención entre ambas tareas. Pensamos que una evaluación de este tipo podría resultar interesante para informarnos sobre el alcance efectivo del programa de intervención llevado a cabo en el presente estudio. Era necesario por tanto establecer una tarea que nos permitiera disminuir el grado de atención del enfermo de Parkinson en la marcha sin interferir en los parámetros espacio-temporales (por ejemplo, el transportar un balón con ambas manos durante la marcha impediría el balanceo de los brazos con la consiguiente disminución de la longitud del paso) y que a su vez no se pudiera sincopar (igualar) al ritmo de la marcha. Esta documentado que cuando el paciente de parkinson realiza un movimiento de coordinación bimanual simétrico el "timing" de ambas manos tiende a igualarse (Lazarus, 1992) cosa que no ocurre por ejemplo cuando se usan diferentes tareas para cada mano (Schwab et al., 1954; Talland y Schwab, 1964; Benecke et al., 1986; Shimizu et al., 1987). Finalmente se optó por transportar un botellín de agua en una mano, obligando así a una contracción isométrica, mientras que con la otra realizaría continuamente un movimiento repetitivo de oposición del dedo índice y pulgar y todo ello al tiempo que el sujeto marchaba por el pasillo. A esta prueba la denominamos "marcha con tarea manual".

Las tres pruebas de la marcha comentadas hasta el momento, marcha a velocidad preferida, marcha con tarea manual y marcha a la máxima velocidad se realizaban en este orden y con un solo intento para cada una.

En las pruebas para comprobar el efecto de la señal sonora sobre la marcha se optó por partir de similares criterios a los expuestos cuando se intentó conocer el efecto de la señal sonora sobre el golpeo del dedo índice. Primeramente un bloque de pruebas en las cuales los sujetos debían reproducir, modificando su cadencia del paso, diferentes cadencias sonoras, y un segundo bloque en el que los sujetos debían sincronizar sus apoyos con la señal sonora. Las cadencias que utilizamos fueron en este caso menor a las utilizadas para el golpeo del dedo. En un estudio de Morris et al. (1998) sobre la regulación de la cadencia del paso en pacientes con EP utilizó cadencias sonoras que iban desde 40 a 180 ppm con incrementos de 10 ppm. Si bien este protocolo presenta un gradiente suavizado con incrementos de 10 pasos por minuto las consideramos excesivas para nuestro estudio ya que la utilización de un pasillo de 30 metros, además de que las pruebas se tienen que realizar con y sin señal sonora rítmica, implicaría un gran volumen de desplazamientos y un excesivo tiempo de evaluación. En base a los resultados de este mismo estudio los cuales informaban que los pacientes con EP alcanzaban cadencias máximas de 160 ppm apoyándose en una barandilla, se prescindió de cadencias superiores a los 150 ppm ya que las cadencias máximas alcanzadas por los pacientes cuando marchaban libremente no eran superiores a esta. Se prescindió también de cadencias inferiores a los 60 ppm porque en todos los estudios revisados sobre la marcha en población normal y pacientes con EP, en ninguno de ellos la cadencia en condiciones de marcha normal era inferior a 90 ppm. Finalmente las cadencias utilizadas fueron 60, 90, 120 y 150 ppm y se aplicaron siempre en orden creciente.

En todas las pruebas se realizaba un único intento junto con un tiempo de recuperación de 3-5' entre ellos para evitar la fatiga de los sujetos, sobre todo de los pacientes con EP.

3.4. DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA DE INTERVENCIÓN.

3.4.1. INTRODUCCIÓN AL PROGRAMA DE INTERVENCIÓN.

El programa de intervención que aquí se presenta tiene como núcleo central la utilización de señales sonoras. Las señales sonoras van a configurarse como el medio fundamental para la manipulación de los estímulos ofrecidos al paciente y van a condicionar los parámetros temporales de los movimientos a realizar, esto es, el "timing" del movimiento. Gran parte de los movimientos empleados en este programa serán los mismos que se utilizan para la evaluación del paciente, esto es, golpeo con el dedo índice y la marcha. Esto podría llevarnos a creer erróneamente que estamos entrenando al paciente en las pruebas propias de la evaluación. Sin embargo, la evaluación del programa se va a realizar en base a la estabilidad temporal del dedo y la marcha, cuando los pacientes realizan estos movimientos a su velocidad preferida, sin estar sujetos a ningún tipo de condicionante externo. Estas tareas nunca se realizaron en el programa, ya que todos los movimientos realizados en el mismo estaban condicionados por la estimulación auditiva.

Por tanto, la intervención ha ido encaminado a una modificación del "timing" del movimiento, el cual se ha documentado como deficitario en la enfermedad de Parkinson (Stelmach y Worringham, 1988), razón por la que únicamente nos hemos preocupado por los aspectos temporales del movimiento, prescindiendo de los aspectos cinemáticos como por ejemplo la amplitud del mismo; en otras palabras, nunca se corregía al paciente si este realizaba una marcha arrastrando los pies, con un paso de pequeña amplitud o si no balanceaba los brazos, etc... Las intervenciones del terapeuta, cuando estas tenían lugar, eran únicamente sobre la precisión temporal del movimiento.

3.4.2. CRITERIOS EN LA ELABORACIÓN DE LAS TAREAS.

A continuación establecemos los principales criterios que hemos utilizado para elaborar las diferentes tareas de nuestro programa de intervención. Muchos de estos criterios se han aplicado en nuestro estudio pero otros no han sido posible debido a la duración de la parte experimental. Por la misma razón tampoco hemos agotado todas las posibilidades que ofrecen algunos de estos criterios. No obstante, hemos considerado oportuno mostrar todos ellos, pues nos informaran del gran número de alternativas que existirían para elaborar nuevas tareas, lo cual y a priori, daría un mayor rango de actuación a este programa.

Criterios aplicados en el estudio

1. Tipo de movimiento.

Primeramente mostramos una clasificación de movimientos, de elaboración propia, que nos ayudaría en el diseño de las tareas a realizar en el programa. Muchos de los movimientos incluidos surgen de los numerosos estudios realizados con pacientes de EP sobre la realización del movimiento (ver capítulo alteraciones del movimiento). Evidentemente esta clasificación no tiene porque ser definitiva, pero consideramos que cubre las necesidades de nuestro estudio. Diferenciamos principalmente movimientos repetitivos del miembro superior y movimientos realizados mediante la marcha, ya que han sido abordados como contenidos diferentes.

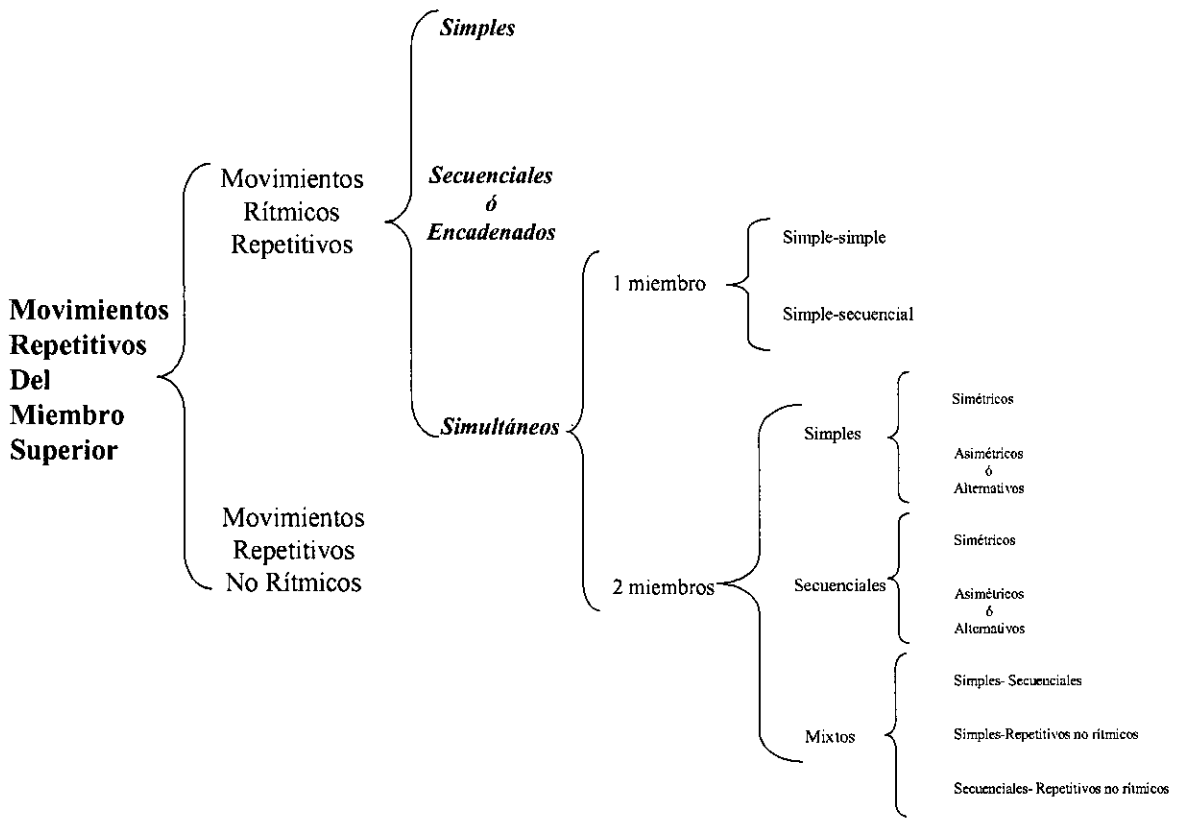


Fig. 19. Clasificación de los movimientos realizados con los miembros superiores.

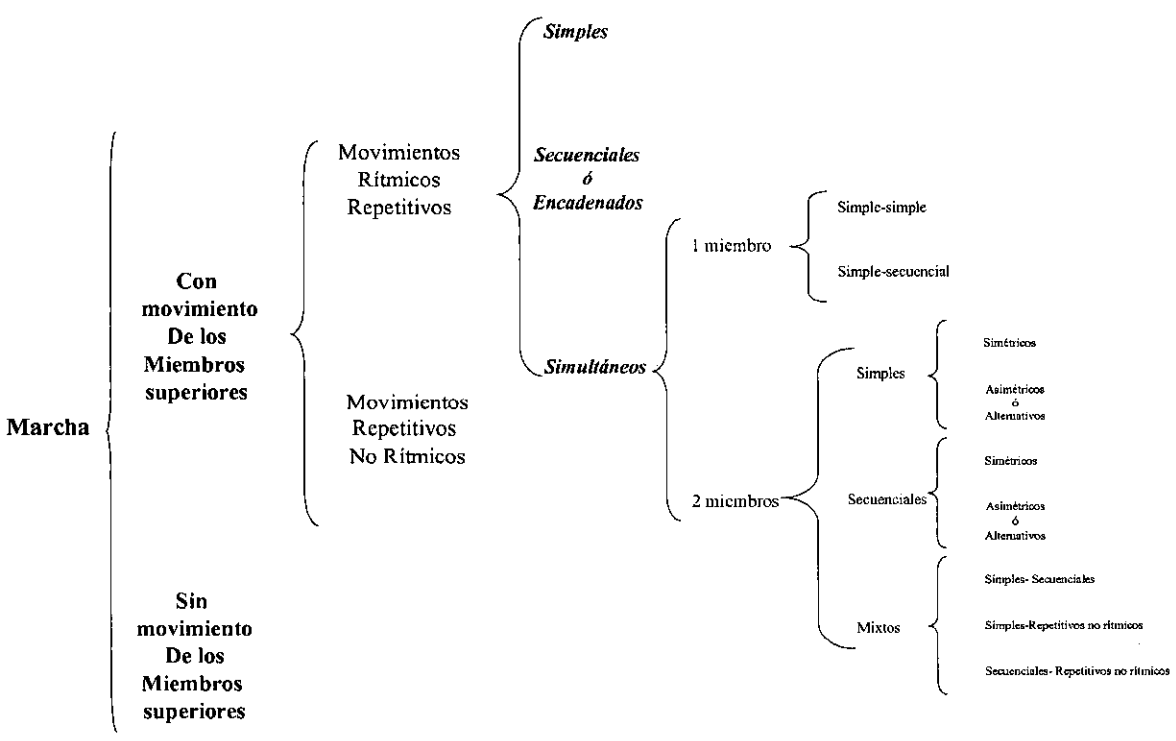


Fig. 20. Clasificación de las variantes de la marcha.

En la tabla 17 exponemos una breve explicación de estos movimientos:

Tabla 17. Definición de los diferentes movimientos.

TIPO DE MOVIMIENTO	DEFINICIÓN
Movimiento simple	Único patrón de activación agonista-antagonista (dibujar una línea).
Movimiento secuencial	Encadenamiento de más de un movimiento simple (dibujar un triángulo).
Movimiento simultáneo	Dos movimientos que se inician al mismo tiempo, se podrán realizar con un solo miembro (sobre diferentes articulaciones) o con ambos miembros.
Movimientos simultáneos simétricos	Dos movimientos idénticos realizados con miembros diferentes, que describen una misma trayectoria espacial y comienzan en el mismo punto relativo para ambos miembros (dibujar un triángulo con cada mano comenzando cada triángulo desde el mismo origen o vértice)
Movimientos simultáneos asimétricos	Dos movimientos idénticos realizados con miembros diferentes, que describen una misma trayectoria espacial y comienzan diferente punto relativo para ambos miembros (dibujar un triángulo con cada mano comenzando cada triángulo desde diferente origen o vértice)

En base a esta clasificación de los movimientos se realizaron diferentes tareas como las que se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 18. Ejemplos de tareas realizadas en el programa de intervención.

TIPO DE MOVIMIENTO RÍTMICO MIEMBRO SUPERIOR	TAREA A REALIZAR
a) Simples:	- Golpeo con el dedo índice de una mano. - Golpeo con la palma de una mano.
b) Secuenciales o encadenados:	- Oposición del dedo pulgar con el resto de los dedos.
c) Simultáneos con 2 miembros simples simétricos:	- Golpeo con los dedos índice. - Golpeo con las palmas de las manos.
d) Simultáneos con 2 miembros simples asimétricos:	- Golpeo con los dedos índice. - Golpeo con las palmas de las manos.
e) Simultáneos con 2 miembros mixto, simples-secuenciales:	- Golpeo con el dedo índice de una mano y oposición del dedo pulgar de la otra mano con los restantes dedos. - Golpeo con la palma de la mano y oposición del dedo pulgar de la otra mano con los restantes dedos.
f) Simultáneos con 2 miembros mixto, simples-repetitivos no rítmicos:	- Golpeo con el dedo índice de una mano, mientras que con la otra se manipula un objeto. - Golpeo con la palma de una mano, mientras que con la otra se manipula un objeto.
g) Simultáneos con 2 miembros mixtos, secuenciales- repetitivos no rítmicos:	- Oposición del dedo pulgar de una mano con los restantes dedos mientras que con la otra mano se manipula un objeto.
MOVIMIENTO DE MARCHA	TAREA A REALIZAR
h) Con movimientos del miembro superior rítmicos y simples:	- Golpeo con el dedo índice de una mano. - Golpeo con la palma de una mano.
i) Con movimientos del miembro superior no rítmicos:	- Oposición del dedo pulgar con el resto de los dedos.

2. Presencia o ausencia de cadencias rítmicas sonoras externas.

Sabemos por la literatura que la existencia de un ritmo externo sonoro puede suplir en parte, el rol correspondiente a los ganglios basales (ver capítulo de rehabilitación). Por tanto, su presencia tenderá a facilitar tanto una acción motora que tenga un carácter rítmico repetitivo (fenómeno particular de la enfermedad de Parkinson) como a ayudar a concentrarnos mentalmente, y, en ausencia de movimiento, en la cadencia rítmica impuesta. Además, algunos estudios (Konczak et al., 1997) atribuyen una misma capacidad de sincronización motora (al comienzo de una prueba) a pacientes con EP que a sujetos sanos.

Para cualquier sujeto la ausencia de una cadencia rítmica sonora implica, a priori una mayor dificultad a la hora de realizar un movimiento repetitivo rítmico. Esta dificultad se traduce en una cadencia más irregular y más alejada que la de referencia.

Por tanto, en función de si el movimiento se realiza en presencia o ausencia de una cadencia rítmica externa hemos definido:

- ❖ Tareas de sincronización: El movimiento se realiza en presencia de señal sonora.
- ❖ Tareas de reproducción: Existe un ritmo sonoro externo previo, el movimiento se inicia una vez finaliza el ritmo sonoro.
- ❖ Tareas de sincronización-reproducción: El movimiento se inicia en presencia de señal sonora y se mantiene en ausencia de la misma.

3. Características del ritmo externo sonoro.

La constancia del ritmo es un parámetro interesante en el sentido de que cuantas más veces variemos el ritmo mayor complejidad obtenemos, puesto que nos obligará a modificar e iniciar un nuevo "timing" del movimiento.

La frecuencia es otro indicador a tener en cuenta, ya que se ha comprobado que a determinadas frecuencias de golpeo con el dedo índice existen fenómenos específicos de la enfermedad documentados por Nakamura et al. 1978 y Freeman et al. 1993.

Independientemente de la condición de enfermo, Fraisse (1976) ha proporcionado evidencias de que la mejor sincronización se obtiene en cadencias (intervalos entre golpeo) del orden de 40 a 80 cs; cadencias más rápidas (20-25cs) o más lentas (por encima de 80cs) presentan una peor sincronización.

Se han utilizado para el programa tanto ritmos constantes como ritmos variables, y un rango de cadencia de las 40 ppm a las 240 ppm.

4. Como se proporciona el ritmo externo sonoro.

Algunos trabajos consultados sobre la aplicación de estímulos sonoros en los pacientes con EP, defienden que los estímulos rítmicos integrados en una estructura musical reducen la variabilidad de la respuesta mejorando la sincronización (Thaut et al., 1996). No obstante otros estudios indican que el efecto de la estimulación musical sobre la marcha parkinsoniana es menor que la estimulación de un metrónomo (Enzensberger et al., 1997). Por lo tanto diferenciaremos si el ritmo sonoro lo proporcionamos:

- A través de un metrónomo.
- Dentro de melodías musicales con el ritmo intensificado.
- Dentro de melodías musicales sin ritmo intensificado.

5. Duración de la tarea.

El deterioro en el mantenimiento de movimientos rítmicos repetitivos en el enfermo de Parkinson se ve condicionado por el tiempo que intenta mantener una cadencia rítmica, evidenciándose más deterioro a medida que éste se prolonga. Por ejemplo, los pacientes con EP no muestran una sincronización temporal deteriorada desde el mismo comienzo del ensayo si bien su rendimiento tiende a empeorar mientras trata de mantener la sincronización durante un periodo de tiempo más largo (Konczak et al., 1997). Determinados movimientos, muestran una acentuada disminución de la velocidad y amplitud a medida que se prolonga la tarea (Watts y Koller, 1997).

Evidentemente, el conocer unos tiempos concretos y poder vincularlos a un nivel de dificultad con el objetivo de complicar la tarea es algo difícil puesto que se verá muy condicionado por el tipo de movimiento repetitivo y por las características personales de cada paciente. A pesar de ello podríamos hablar de:

- ❖ Tareas de duración cortas: En las cuales no se observa un deterioro considerable de la ejecución del movimiento.
- ❖ Tareas de duración media : En la que se observa una pérdida en la realización correcta de la ejecución sin llegar a imposibilitar el movimiento.
- ❖ Tareas de duración larga: Es muy difícil mantener el movimiento y se observa un deterioro considerable del movimiento.

Para aplicar este criterio se ha optado por establecer una serie de duraciones del movimiento, que irían desde 10 segundos hasta 3 minutos de ejecución continuada. De todos modos, la duración total de cada movimiento se fraccionaba en series para permitir un mayor volumen de trabajo separados por un periodo de descanso o recuperación.

Criterios no aplicados en este estudio

6. Contexto en el que se produce el movimiento.

Es conocido que ciertos deterioros motores en los pacientes con EP tienen una estrecha relación con el contexto en el que se desarrollan. Así y referido a la marcha, los episodios de bloqueo se incrementan en situaciones cotidianas en las que existen multitud de estímulos (encontrarse en un centro comercial, pasar a través de una puerta, etc...). Por otra parte, las mejoras conseguidas por la rehabilitación solo se evidencian en el contexto en la que ésta se ha llevado a cabo, con mínimas transferencias a otras situaciones (Morris, 1995). Este hecho lo hemos podido comprobar en la Asociación Parkinson Galicia, en cuyas reuniones periódicas de los diferentes especialistas (fisioterapeutas, logopedas,...) había un consenso al afirmar que los pacientes, una vez que salían del lugar donde realizaban las diferentes terapias, no eran capaces de manifestar muchas de las mejoras conseguidas en las mismas.

Por ello, atendiendo a si las tareas se llevan a cabo o no en situaciones controladas se hablará de:

- ❖ Tareas cerradas o sin incertidumbre: En las cuales el terapeuta controla absolutamente todos los estímulos que recibe el EP.
- ❖ Tareas abiertas ó con incertidumbre: En las cuales no es posible controlar los estímulos del entorno.

7. Cuántas personas intervienen en la tarea.

Con relación a si es una tarea individual o si en su ejecución participa más de un paciente. El que el sujeto realice una tarea solo o en compañía puede presentar un impedimento o por contra una ventaja en relación al objetivo que se persigue. Por ejemplo, el desplazarse a un ritmo con un compañero le permite una mayor información externa, en este caso la referencia del compañero, por lo que la realización puede verse favorecida.

Por otra parte pensemos en el fenómeno que se produce cuando indicamos a un determinado número de personas que sigan un ritmo externo, es fácilmente observable como entre todas las personas se produce una sincopación, es decir todas ellas llevan el mismo ritmo, pero generalmente este ritmo difiere del que se les impone externamente (Fraisse, 1976). Por tanto, y en relación con el número de personas necesarias para realizar una tarea, hablaremos de tareas individuales ó de tareas colectivas.

A partir de estos criterios desarrollamos las tareas, de tal modo que las mismas quedaban descritas por el tipo de movimiento a realizar; si se hacía en presencia o ausencia de estimulación sonora, si esta estimulación era proporcionada por un metrónomo o estaba englobada en una melodía, qué frecuencia se utilizaba y cuánto tiempo se mantenía el movimiento. No obstante y para una mejor y más fácil planificación de las sesiones se definió la tarea simplemente como el tipo de movimiento a realizar mientras que los restantes criterios se utilizarían para conocer bajo qué condiciones de estimulación sonora se desarrollaba la misma. Estos criterios nos permitían una fácil manipulación temporal de la tarea con objeto de facilitar o dificultar su realización.

3.4.3. DISEÑO DE LAS SESIONES.

Las sesiones se diseñaron en función de dos grandes contenidos: movimientos de los miembros superiores y la movimientos relacionados con la marcha. Estos contenidos, presentes en todas las sesiones, se alternaban a lo largo del desarrollo de las mismas.

La duración de las sesiones variaba en un intervalo de tiempo que iba de los 45' (las primeras sesiones) hasta 1 hora.

A continuación se muestra una serie de gráficas que indica el total del tiempo empleado en el programa en función de la realización del movimiento en presencia (sincronización), ausencia (reproducción), o ambas (sincronización-reproducción); en relación al tipo de movimiento realizado; la frecuencia sonora utilizada etc... Primeramente se indica los movimientos del miembro superior y posteriormente los movimientos vinculados a la marcha.

a) *Cuantificación del trabajo con los movimientos del miembro superior.*

Se muestra en la figura 21 la distribución de los principales movimientos realizados con los miembros superiores.

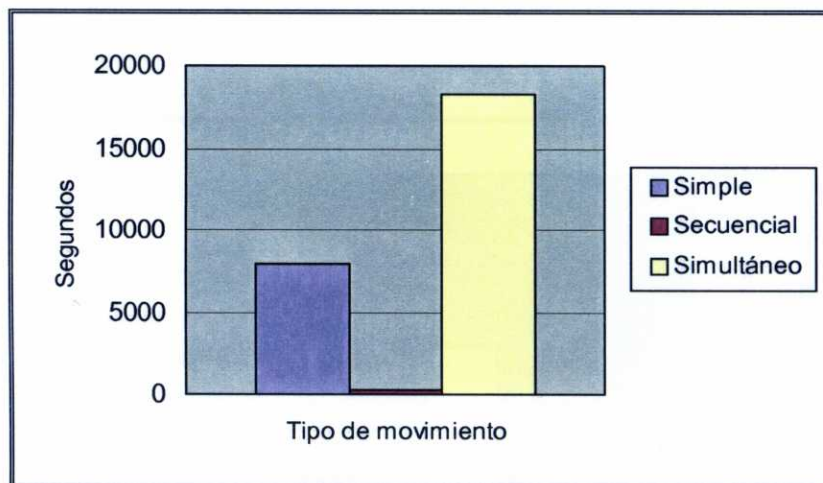


Fig. 21. Tiempo total de realización de los diferentes tipos de movimiento del miembro superior.

Como se puede comprobar el mayor tiempo de trabajo correspondió a los movimientos simultáneos y a los movimientos simples mientras los secuenciales apenas tuvieron protagonismo. A continuación en la figura 22 se muestra la distribución de los diferentes movimientos realizados dentro de la categoría de movimientos simultáneos, los cuales se ha comprobado han sido los más utilizados en el programa.

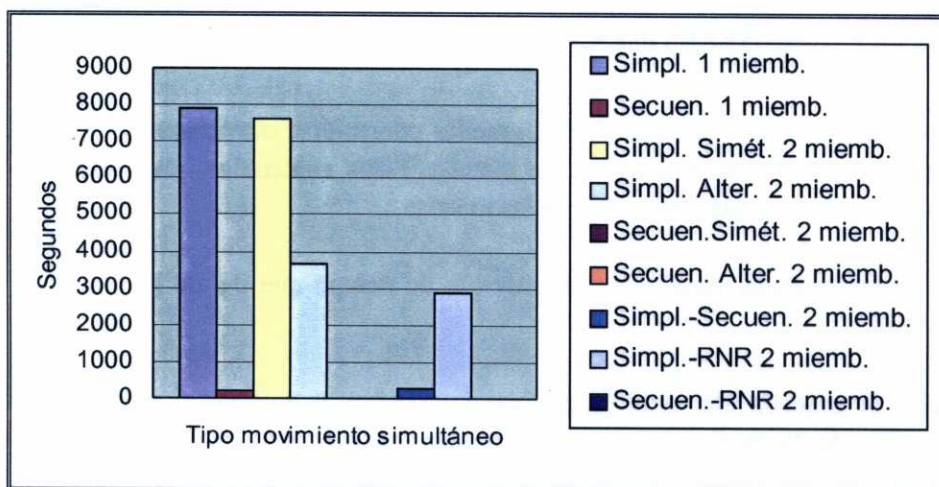


Fig. 22. Tiempo total de realización de los diferentes tipos de movimiento simultáneos del miembro superior. RNR: repetitivo no rítmico.

En esta figura se puede observar como ciertos tipos de movimientos simultáneos no han sido utilizados en el programa, o bien el tiempo empleado en ellos es despreciable en relación a los restantes movimientos.

En relación a la utilización de la señal sonora, en cuanto a la sincronización, sincronización ó sincronización-reproducción se refiere, se presenta en la siguiente figura la carga temporal de cada una. La sincronización-reproducción (S-R) se desglosa en tiempo de sincronización y tiempo de reproducción.

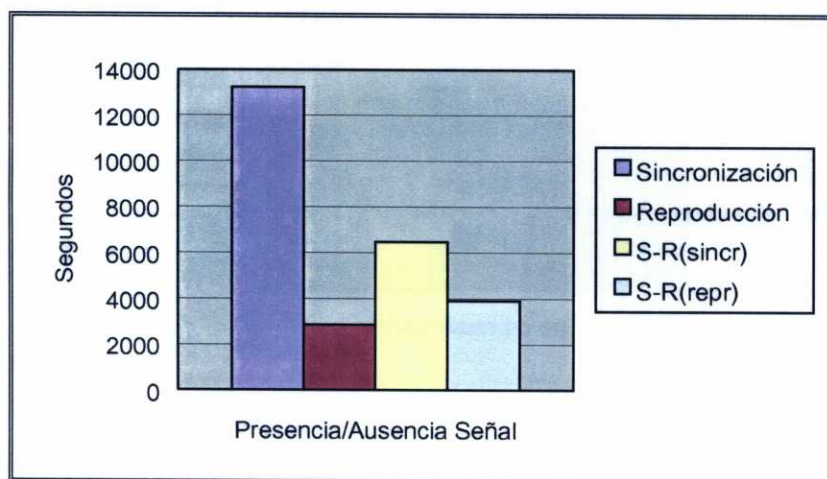


Fig. 23. Tiempo total de trabajo en presencia o ausencia de señal sonora del miembro superior. S-R: sincronización-reproducción.

Como se puede comprobar la mayor cantidad de trabajo corresponde a las tareas de sincronización. Incluso en las tareas de sincronización-reproducción la mayor parte del tiempo correspondía a la ejecución en presencia de señal sonora.

Hacemos ahora referencia a cuál o cuáles han sido las frecuencias sonoras más utilizadas para la realización de todos los movimientos de los miembros superiores independientemente de si la tarea es de sincronización o reproducción (figura 24).

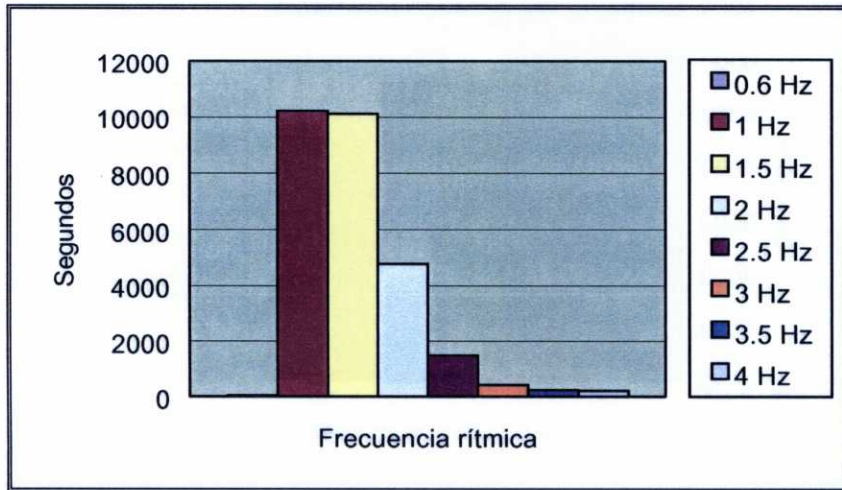


Fig. 24. Distribución del tiempo de trabajo en función de las frecuencias sonoras utilizadas en los movimientos del miembro superior.

Las frecuencias más utilizadas se encontraron en el rango de 1-2.5 Hz, aunque como se puede comprobar el protagonismo principal correspondió a 1 y 1.5 Hz, mientras que otras cadencias apenas tuvieron presencia (0.6 y 4 Hz).

b) Cuantificación del trabajo con los movimientos asociados a la marcha.

Se muestra en la figura 25 la distribución de los principales movimientos realizados durante la marcha con los miembros superiores.

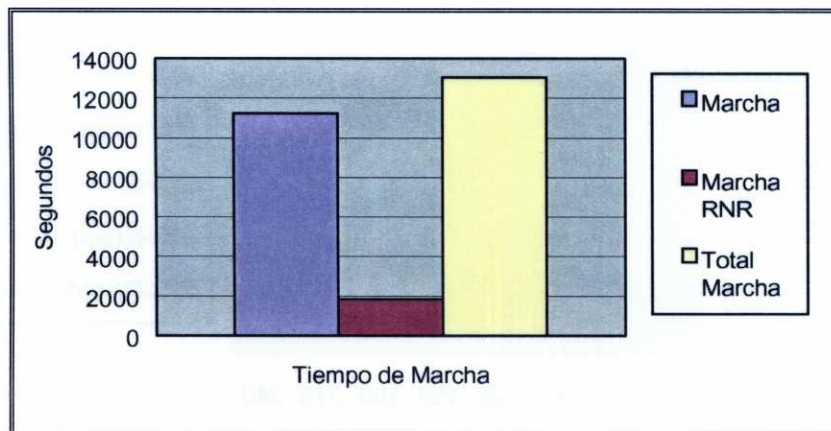


Fig. 25. Tiempo total de realización de los diferentes tipos de movimiento asociados a la marcha. Marcha RNR: Marcha con movimiento rítmico no repetitivo. RNR: repetitivo no rítmico.

Como se puede apreciar en la figura superior únicamente las tareas realizadas fueron la marcha propiamente dicha, y la marcha junto con la realización de movimientos repetitivos no rítmicos.

A continuación la distribución del trabajo en función de la utilización o no de señal sonora (figura 26).

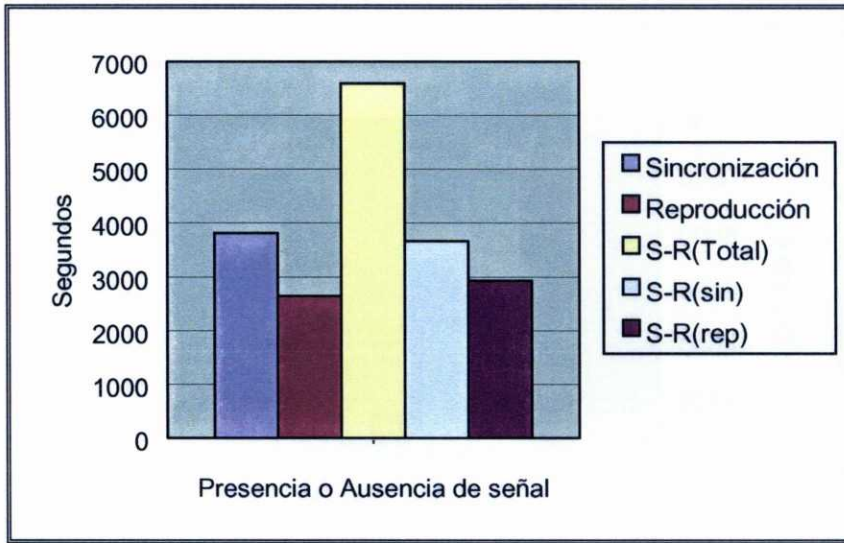


Fig. 26. Tiempo total de trabajo en presencia o ausencia de señal sonora en la marcha. S-R: sincronización-reproducción.

Como se puede comprobar la mayor cantidad de trabajo corresponde a las tareas de sincronización. Incluso en las tareas de sincronización-reproducción la mayor parte del tiempo correspondía a la ejecución en presencia de señal sonora.

Para finalizar este apartado se indica en la figura 27 las diferentes frecuencias sonoras utilizadas tanto en tareas de reproducción como de sincronización.

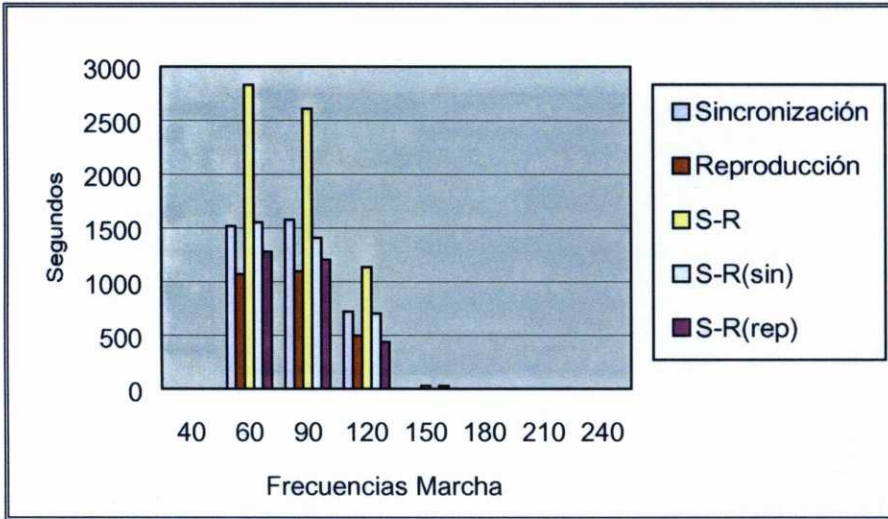


Fig. 27. Tiempo total de trabajo en cada una de las frecuencias utilizadas en la marcha distribuidas en relación a si la tarea era de sincronización, reproducción y /o sincronización reproducción.

3.4.4. TEMPORIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LOS CONTENIDOS.

Las sesiones se establecieron en orden creciente a su exigencia y complejidad motora. Esta complejidad atendía tanto al tipo de movimiento a realizar (tarea), como a los parámetros temporales (estimulación rítmica) que definían el mismo. Esto se cumplía tanto para la marcha como para los movimientos del miembro superior. Por tanto la progresión seguida en la distribución de los contenidos a lo largo de las diferentes sesiones fueron en base a :

1º: Introducción paulatina de movimientos cada vez más complejos, tal y como se puede comprobar en la figura 28, que muestra la distribución de los diferentes tipos de movimientos simultáneos a lo largo de las 4 semanas que duró el programa. Se muestran únicamente los movimientos simultáneos del miembro superior pues fueron los más utilizados y sirven como ejemplo representativo. Se observa claramente como en la primera semana prácticamente se utilizaban dos tipos de movimientos rítmicos pero a medida que se sucedían las sesiones se iban incorporando nuevos movimientos.

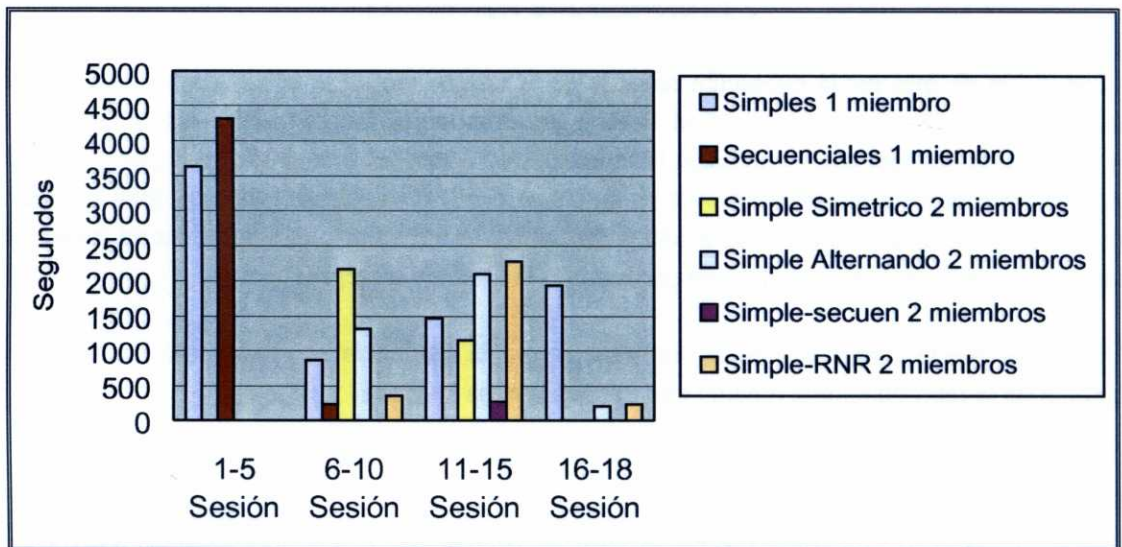


Fig. 28. Distribución de los diferentes movimientos simultáneos del miembro superior a lo largo de las diferentes sesiones. RNR: Repetitivo no rítmico.

2º: Utilización de la señal sonora de tal modo que primeramente la tarea se realizaba siempre en sincronización con la señal; en posteriores sesiones se utilizaba la sincronización-reproducción y como último paso la tarea se realizaba en reproducción. Esto se puede comprobar en la figura 29 que muestra la utilización de la señal sonora a lo largo de las 4 semanas. Se puede comprobar como se va incrementando el tiempo total de trabajo de reproducción hasta la 3ª semana. La razón de que en la última semana disminuya su presencia se justifica en que solamente se realizaron 3 de las 5 sesiones programadas.

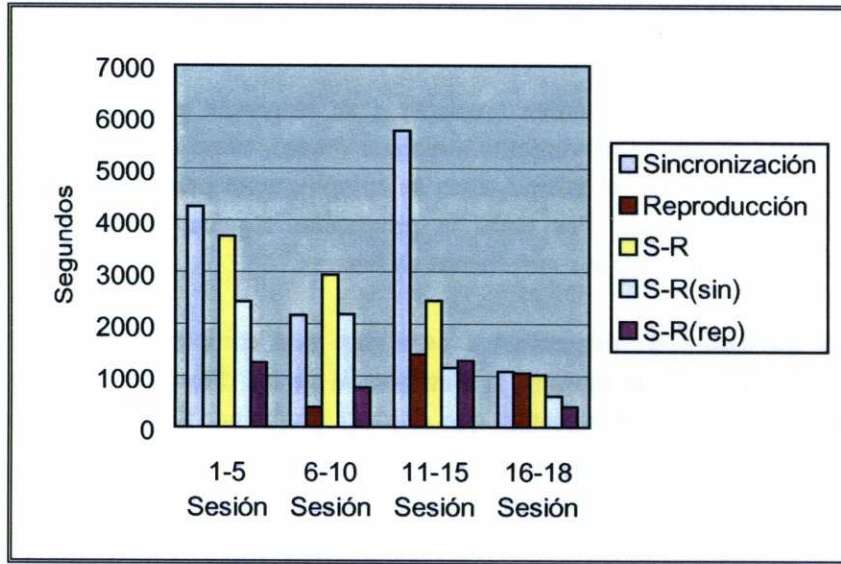


Fig. 29. Distribución de la utilización de la señal sonora a lo largo de las diferentes sesiones.
S-R: sincronización-reproducción.

Con el fin de mostrar la evolución seguida en la utilización de la señal sonora establecimos un cociente $[(S-R) / (S+R)]$ donde S es el tiempo de sincronización y R el de reproducción y cuya evolución nos indica una tendencia hacia la reproducción o una tendencia hacia la sincronización. Los valores de este cociente se pueden mover en un rango de +1 a -1, donde un valor igual a 0 indica un mismo tiempo de trabajo de sincronización y reproducción, un valor positivo indica un mayor trabajo de sincronización y un valor negativo un predominio del trabajo de reproducción.

Como se puede comprobar en la siguiente figura la tendencia es claramente hacia una mayor utilización de la reproducción a medida que transcurren las sesiones.

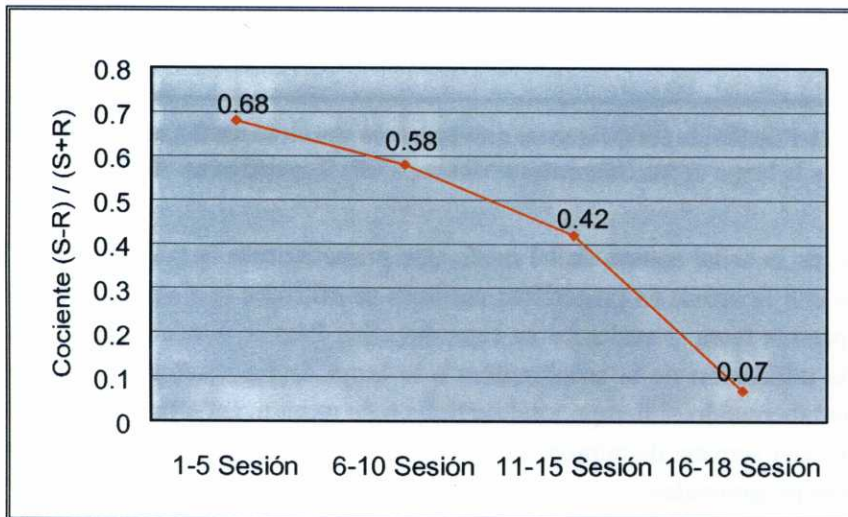


Figura 30. Evolución del cociente (S-R) / (S+R).

CUARTA PARTE

ANÁLISIS DE LOS DATOS



4.1. REGISTRO Y TRATAMIENTO DE LOS DATOS.

Tanto para la evaluación motora del miembro superior como de la marcha se utilizaron unas fichas de registro en los que se indicaban aspectos referentes al paciente así como del día y fecha de la evaluación. En dichas fichas se incluía las diferentes pruebas a realizar en cada una de las evaluaciones, así como los datos correspondientes a la señal y ritmo sonora a proporcionar. Se adjuntaban también anotaciones referentes a fenómenos observados en la realización de las pruebas por parte de los pacientes.

En todas las evaluaciones los datos se adquirían de manera directa e inmediata en el software del sistema DAS-DAM quedando almacenados de manera automática.

En la evaluación del miembro superior, en todas aquellas pruebas de sincronización con el dedo índice se procedió a eliminar los 4 primeros golpes además del último (los primeros golpes eran un ensayo-error hasta sincronizar correctamente, mientras que el último podía verse falseado por la finalización automática de la prueba).

En lo referente a todas las pruebas de la marcha, como los datos comenzaban a registrarse una vez que el sujeto pasaba entre el primer par de fotocélulas y finalizaban al cortar por el segundo par se omitieron el primer y último paso. En las pruebas de sincronización de la marcha, al encontrarse las fotocélulas a 2.5 metros del inicio del pasillo los 3 primeros pasos no eran registrados por el sistema. La amplitud de la marcha fue obtenida de una forma indirecta a partir de los datos de velocidad y frecuencia registrados en el sistema DAS-DAM.

Posteriormente los datos eran exportados a una hoja de cálculo de Microsoft Excel 97 para Windows 95. En esta hoja de cálculo se procedió a calcular algunas variables derivadas de los datos exportados como el PDT. A continuación se exportaron al paquete estadístico SPSS/PC+7.52 para Windows (Licencia de la Universidad de A Coruña) para su posterior análisis estadístico.

4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

En el análisis estadístico se emplearon las siguientes pruebas:

1. PRUEBAS PARAMÉTRICAS:

- Prueba de normalidad Kolgomorov-Smirnoff (Lilliefors).
- Prueba de homogeneidad de Levene.
- ANOVA (previa comprobación de la normalidad y homogeneidad).
- “t” de Student para muestras relacionadas (previa comprobación de la normalidad y homogeneidad).
- “t” de Student para muestras independientes (previa comprobación de la normalidad y homogeneidad).
- Regresión lineal.

2. PRUEBAS NO PARAMÉTRICAS:

- Prueba de los signos.
- Prueba de Wilcoxon.
- Prueba de Mann-Whitney.

Se tuvieron en cuenta en el análisis las siguientes indicaciones:

- A) En el caso de no poder aplicar una “t” de Student, por falta de normalidad u homogeneidad de su varianza se realizaron las correspondientes pruebas no paramétricas.
- B) El ANOVA se aplicó a pesar de que en alguno de los grupos a comparar no cumpliera la normalidad u homogeneidad en base a la robustez de esta prueba en presencia de un incumplimiento de estos condicionantes.
- C) Cuando los resultados de un ANOVA mostraban interacciones significativas entre los factores a evaluar, se procedió a aplicar pruebas para dos muestras ya que en presencia de interacciones significativas el ANOVA no estudia correctamente los efectos individuales de cada factor.

Observación: En el análisis de las pruebas de golpeo con el dedo índice se prescindió de la prueba de 0.5 Hz, si bien se documentan los datos y se incluye en las diferentes figuras. Esta decisión fue tomada en base a un análisis en la que se comprobó que esta prueba presentaba diferencias significativas con las restantes en ambos grupos. El haber incluido esta prueba en el análisis estadístico hubiera distorsionado los resultados.

QUINTA PARTE

RESULTADOS Y DISCUSIÓN



5.1. ANTES DEL PROGRAMA DE INTERVENCIÓN.

5.1.1. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN MOTORA MIEMBRO SUPERIOR.

5.1.1.1. Resultados de las pruebas de golpeo a la velocidad preferida y golpeo a la máxima velocidad.

La "t" de Student para grupos independientes muestra diferencias significativas ("t" $=$ 2.451 $p=$ 0.021) entre los grupos para la frecuencia de golpeo a la máxima velocidad pero no así en la de golpeo a la velocidad preferida ("t" $=$ 1.444 $p=$ 0.160). Los pacientes con EP alcanzan una frecuencia de 4.41 Hz a su máxima velocidad mientras que los controles llegan a 5.3 Hz. En relación al CV los pacientes con EP presentan unos valores significativamente mayores que los sujetos control en ambas pruebas ("t" $=$ 3.218 $p=$ 0.003 en el golpeo a la velocidad preferida y "t" $=$ 2.340 $p=$ 0.027 en el golpeo a la máxima velocidad). Se observa (tabla 19) como se incrementa el CV cuando se realiza el golpeo a la máxima velocidad en ambos grupos en comparación a cuando lo realizan a su frecuencia preferida. No obstante este incremento es significativo únicamente para el grupo control ("t" $=$ 2.528 $p=$ 0.024)

Tabla 19. Media y desviación típica de la cadencia de golpeo y del CV, de pacientes con EP y sujetos control, en las pruebas de golpeo a la velocidad preferida y golpeo a la máxima velocidad.

	FRECUENCIA PREFERIDA		FRECUENCIA MÁXIMA	
	PACIENTES	CONTROLES	PACIENTES	CONTROLES
Frecuencia (Hz)	2.51 (1.19)	1.89 (0.63)	4.41 (1.05)	5.35 (1.14)
CV(%)	16.2 (13)	5.3 (1.5)	18.02 (9.20)	10.69 (7.9)

Los pacientes con EP presentan una peor estabilidad temporal en ambas pruebas en relación a los sujetos control. Por otra parte cuando se les manda golpear a su máxima velocidad los pacientes con EP no son capaces de desarrollar frecuencias de golpeo tan elevadas como los sujetos sanos.

5.1.1.2. Resultados de las pruebas de reproducción de golpeo (0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4 Hz).

Como se puede observar en la tabla 20, en ausencia de señal sonora, tanto los pacientes de Parkinson como los sujetos control presentan unas frecuencias de golpeo más rápidas que las de referencia. El Anova de dos vías (prueba*grupo) indica que no existen diferencias significativas ni en la cadencia de golpeo ("F"=0.010 p=0.919) ni en el porcentaje de desajuste temporal (PDT) ("F"=0.373 p=0.546). Existen sin embargo en el CV ("F"=10.601 p=0.003), obteniéndose unos valores siempre superiores en los pacientes con EP.

Tabla 20. Media y desviación típica de la frecuencia de golpeo, del PDT y del CV, de pacientes con EP y sujetos control, en las pruebas de reproducción.

FRECUENCIA REQUERIDA	PACIENTES			CONTROLES		
	FRECUENCIA	PDT	CV	FRECUENCIA	PDT	CV
0.5 Hz (2000 ms)	0.67 (0.23)	27.11 (20.43)	13.31 (11.88)	0.63 (0.22)	40.76 (57.62)	6.25 (3.16)
1 Hz (1000 ms)	1.17 (0.30)	15.35 (14.24)	14 (14.8)	1.10 (0.16)	9.61 (9.31)	5.3 (2.7)
1.5 Hz (666 ms)	1.86 (0.58)	22.87 (21.91)	17.79 (22.1)	1.64 (0.36)	18.32 (27.62)	5.8 (3.78)
2 Hz (500 ms)	2.43 (0.48)	15.51 (12.17)	15.1 (14.6)	2.27 (0.38)	11.07 (11.63)	5.6 (2.5)
2.5 Hz (400 ms)	2.88 (0.40)	12.14 (10.25)	18.08 (16.52)	2.99 (0.62)	13.77 (13.63)	6.52 (2.95)
3 Hz (330 ms)	3.37 (0.44)	12.81 (8.71)	21 (15.8)	3.66 (0.59)	15.65 (11.68)	10.1 (9.7)
3.5 Hz (280 ms)	3.95 (0.53)	8.75 (9.99)	22.6 (12)	4.16 (0.47)	13.24 (9.08)	7.8 (3.2)
4 Hz (250 ms)	4.15 (0.47)	8.45 (6.29)	23.9 (11.1)	4.43 (0.37)	10.49 (5.78)	7.9 (3.8)

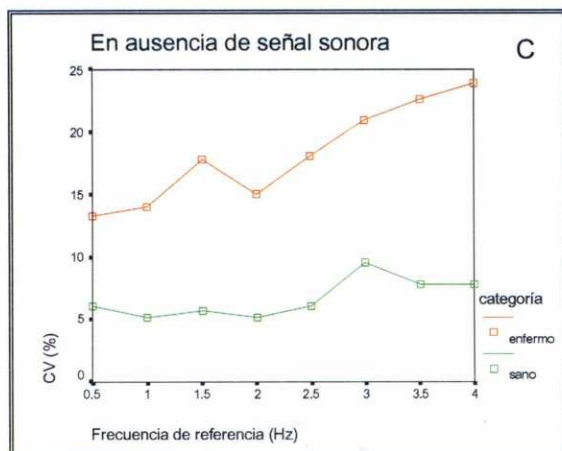
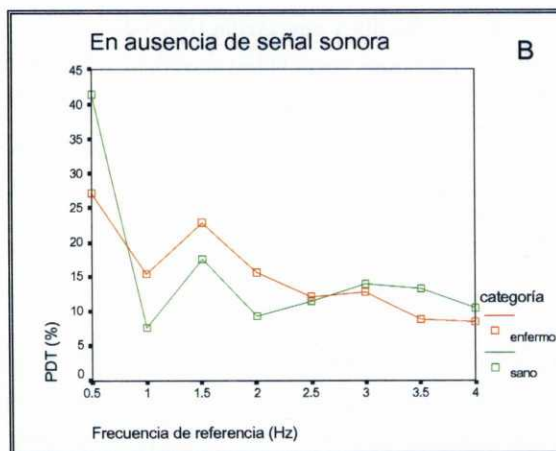
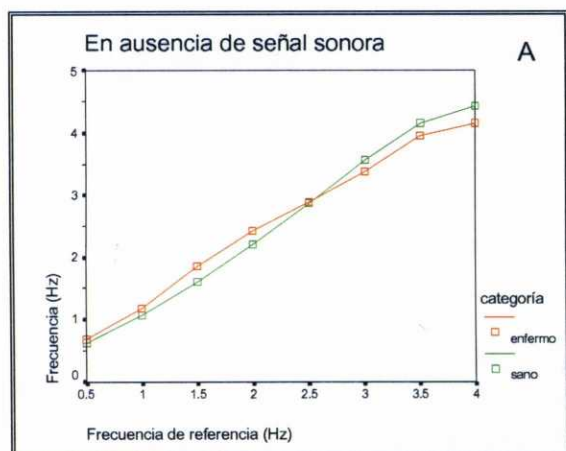


Fig. 31. Evolución de los valores medios de los parámetros de estudio en las diferentes pruebas de reproducción:

A- Frecuencia de golpeo.

B- Porcentaje de desajuste temporal.

C- Coeficiente de variación.

Como se puede comprobar en la tabla 21 existe una tendencia en ambos grupos a golpear a una cadencia superior a la de referencia.

Tabla 21. Número de casos en los que aparecen frecuencias superiores e inferiores a las de referencia. La “N” se refiere al número de casos superiores a la frecuencia de referencia y “n” al número de casos inferiores.

FRECUENCIA REQUERIDA	FRECUENCIA DEL GOLPEO	
	PACIENTES	CONTROLES
0.5 Hz (2000 ms)	N=12 n=3	N=12 n=3
1 Hz (1000 ms)	N=12 n=3	N=12 n=3
1.5 Hz (666 ms)	N=12 n=3	N=13 n=2
2 Hz (500 ms)	N=15	N=12 n=3
2.5 Hz (400 ms)	N=14 n=1	N=15
3 Hz (330 ms)	N=13 n=2	N=15
3.5 Hz (280 ms)	N=14 n=1	N=14
4 Hz (250 ms)	N=8 n=5	N=13 n=1

Los pacientes con EP a medida que aumenta la frecuencia de referencia evidencian un empeoramiento en la estabilidad temporal de su respuesta tal y como se puede observar en la figura 31C. La mayoría de ellos cuando reproducían a frecuencias superiores a 2 Hz evidenciaban un gran número de fenómenos de “deriva” y “bloqueo”, es decir, los pacientes comenzaban a golpear cada vez más rápido que la frecuencia de referencia para a continuación tener un pequeño bloqueo. Este ciclo deriva-bloqueo puede tener lugar en más de una ocasión en una misma prueba (ver figura 32). Esto ciclo deriva-bloqueo no aconteció en ninguno de los sujetos control.

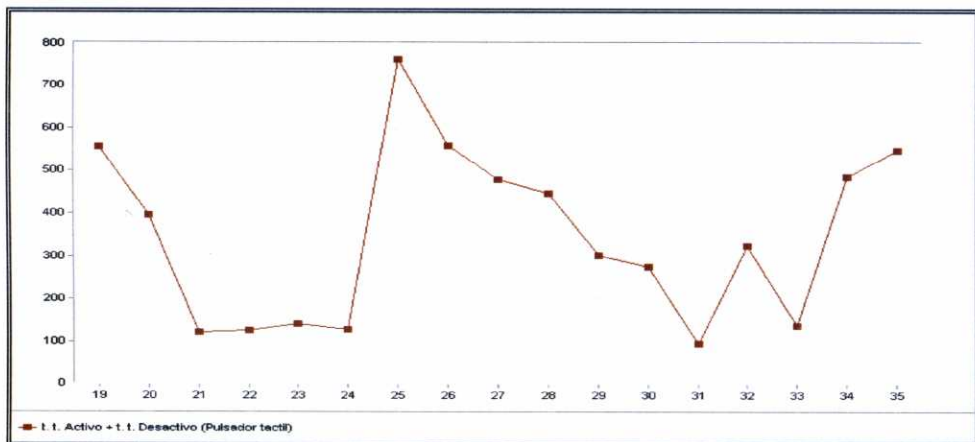


Fig. 32. Ejemplo de los fenómenos de “deriva” y “bloqueo”. En el eje vertical el intervalo entre golpes (en milisegundos) y en el eje horizontal el número de golpeo. Reproducción 2 Hz de la paciente G.P.V.

En resumen, cuando se les insta a los sujetos a escuchar y reproducir mediante el golpeo con el dedo índice diferentes ritmos sonoros tanto los sujetos control como los pacientes con EP desarrollan unas frecuencias de golpeo similares y ajustan en relación al ritmo de referencia del mismo modo, si bien los pacientes muestran una peor estabilidad temporal de su respuesta a lo largo de cada prueba. A frecuencias superiores a 2 Hz los pacientes manifiestan una peor estabilidad temporal acompañada de la presencia de fenómenos de deriva y bloqueo que no tienen lugar en los sujetos control.

5.1.1.3. Resultados de las pruebas de sincronización de golpeo (0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4hz).

En presencia de señal sonora se observa que a excepción de la prueba de 2 Hz los pacientes de EP muestran una frecuencia de golpeo superior a los sujetos control (tabla 22), si bien el análisis estadístico no muestra diferencias significativas entre ambos grupos ("F"²=2.728 p=0.110). El CV, siempre mayor en los pacientes con EP, muestra diferencias significativas únicamente a partir de 2 Hz, es decir, a 2.5 Hz ("t"²= 2.225 p=0.042), a 3 Hz ("t"²=3.172 p=0.006), a 3.5 Hz ("t"²=3.496 p=0.003) y a 4 Hz ("t"²=3.491 p=0.003). En relación al PDT el Anova mostró un efecto significativo del factor grupo ("F"²=4.956 p=0.034) lo que indica un peor ajuste sobre las frecuencias de referencia por parte de los pacientes con EP (figura 33).

Tabla 22. Media y desviación típica de la frecuencia de golpeo, del PDT y del CV, de pacientes con EP y sujetos control, en las pruebas de sincronización.

FRECUENCIA REQUERIDA	PACIENTES			CONTROLES		
	FRECUENCIA	PDT	CV	FRECUENCIA	PDT	CV
0.5 Hz (2000 ms)	0.54 (0.10)	7.69 (11.6)	17.62 (19.57)	0.51 (0.03)	3.23 (4.86)	10.39 (7.67)
1 Hz (1000 ms)	1.02 (0.07)	3.12 (5.13)	9.5 (10.2)	1.00 (0.01)	0.44 (0.56)	5.3 (1.9)
1.5 Hz (666 ms)	1.61 (0.18)	5.04 (9.11)	12.03 (13.31)	1.52 (0.02)	0.50 (1.18)	5.37 (2.17)
2 Hz (500 ms)	2.03 (0.31)	8.76 (18.34)	14.5 (20.5)	2.00 (0.03)	0.54 (1.25)	4.8 (1.6)
2.5 Hz (400 ms)	2.72 (0.36)	6.97 (10.43)	13.38 (13.8)	2.50 (0.19)	3.21 (7.45)	5.36 (2.14)
3 Hz (330 ms)	3.41 (0.44)	10.76 (9.94)	19.6 (16.2)	3.16 (0.37)	3.42 (8.54)	6.2 (2.5)
3.5 Hz (280 ms)	4.02 (0.55)	11.27 (10.24)	19 (12.5)	3.80 (0.47)	4.84 (9.79)	7.3 (3.7)
4 Hz (250 ms)	4.28 (0.58)	9.23 (8.76)	21.8 (13.3)	4.25 (0.57)	5.62 (10.03)	9.1 (4.8)

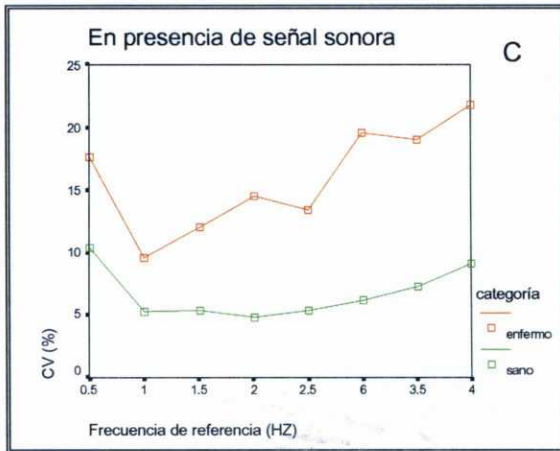
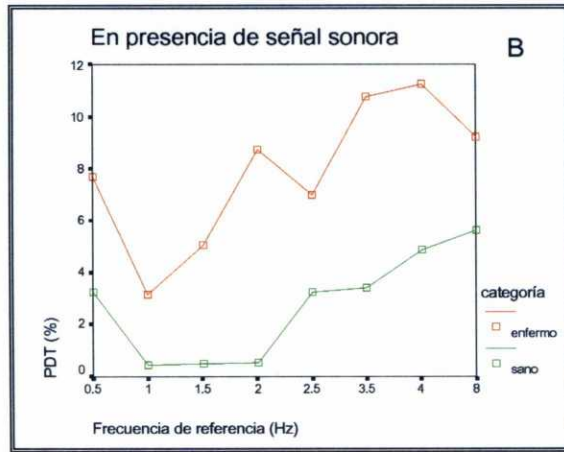
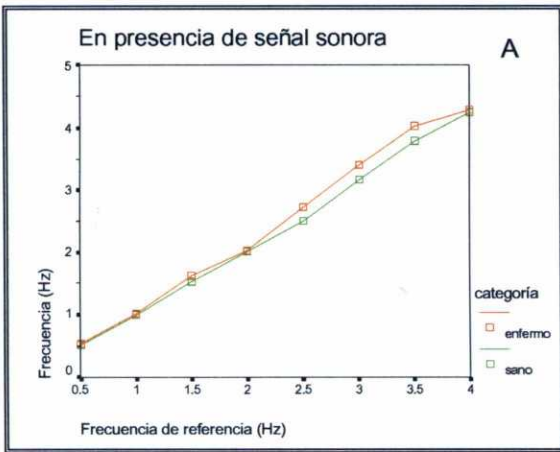


Fig. 33. Evolución de los valores medios de los parámetros de estudio en las diferentes pruebas de sincronización.

- A- Frecuencia de golpeo.**
- B- Porcentaje de desajuste temporal.**
- C- Coeficiente de variación.**

Nuevamente se observa la tendencia a realizar una frecuencia de golpeo superior a la de referencia para ambos grupos (tabla 23).

Tabla 23. Número de casos en los que aparecen frecuencias superiores e inferiores a las de referencia. La “N” se refiere al número de casos superiores a la frecuencia de referencia y “n” al número de casos inferiores.

FRECUENCIA DE REFERENCIA	FRECUENCIA DEL GOLPEO	
	PACIENTES	CONTROLES
0.5 HZ (2000 MS)	N=12 n=3	N=12 n=3
1 HZ (1000 MS)	N=7 n=8	N=14 n=1
1.5 HZ (666 MS)	N=15	N=15
2 HZ (500 MS)	N=8 n=7	N=10 n=5
2.5 HZ (400 MS)	N=10 n=5	N=12 n=3
3 HZ (330 MS)	N=14 n=1	N=15
3.5 HZ (280 MS)	N=11 n=4	N=15
4 HZ (250 MS)	N=10 n=5	N=11 n=4

Al igual que ocurría en las pruebas de reproducción, se observó en los pacientes de EP la aparición de episodios de deriva-bloqueo cuya frecuencia se incrementaba a medida que la cadencia de referencia era más elevada. No obstante, tanto en los sujetos control como en los pacientes se producía en ocasiones una pérdida momentánea del ritmo representada en la ausencia de un golpeo tal y como muestra las figura 34.

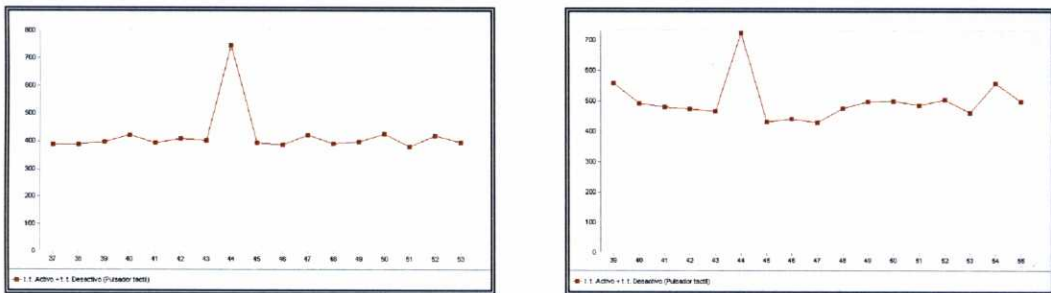


Fig. 34. Ejemplos de la pérdida momentánea del ritmo. La figura de la izquierda corresponde a un paciente golpeando a 2.5 Hz y la figura de la derecha a un sujeto control a 2 Hz.

En otras ocasiones alguno de los pacientes con EP y sujetos control eran incapaces de sincronizar una cadencia desde el comienzo mismo de la prueba mostrando una respuesta acelerada (figura 35)

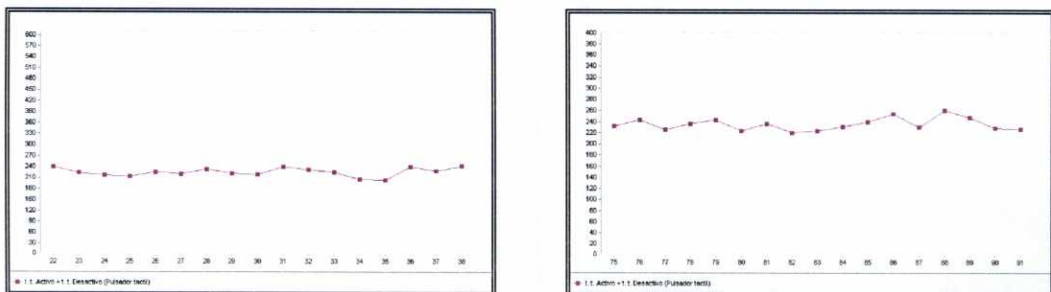


Fig. 35. Ejemplos de fenómeno de aceleración “*fastening phenomenon*” a 3 Hz. La figura de la izquierda corresponde a un paciente que presenta un intervalo entre golpes de 233.67 frente a los 330 ms de la frecuencia de referencia. La figura de la derecha corresponde a un sujeto control que presenta un intervalo entre golpes de 277.87 ms frente a los 330 ms de la frecuencia de referencia.

En resumen, cuando se les insta a sincronizar un ritmo externo, el grupo de pacientes con EP tienen un peor ajuste sobre la cadencia de referencia que los sujetos control, siendo la cadencia de golpeo entre ambos grupos significativamente diferente. Por otra parte, los pacientes con EP muestran una peor estabilidad temporal en todas las pruebas que los sujetos control siendo estas diferencias significativas a partir de 2 Hz.

5.1.1.4. Resultados de las pruebas de reproducción vs. sincronización.

El análisis estadístico llevado a cabo indica lo siguiente:

a) En relación a la frecuencia de golpeo.

La presencia de señal sonora provocó un efecto significativo en el grupo control ($F=7.561$ $p=0.017$) mientras que en los pacientes el efecto significativo fue únicamente en la prueba de 2 Hz ($t=3.894$ $p=0.002$). Se muestran los valores descriptivos en la tabla 24 y la representación gráfica en la figura 36.

Tabla 24. Media y desviación típica de las frecuencias de golpeo en el grupo de pacientes con EP y grupo control para las pruebas de reproducción y sincronización.

FRECUENCIA REQUERIDA	PACIENTES		CONTROLES	
	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN
0.5 Hz (2000 ms)	0.67 (0.23)	0.54 (0.10)	0.63 (0.22)	0.51 (0.03)
1 Hz (1000 ms)	1.17 (0.30)	1.02 (0.07)	1.10 (0.16)	1.00 (0.01)
1.5 Hz (666 ms)	1.86 (0.58)	1.61 (0.18)	1.64 (0.36)	1.52 (0.02)
2 Hz (500 ms)	2.43 (0.48)	2.03 (0.31)	2.27 (0.38)	2.00 (0.03)
2.5 Hz (400 ms)	2.88 (0.40)	2.72 (0.36)	2.99 (0.62)	2.50 (0.19)
3 Hz (330 ms)	3.37 (0.44)	3.41 (0.44)	3.66 (0.59)	3.16 (0.37)
3.5 Hz (280 ms)	3.95 (0.53)	4.02 (0.55)	4.16 (0.47)	3.80 (0.47)
4 Hz (250 ms)	4.15 (0.47)	4.28 (0.58)	4.43 (0.37)	4.25 (0.57)

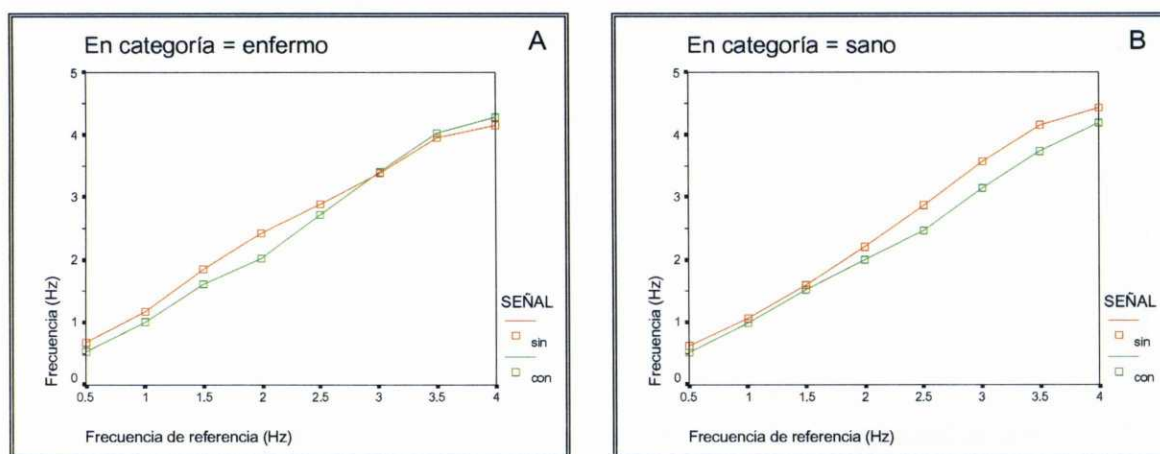


Fig. 36. Evolución de la frecuencia de golpeo (valores medios) en las diferentes pruebas de reproducción (sin señal) y sincronización (con señal). A- pacientes con EP; B- sujetos control.

b) En relación al porcentaje de desajuste temporal.

La presencia de señal sonora provocó una disminución significativa del PDT en el grupo control (“F”=32.118 p=0.000). En los pacientes la disminución se limitó a 1 Hz (“t”=3.530 p=0.003) y a 1.5 Hz (“t”=4.697 p=0.000). Se muestran los valores descriptivos en la tabla 25 y la representación gráfica en la figura 37.

Tabla 25. Media y desviación típica de los P.D.T. en el grupo de pacientes con EP y grupo control para las pruebas de reproducción y sincronización.

FRECUENCIA REQUERIDA	PACIENTES		CONTROLES	
	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN
0.5 Hz (2000 ms)	27.11 (20.43)	7.69 (11.6)	40.76 (57.62)	3.23 (4.86)
1 Hz (1000 ms)	15.35 (14.24)	3.12 (5.13)	9.61 (9.31)	0.44 (0.56)
1.5 Hz (666 ms)	22.87 (21.91)	5.04 (9.11)	18.32 (27.62)	0.50 (1.18)
2 Hz (500 ms)	15.51 (12.17)	8.76 (18.34)	11.07 (11.63)	0.54 (1.25)
2.5 Hz (400 ms)	12.14 (10.25)	6.97 (10.43)	13.77 (13.63)	3.21 (7.45)
3 Hz (330 ms)	12.81 (8.71)	10.76 (9.94)	15.65 (11.68)	3.42 (8.54)
3.5 Hz (280 ms)	8.75 (9.99)	11.27 (10.24)	13.24 (9.08)	4.84 (9.79)
4 Hz (250 ms)	8.45 (6.29)	9.23 (8.76)	10.49 (5.78)	5.62 (10.03)

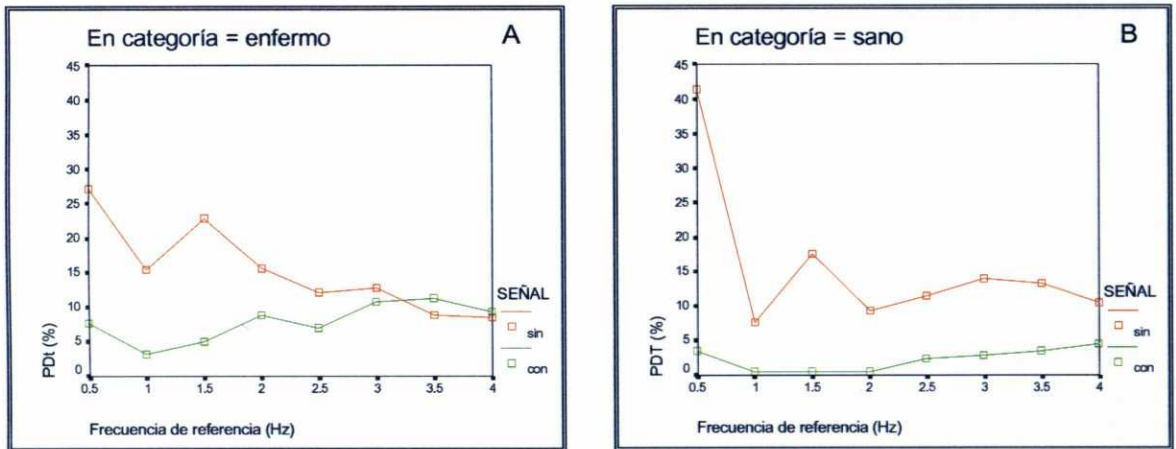


Fig. 37. Evolución del PDT (valores medios) en las diferentes pruebas de reproducción (sin señal) y sincronización (con señal). A- pacientes con EP; B- sujetos control.

c) En relación al coeficiente de variación.

En relación al CV (tabla 26 y figura 38) únicamente en el grupo de pacientes la señal sonora tuvo un efecto significativo (“F”=5.013 p=0.042) que se tradujo en una disminución del mismo. En los sujetos control la señal sonora no provocó un efecto significativo (“F”=1.813 p=0.201) sobre la estabilidad temporal.

Tabla 26. Media y desviación típica de los CV en el grupo de pacientes con EP y grupo control para las pruebas de reproducción y sincronización.

FRECUENCIA REQUERIDA	PACIENTES		CONTROLES	
	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN
0.5 Hz (2000 ms)	13.31 (11.88)	17.62 (19.57)	6.25 (3.16)	10.39 (7.67)
1 Hz (1000 ms)	14 (14.8)	9.5 (10.2)	5.3 (2.7)	5.3 (1.9)
1.5 Hz (666 ms)	17.79 (22.1)	12.03 (13.31)	5.8 (3.78)	5.37 (2.17)
2 Hz (500 ms)	15.1 (14.6)	14.5 (20.5)	5.6 (2.5)	4.8 (1.6)
2.5 Hz (400 ms)	18.08 (16.52)	13.38 (13.8)	6.52 (2.95)	5.36 (2.14)
3 Hz (330 ms)	21 (15.8)	19.6 (16.2)	10.1 (9.7)	6.2 (2.5)
3.5 Hz (280 ms)	22.6 (12)	19 (12.5)	7.8 (3.2)	7.3 (3.7)
4 Hz (250 ms)	23.9 (11.1)	21.8 (13.3)	7.9 (3.8)	9.1 (4.8)

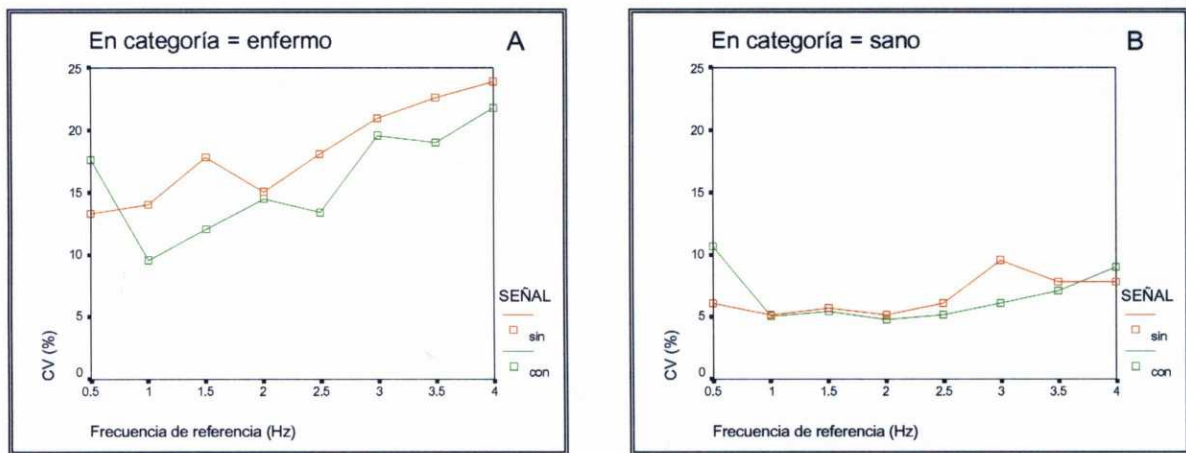


Fig. 38. Evolución del CV (valores medios) en las diferentes pruebas de reproducción (sin señal) y sincronización (con señal). A- pacientes con EP; B- sujetos control.

Hay que señalar que en los pacientes la estabilidad temporal empeoraba a medida que aumentaba el tiempo de la prueba, de tal modo que en los primeros 10'' el CV es menor que en los 30'' que dura la prueba (tabla 27).

Tabla 27. Coeficiente de variación a 2.5 hz en ausencia y presencia de señal controladora para 10'' y 30''.

PACIENTE CON EP	2.5 HZ. EN 10''		2.5 HZ. EN 30''	
	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN
M.G.V.	19.88	7.16	22.96	8.88
D.R.M.	25.81	4.9	53.91	48.61
B.A.V.	37.4	6.45	41.84	7.73
A.A.M.	44.09	33.71	48.59	42.2

Una representación gráfica de lo expuesto en la tabla anterior se muestra en los cuadros siguientes que corresponden a la paciente D.R.M. en la reproducción a 2 y 2.5 Hz y que reflejan claramente como a partir de aproximadamente los 10'' de prueba, la ejecución de la misma comienza a deteriorarse.

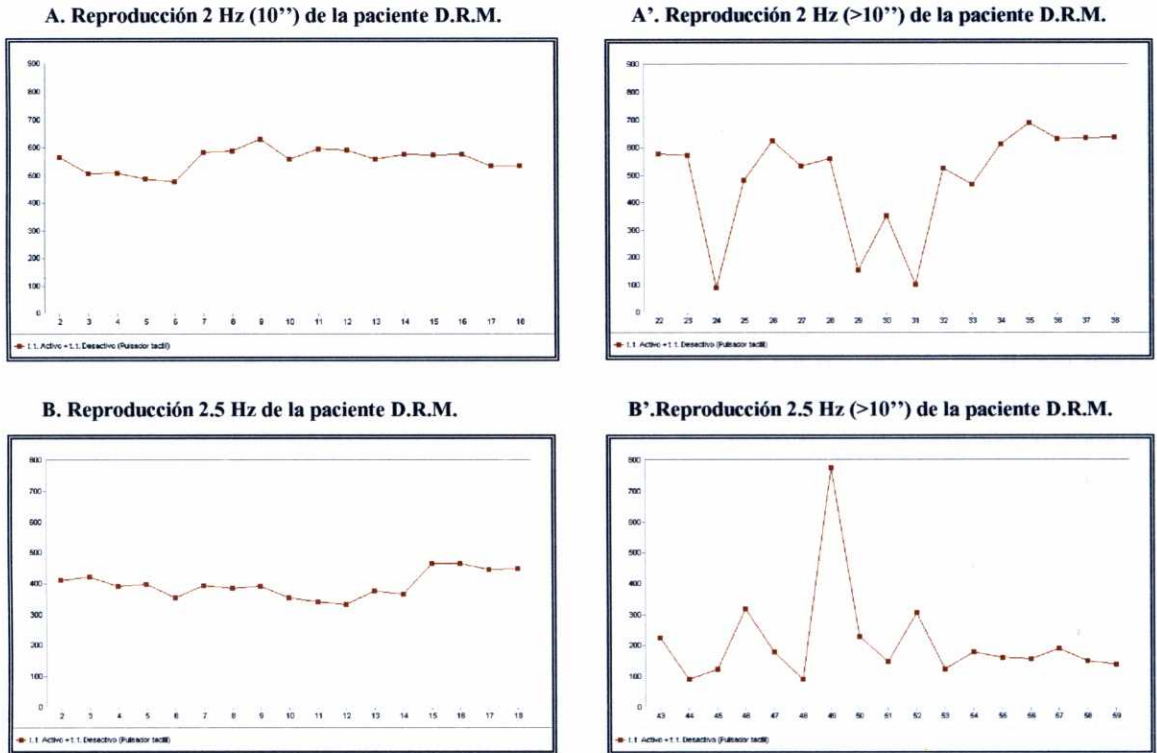


Fig. 39. Se muestra dos ejemplos de como la ejecución en la paciente D.R.M. tiende a deteriorarse a medida que se prolonga la tarea. A y B corresponde a la ejecución en los 10 primeros segundos para las pruebas de reproducción a 2 y 2.5 Hz mientras A' y B' corresponde a la ejecución a partir de los 10''.

De los datos aquí presentados se indica que el principal efecto que la señal sonora tiene sobre los enfermos de EP es la mejora significativa de la estabilidad temporal. En el grupo control la señal sonora no tiene efecto significativo sobre la estabilidad temporal aunque sí sobre el ajuste y por tanto sobre la cadencia de golpeo.

5.1.2. DISCUSIÓN DE LA EVALUACIÓN MOTORA DEL MIEMBRO SUPERIOR.

5.1.2.1. *Discusión sobre las pruebas de golpeo a la velocidad preferida y a la velocidad máxima.*

En la prueba de golpeo a velocidad preferida, nuestros pacientes presentaron una frecuencia de golpeo más rápida que los sujetos control, si bien estas diferencias no eran significativas. Como se puede observar, existe una gran variabilidad interindividual en la realización de esta prueba, tal y como indican las desviaciones típicas de la frecuencia de golpeo en ambos grupos, mayores para los pacientes con EP que para los sujetos sanos. Fraisse et al. (1949), al margen de la enfermedad de Parkinson, recuerda que todas las investigaciones sobre la prueba de golpeo a velocidad preferida hacen notar la gran variabilidad interindividual, variabilidad que no depende de medidas antropométricas, ni de la edad en los adultos normales. Sin embargo, la frecuencia parece tener una dependencia del desarrollo, ya que es mayor en niños de 7-8 años para posteriormente hacerse más lenta (Fraisse y Oleron, 1954). A pesar de la gran variabilidad interindividual de la prueba, la variabilidad entre ensayos es débil, con una fiabilidad de 0.75 a 0.95 (Harrel, 1937; Rimoldi, 1951).

Para Fraisser (1976) con esta prueba seguramente consigamos una dimensión característica de los individuos, basándose en estudios en los cuales se comprobó que las diferencias de este golpeo preferido entre mellizos idénticos no son mayores que las de dos ejecuciones realizadas por el mismo sujeto, mientras que entre gemelos heterólogos las diferencias son tan amplias como entre individuos tomados al azar. No obstante, en nuestro estudio, la frecuencia preferida de golpeo no parece una característica discriminatoria de ambos grupos, al no encontrarse diferencias significativas entre ellas. Todo lo contrario parece ocurrir con la estabilidad temporal de la ejecución, en la cual nuestros pacientes presentan valores significativamente peores que los sujetos control. Esta peor estabilidad puede deberse en parte a que aproximadamente la mitad de nuestros pacientes mostraban episodios de deriva durante la ejecución.

En relación a la prueba de golpeo a la máxima velocidad los resultados de nuestro estudio indican que los pacientes con EP no son capaces de realizar movimientos repetitivos de flexión y extensión del dedo tan rápidamente como los sujetos sanos, en contra de lo resultados del estudio de Konczak et al. (1997) en el que afirma que los pacientes con EP pueden ser capaces de efectuar rápidos movimientos de pequeña amplitud, tal y como indicó en su momento Flowers (1975, 1976). La frecuencia máxima alcanzada por el grupo de pacientes en el citado estudio era de 5.4 Hz, siendo estos valores superiores a los obtenidos por nuestro grupo de pacientes (4.41 Hz) y por nuestro grupo control (5.35 Hz). Sin embargo los resultados del estudio de Shimoyama et al., (1990) coinciden con los nuestros al indicar diferencias significativas entre ambos grupos en el golpeo del dedo a la máxima velocidad (3.91 Hz para los pacientes frente a 5.62 Hz del grupo control). La disparidad de resultados con el estudio de Konczak et al. (1997) puede residir en las características de la muestra; aspectos como la edad, la realización del test con la mano dominante o el sexo tienen una influencia directa sobre la frecuencia máxima de golpeo (Shimoyama et al., 1990; Nagasaki et al., 1996). Pastor et al. (1992b) confirmó una velocidad significativamente menor en pacientes con EP en la realización de movimientos repetitivos de flexión-extensión de muñeca a la máxima velocidad, apoyando la hipótesis de que la bradicinesia

tiene lugar una vez que se superan unas amplitudes críticas (Flowers 1975, 1976). Sin embargo, Artieda et al. (1992) evaluando el golpeo a la máxima velocidad con el dedo índice durante 30 segundos, indicó que el grupo de pacientes de EP realizaba un número de golpes significativamente menor al grupo control.

En el estudio de Shimoyama et al. (1990) los pacientes con EP muestran unos CV de 21.49 y los sujetos sanos 8.91, sorprendentemente no se encontraron diferencias significativas. En nuestro estudio si existían diferencias significativas en la estabilidad temporal de la ejecución entre ambos grupos (18.02 en los EP frente a 10.69 en los sujetos sanos).

Dos de nuestros pacientes presentaban frecuencias de golpeo superiores a 6 Hz, curiosamente también mostraban una peor estabilidad temporal en su ejecución con la presencia de fenómenos de deriva. Esto hace pensar que estas elevadas frecuencias no son producidas voluntariamente y son en parte producto de la presencia de estos fenómenos. En el estudio de Konczak et al. (1997) 3 pacientes eran capaces de realizar frecuencias de 6.6 Hz y los restantes estar por encima de los 5 Hz mientras que los sujetos control en ningún caso superaban los 5.4 Hz. Seguramente si en el computo de la frecuencia máxima se hubieran eliminado los fenómenos de deriva, obtendrían valores más próximos a nuestro estudio y al de Shimoyama et al. (1990).

5.1.2.2. *Discusión sobre las pruebas de reproducción de golpeo.*

Cuando se mandaba a sujetos sanos y pacientes con EP reproducir mediante el golpeo del dedo diferentes frecuencias sonoras, ambos grupos presentaban una frecuencia de golpeo similar y se ajustaban del mismo modo a la cadencia de referencia. Esto último parece no coincidir con los hallazgos de Artieda et al. (1992) y Pastor et al. (1992a), los cuales documentaron un deterioro perceptivo ó una peor discriminación temporal en diferentes modalidades sensoriales (somestésica, auditiva y visual) en pacientes con EP, así como un déficit en la reproducción del tiempo. Pensamos, no obstante, que nuestro indicador para el ajuste temporal (PDT) es insuficiente para inferir características perceptivas, ya que resulta de una realización motora, la cual se ha comprobado es defectuosa en los pacientes con EP.

La estabilidad temporal fue significativamente peor en el grupo de EP, al igual que lo indicado por Freeman et al. (1993). Esta peor estabilidad mostrada por nuestros pacientes acontecía en todas las frecuencias de referencia. A partir de 2 Hz los valores del CV de los pacientes se hacían cada vez más altos debido a una mayor aparición de fenómenos de deriva y bloqueo dando lugar a ciclos de deriva-bloqueo-liberación, más frecuentes a medida que se incrementaba la frecuencia de referencia y la duración de la prueba. En un gran número de nuestros pacientes las frecuencias entre 2-3 Hz suponían la primera aparición de estos fenómenos.

2 pacientes y 1 sujeto sano presentaron fenómenos de aceleración idénticos a los descritos por Nakamura et al. (1978), es decir, cuando debían reproducir a cadencias iguales y superiores a 2 Hz comenzaban repentinamente a golpear a frecuencias que superaban en 1 o 2 Hz la de referencia, evidenciando un punto de inflexión en la realización de los diferentes pruebas, ya que a frecuencias inferiores este comportamiento no ocurría. Que sepamos, es la primera vez que se describe este fenómeno en ausencia de señal sonora ya que siempre se había vinculado a una tarea de sincronización, es decir, cuando se le instaba al sujeto a golpear al ritmo de una señal sonora. Este fenómeno de aceleración también ocurrirá en presencia de señal sonora por lo que se discutirá posteriormente. No obstante, Freeman et al. (1993) detectó unas respuestas aceleradas en ausencia de señal sonora, que se traducían en unas frecuencias medias de golpeo fuera del rango de los valores obtenidos por los sujetos sanos pero, tal y como indican estos autores, no respondían al fenómeno de aceleración descrito por Nakamura et al. (1978).

5.1.2.3. *Discusión sobre las pruebas de sincronización de golpeo.*

A diferencia de los resultados del estudio de Freeman et al. (1993) (recordemos que en este estudio el movimiento del golpeo del dedo se inicia por una flexión y extensión de la muñeca) los datos de nuestro trabajo no indican diferencias significativas entre los pacientes con EP y los sujetos sanos en sus frecuencias de golpeo en presencia de señal sonora; ambos grupos muestran unas cadencias de golpeo generalmente superiores a las cadencias de referencia, comportamiento que podría explicarse en una tendencia natural e inconsciente a anticiparse, fenómeno demostrado por Fraisse y Voillaume en 1971 “ *Ciertamente, los espacios entre golpe y sonido pueden corresponder a una anticipación o a un retraso del golpe con respecto al sonido. Se puede pasar de una a otra forma de error en el momento de hacer las correcciones. Pero si nos fijamos en la media de esos errores constataremos que, en general, se da sistemáticamente uno que corresponde a una anticipación del golpe con respecto al sonido.*” (Fraisse, 1976). Estos autores realizaron un estudio en el que un sujeto sincronizaba sus golpes con una cadencia sonora externa, pero en un determinado momento, durante la ejecución, los sonidos eran emitidos por los golpes del propio sujeto. Éste, desconocedor de esa manipulación, en vez de sostener la cadencia precedente, se aceleraba sistemáticamente creyendo que la cadencia de los sonidos iba en aumento. Pero esta aceleración era debida a que el sujeto intentaba mantener una anticipación con respecto al sonido.

A pesar de no encontrar diferencias significativas en la frecuencia de golpeo, los valores obtenidos por el grupo de EP fueron siempre superiores a los sujetos control. Estos resultados coinciden parcialmente con el estudio de Freeman et al. (1993), quien encontró que los pacientes golpeaban demasiado rápidamente a frecuencias entre 1-3 Hz. El hecho de no haber utilizado en nuestro estudio frecuencias de referencia superiores a 4 Hz no permite contrastar los fenómenos de enlentecimiento documentados en el estudio de Freeman et al., (1993). Sin embargo el PDT indica que los pacientes con EP muestran una peor precisión o ajuste con respecto a las cadencias sonoras de referencia que los sujetos sanos, constatando la afirmación de Freeman et al. (1993) de que los pacientes son menos precisos que los sanos en presencia de señal sonora.

Los resultados indican además, una peor estabilidad temporal en los pacientes con respecto al grupo control, siendo estas diferencias significativas a cadencias por encima de 2 Hz. Esta cadencia coincide con la indicada por Nakamura et al. (1976, 1978) como punto de inflexión en la ejecución del movimiento que provoca un incremento repentino de la frecuencia de golpeo a 5-6 Hz. En nuestro estudio al igual que en el de Freeman et al. (1993), los valores medios no muestran tal incremento, aunque si un aumento en el número de fenómenos de deriva o bloqueo que se traducen en una peor estabilidad temporal con CV superiores. Sin embargo, y tras un análisis más minucioso de nuestros sujetos, los fenómenos de aceleración, tal y como fueron descritos por Nakamura et al. (1978), se registraron en 2 pacientes y en 1 sujetos sanos (los mismos que en las pruebas de reproducción). Estos 3 sujetos sincronizaban perfectamente hasta 2 Hz, pero a partir de aquí incrementaban su frecuencia de golpeo hasta valores superiores a 4 Hz. El que un sujeto sano también manifieste esa aceleración coincide con las afirmaciones de Nagasaki et al. (1996) de que este fenómeno no es exclusivo de la enfermedad de parkinson. En el estudio de Pastor et al. (1992b) para el movimiento de flexión-extensión de la muñeca también se encontraron diferencias significativas en el intervalo entre golpeo a 2 y 2.5 Hz, pero en este caso y contrariamente a lo descrito por Nakamura et al. (1978) no se producía una aceleración, sino un enlentecimiento. Esto podría ser debido a la diferente naturaleza de la tarea

(flexión-extensión de la muñeca) o bien, tal como indican Pastor et al. (1992b), a la realización de los movimientos con una amplitud fija. Para Konczak et al. (1997) los pacientes con EP pueden ser capaces de efectuar breves movimientos de corta amplitud bajo la correcta graduación cinemática, aunque no pueden mantenerlo cuando la amplitud del movimiento supera un umbral crítico. Esto podría justificar la diferencia entre el estudio de Nakamura y el de Pastor, ya que el primero utilizó el movimiento de flexión-extensión del dedo y no prefijó la amplitud del mismo. Sin embargo Freeman et al. (1993) tampoco observó en su estudio la presencia de este fenómeno de aceleración, a pesar de que el movimiento evaluado era el golpeo con el dedo, si bien dicho movimiento era provocado por una flexión-extensión de muñeca.

Los ciclos de deriva-bloqueo-liberación comentados anteriormente tuvieron lugar en una gran parte de los pacientes con EP y aumentaron su frecuencia de aparición al incrementar la cadencia de referencia y a medida que aumentaba la duración de la prueba. Esta última afirmación está en contradicción con los resultados de Freeman et al., (1993) que muestran que en presencia de señal sonora los EP no sufrían un deterioro en su ejecución a lo largo de la duración de cada prueba, comparando entre sí los primeros y últimos 10 segundos de los 30 totales que duraba la prueba. En nuestro estudio este deterioro era muy evidente y tenía lugar aproximadamente a partir de los 10 segundos una vez iniciada la prueba confirmando los hallazgos de Konczak et al. (1997) sobre que los pacientes no muestran una sincronización temporal deteriorada desde el mismo comienzo del ensayo sino que su realización tiende a colapsarse al intentar mantener la sincronización durante un periodo de tiempo mayor. Quizás el movimiento de flexión-extensión de la muñeca en el estudio de Freeman et al. (1993) podría explicar las diferencias con nuestros resultados.

En ninguno de los sujetos sanos aparecieron los ciclos de deriva-bloqueo-liberación por lo que en principio podría considerarse característico de la enfermedad. Sin embargo cuando se evaluó con estas pruebas a algunos sujetos sanos que padecen algún tipo de problema muscular u articular como la artrosis (y que por lo tanto fueron excluidos del estudio) también presentaron estos ciclos de deriva-bloqueo-liberación. En base a esta observación y en función del modelo de Wing y Kristofferson (1973), parecería que el principal responsable de estos fenómenos sería el mecanismo efector, aunque este mecanismo por si solo sería insuficiente para explicar la peor estabilidad temporal mostrada por los pacientes con EP que no presentan ni estos ciclos, ni fenómenos de aceleración o enlentecimiento.

En nuestro estudio no queda patente la relación de los fenómenos de aceleración y los ciclos deriva-bloqueo-liberación con episodios de bloqueo en las actividades cotidianas (Nakamura et al., 1976; Freeman et al., 1993) ya que ninguno de nuestros pacientes presentó episodios de bloqueo en ninguna actividad diaria. En cuanto a la actividad concurrente del temblor como posible causa de los fenómenos de aceleración, solamente uno de nuestros pacientes no padecía temblor, pero presentó igualmente esos fenómenos de deriva a partir de 2.5 Hz, sin embargo otro paciente que si manifestaba temblor en reposo y de acción ejecutó correctamente el movimiento a todas las frecuencias impuestas. No queda claro, por tanto, de qué manera la presencia de temblor puede provocar esas respuestas aceleradas, tal y como afirmaba Logigian et al. (1991). Sin embargo y en base a la observación de una paciente, si parece que el temblor repercute directamente sobre la realización de estos movimientos. A esta paciente le era prácticamente imposible realizar el movimiento de golpeo debido al temblor de su mano, sin embargo a medida que la medicación iba haciendo efecto dicha ejecución mejoraba considerablemente a pesar de la presencia de discinesias.

Otro fenómeno que nos llamó la atención era la presencia de pequeños rebotes en el golpeo de algunos pacientes de EP. Esto ya había sido registrado por Freeman et al. (1993) en pacientes con EP y consistía en pequeños intervalos entre golpes (sobre 110-125 ms, que correspondería a una frecuencia de 8-9 Hz), que ocurrían esporádicamente y que solo tenían lugar en los sujetos sanos cuando estos golpeaban a la máxima velocidad. En nuestro estudio este fenómeno sólo apareció en los enfermos de EP y únicamente tuvo lugar en presencia de señal sonora y cuando las frecuencias a sincronizar eran lentas (0.5-1.5 Hz). Freeman et al. (1993) atribuía este fenómeno a una desestabilización del hipotético oscilador central que marca el "timing" de los movimientos repetitivos.

5.1.2.4. Pruebas de reproducción vs. sincronización de golpeo.

El principal efecto de la señal sonora sobre el movimiento de golpeo del dedo índice afecta a los enfermos y se traduce en una mejora significativa de la estabilidad temporal. Esto no ocurre en los sujetos sanos por lo que se viene a confirmar, no sin matices, la afirmación de Freeman et al. (1993) sobre una mayor dependencia de señales externas, por parte de estos pacientes, para la generación de movimientos rítmicos. Los matices se refieren al término "generación" y a la discusión de si los déficits presentes en este tipo de movimientos son atribuibles al componente oscilador del "marcapasos" interno o por el contrario solo responden a un deterioro del componente efector.

Tanto en ausencia como en presencia de señal sonora registramos fenómenos de deriva, bloqueo, y aceleración, por lo que no parece indicado hablar únicamente de un déficit sincronizador (Nakamura et al., 1978). La mejora de la estabilidad temporal de los pacientes con EP en presencia de señal controladora fue debida fundamentalmente a una disminución y retraso en la aparición de estos fenómenos. Konczak et al. (1997) indica que los pacientes con peor estabilidad temporal mostraban un mayor número de fenómenos de deriva. Sin embargo este autor no encontró diferencias significativas en el golpeo del dedo en ausencia y presencia de señal sonora, a pesar de que el movimiento evaluado era el mismo que en nuestro estudio. No obstante comparó únicamente la prueba de golpeo a la máxima velocidad con y sin señal externa, con una duración por prueba de 8 segundos, lo que podía ser insuficiente para poder de manifiesto la influencia de la señal sonora.

Aunque la mejora de la estabilidad temporal es significativa para el grupo de pacientes, sigue siendo peor que la de los sujetos control en presencia de señal sonora. Sin embargo hemos comprobado que aún en ausencia de las alteraciones descritas los pacientes con EP muestran una peor estabilidad temporal que se ve mejorada por la presencia de señal sonora. Los sujetos sanos, también mejoraron su estabilidad temporal en presencia de la señal, si bien dicha mejora no fue significativa. Esto parece indicar que el efecto del ritmo externo no se limita únicamente a la atenuación de los fenómenos descritos ya que una parte de la mejora podría estar influenciada, tal y como afirmaba Ivry et al. (1988), por el feedback que representa la señal y que repercutiría en la mejor estabilidad del movimiento en ambos grupos.

La presencia de señal sonora provocó un efecto significativo en la frecuencia de golpeo del grupo control mientras que en los pacientes con EP dicho efecto fue solamente significativo a 2 Hz. En el estudio de Pastor et al. (1992b) sobre el movimiento de flexión-extensión de la muñeca, se indicaba que los intervalos entre golpeo realizados en ausencia del sonido externo no diferían de los realizados en presencia del mismo, ni para el grupo control ni para los pacientes con EP. Hay que aclarar que en ese estudio los sujetos realizaban el movimiento en presencia de señal sonora manteniéndolo una vez que el sonido se interrumpía. Esta diferencia en el protocolo y en el movimiento evaluado en el estudio de Pastor podría ser la causa de que los resultados obtenidos no coincidan con los nuestros. y con el de Freeman et al. (1993), quienes comprobaron que mientras los sujetos sanos son capaces de mantener un movimiento rítmico tras la retirada de la señal sonora, (seguramente extrapolando los parámetros temporales de los movimientos previos), los pacientes con EP tenían deteriorada esta capacidad, ya que la interrupción de la señal sonora provocaba un deterioro de la ejecución incrementando la frecuencia media del golpeo y empeorando su estabilidad temporal.

La modificación de la frecuencia de golpeo del grupo control en presencia de señal se tradujo en una mejorara significativa de su precisión, lo cual era de esperar. Sin embargo en el grupo de pacientes la mejora en la precisión fue significativa a 1 y 1.5 Hz. A estas bajas frecuencias el número de fenómenos de deriva y bloqueo es menor por la que la mejora de la estabilidad temporal inducida por la señal sonora permite a los pacientes mejorar significativamente su precisión. A frecuencias superiores a 2-2.5 Hz, a pesar de una mejora en la estabilidad temporal, la presencia de un gran número de estos fenómenos impide a los pacientes ajustar su frecuencia de igual manera. Esto podría ser otra explicación de porqué Konczak et al. (1997) no encontró diferencias significativas en el golpeo del dedo en ausencia y presencia de señal sonora a la máxima velocidad en los pacientes con EP.

Nuestros resultados viene a confirmar y apoyar la utilización se señales externas para la mejora en la realización de este tipo de movimientos en pacientes con EP.

5.1.3. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DE LA MARCHA.

5.1.3.1. Resultados de las pruebas de marcha a velocidad preferida, marcha con tarea manual y marcha a la máxima velocidad.

Los resultados muestran en el grupo de pacientes con EP una velocidad significativamente menor con respecto a los sujetos control para las 3 condiciones evaluadas (tabla 28). Esto lo confirma el análisis estadístico para la marcha a velocidad preferida ($t=2.916$ $p=0.007$), con tarea manual ($t=3.546$ $p=0.003$) y a la máxima velocidad ($t=4.570$ $p=0.000$) (tabla 1). Esta menor velocidad es debida a unos valores medios de amplitud y cadencia menores que en los sujetos control. La amplitud mostró diferencias significativas con respecto al grupo control en estas 3 pruebas (velocidad preferida, $t=2.850$ $p=0.008$; con tarea manual, $t=3.562$ $p=0.001$ y a la máxima velocidad, $t=3.669$ $p=0.001$). La cadencia solamente mostró diferencias significativas en la marcha a la máxima velocidad ($t=3.276$ $p=0.003$). Esto sugiere que la menor velocidad mostrada por los pacientes a velocidad preferida y con tarea manual es atribuible a una reducida amplitud del paso, puesto que los valores de la cadencia del paso en estas pruebas no diferían significativamente de los sujetos control. El cociente amplitud/frecuencia en ninguna de las pruebas mostró diferencias significativas entre los grupos, marcha preferida ($t=1.483$ $p=0.149$), marcha con tarea manual ($t=1.909$ $p=0.067$) y a la máxima velocidad ($t=0.585$ $p=0.563$).

Tabla 28. Medias y desviaciones típicas, de sujetos sanos y pacientes, de la velocidad, frecuencia, amplitud y C.V. en las tres condiciones de marcha evaluadas.

	MARCHA PREFERIDA		MARCHA CON TAREA MANUAL		MARCHA A LA MÁXIMA VELOCIDAD	
	PACIENTE	CONTROL	PACIENTE	CONTROL	PACIENTE	CONTROL
Velocidad (m/min)	66.55 (10.64)	77.11 (9.16)	65.40 (9.57)	77.27 (8.75)	87.16 (15.94)	115.3 (17.74)
Frecuencia (pasos/min)	108.92 (10.27)	112.83 (10.05)	108.99 (9.42)	112.56 (11.67)	125.88 (11.48)	143.7 (17.4)
Amplitud (metros)	0.61 (0.08)	0.68 (0.04)	0.60 (0.08)	0.69 (0.05)	0.69 (0.10)	0.81 (0.07)
Cociente	0.57 (0.09)	0.61 (0.06)	0.56 (0.09)	0.62 (0.08)	0.55 (0.09)	0.57 (0.08)

Se observa que a la velocidad preferida la cadencia alcanzada por los EP es un 96.53% de la mostrada por los sujetos control, la amplitud un 89.7% y la velocidad un 86.04% (figura 40A). Valores similares se obtienen en la marcha con tarea manual (figura 40B). Sin embargo a la máxima velocidad el valor obtenido desciende al 75.52% de la mostrada por los sujetos control y viene acompañada por una menor amplitud (85.18%) pero sobre todo por una menor cadencia (87.59%) (figura 41).

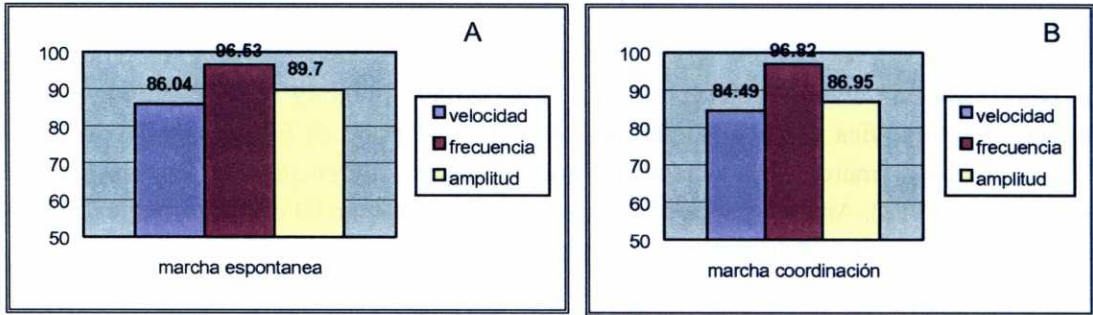


Fig. 40. velocidad, cadencia y amplitud de los pacientes con EP expresados como un porcentaje de los valores de los sujetos sanos. A- prueba de marcha a velocidad preferida; B- Prueba de marcha con tarea manual.

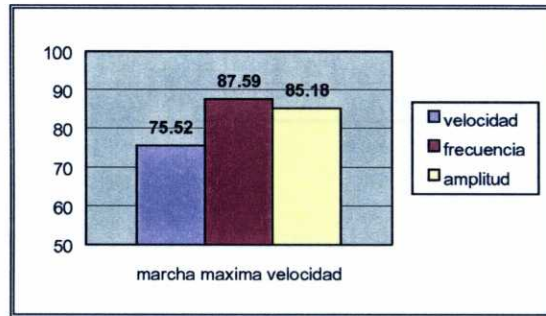


Fig. 41. velocidad, cadencia y amplitud de los pacientes con EP expresados como un porcentaje de los valores de los sujetos sanos en la prueba de marcha a la máxima velocidad.

Para conocer si la relación de la amplitud con la velocidad y la cadencia con la velocidad era diferente en ambos grupos se realizó un modelo de regresión lineal sobre las pruebas de velocidad preferida y a la máxima velocidad en cada uno de los pacientes con EP y en cada uno de los sujetos control siendo siempre la velocidad la variable independiente (tabla 29). Los resultados medios de la regresión lineal muestran una misma relación de cambio de la cadencia en función de la velocidad tanto en los sujetos control como en los pacientes con EP, la “t” de Student para muestras independientes no mostró diferencias significativas ni en la pendiente ($t=0.726$ $p=0.474$) ni en la intercepción ($t=0.383$ $p=0.705$). Sin embargo la regresión de la amplitud en función de la velocidad mostró diferencias significativas en la intercepción ($t= 2.813$ $p=0.009$) pero no en la inclinación ($t=2$. $p=0.056$). Este análisis indica que los pacientes con EP pueden incrementar su velocidad incrementando la amplitud y la frecuencia del paso, al igual que los sujetos sanos, pero con la diferencia de que los primeros parten con una amplitud del paso reducida.

Tabla 29. Ecuaciones lineales de la amplitud y cadencia en función de la velocidad obtenidas sobre las pruebas de marcha a velocidad preferida y a la máxima velocidad.

GRUPO/VARIABLE DEPENDIENTE	AMPLITUD	FRECUENCIA
Controles	$Y= 0.0034X + 0.42$	$Y= 0.77X + 53.72$
Pacientes	$Y= 0.0041X + 0.34$	$Y= 0.82X + 55.37$

De especial interés es el resultado obtenido al comparar los parámetros cinemáticos de la marcha a velocidad preferida con los de la marcha con tarea manual. En el grupo de pacientes con EP se encontró una disminución significativa en la amplitud de la marcha (“t”=2.416 $p=0.03$), mientras que en el grupo control no mostró diferencias significativas en ninguno de estos parámetros.

En cuanto a la estabilidad temporal, las pruebas de velocidad preferida y velocidad con tarea manual muestran unos valores del CV (tabla 30) significativamente mayores para los enfermos de Parkinson con respecto a los sujetos control ($t=2.059$ $p=0.049$ y $t=3.244$ $p=0.003$ respectivamente) lo que indica una peor estabilidad temporal del grupo de EP bajo estas condiciones (tabla 3). En la prueba de marcha a velocidad máxima no existen diferencias significativas entre los grupos ($t=0.457$ $p=0.652$). Ambos grupos disminuyen su CV en la marcha con tarea manual, aunque solamente en el grupo control esta disminución fue significativa ($t= 2.648$ $p=0.020$).

Tabla 30. Medias y desviaciones típicas, de sujetos sanos y pacientes, del CV entre apoyos en las tres condiciones de marcha evaluadas.

	MARCHA PREFERIDA		MARCHA CON TAREA MANUAL		MARCHA A LA MÁXIMA VELOCIDAD	
	PACIENTE	CONTROL	PACIENTE	CONTROL	PACIENTE	CONTROL
CV entre pasos (%)	7.36 (5.23)	4.19 (2.36)	5.67 (2.71)	2.95 (1.64)	5.36 (3.40)	5.98 (3.68)

En resumen, los pacientes con EP cuando se les insta a marchar a su velocidad preferida presentan una velocidad y amplitud menor que los sujetos control así como una peor estabilidad temporal. Si esta marcha se acompaña de tareas manuales provoca una disminución significativa de la amplitud en el grupo de enfermos, fenómeno que no acontece en los controles. Los pacientes con EP marchan a su máxima velocidad no solo a una velocidad y amplitud menor que los sujetos sanos sino también a una cadencia menor. No obstante, comparando la marcha a velocidad preferida y a la máxima velocidad, los pacientes con EP pueden incrementar su velocidad incrementando la amplitud y la frecuencia del mismo modo que los sujetos sanos pero con la diferencia que los primeros parten con una amplitud del paso reducida.

5.1.3.2. Resultados de las prueba de reproducción (60, 90, 120, 150 ppm).

La siguiente tabla muestra los resultados de las pruebas de reproducción

Tabla 31. Media y desviación típica de los diferentes parámetros estudiados en las pruebas de reproducción.

REPROD.	PACIENTES				CONTROLES			
	VELOCIDAD	CADENCIA	AMPLITUD	COCIENTE	VELOCIDAD	CADENCIA	AMPLITUD	COCIENTE
60 ppm	51.84 (8.45)	86.23 (19.32)	0.62 (0.15)	0.82 (0.58)	57.49 (10.59)	85.69 (9.23)	0.65 (0.09)	0.77 (0.14)
90 ppm	66.34 (10.63)	106.26 (12.94)	0.62 (0.07)	0.60 (0.10)	78.04 (13.36)	113.63 (14.69)	0.68 (0.12)	0.62 (0.14)
120 ppm	76.25 (14.22)	114.74 (11.97)	0.66 (0.09)	0.58 (0.08)	93.88 (13.49)	130.41 (10.44)	0.72 (0.12)	0.56 (0.11)
150 ppm	80.07 (17.34)	122.67 (12.72)	0.65 (0.10)	0.53 (0.07)	105.13 (14.55)	142.50 (10.49)	0.72 (0.11)	0.51 (0.11)

En relación a los parámetros cinemáticos (figura 42) el análisis estadístico muestra interacciones significativas prueba*grupo en la velocidad (“F”=4.308 p=0.014) y cadencia (“F”=3.905 p=0.021). Comparaciones de las medias a posteriori (“t” de Student muestras independientes) entre ambos grupos indican diferencias significativas en la velocidad a 90ppm (“t”=2.654 p= 0.023), 120ppm (“t”=3.485 p=0.002), y 150ppm (“t”=4.290 p=0.000) (fig. 42A), y en la cadencia del paso a 120ppm (“t”=3.756 p=0.001) y 150ppm (“t”=4.455 p=0.000) (fig. 42B). En cuanto a la amplitud (fig. 42C) y el cociente amplitud/frecuencia (fig. 42D) el Anova de 2 vías no mostró diferencias significativas en el factor grupo (F=2.033 p=0.166 para la amplitud y F=0.196 p=0.662 para el cociente).

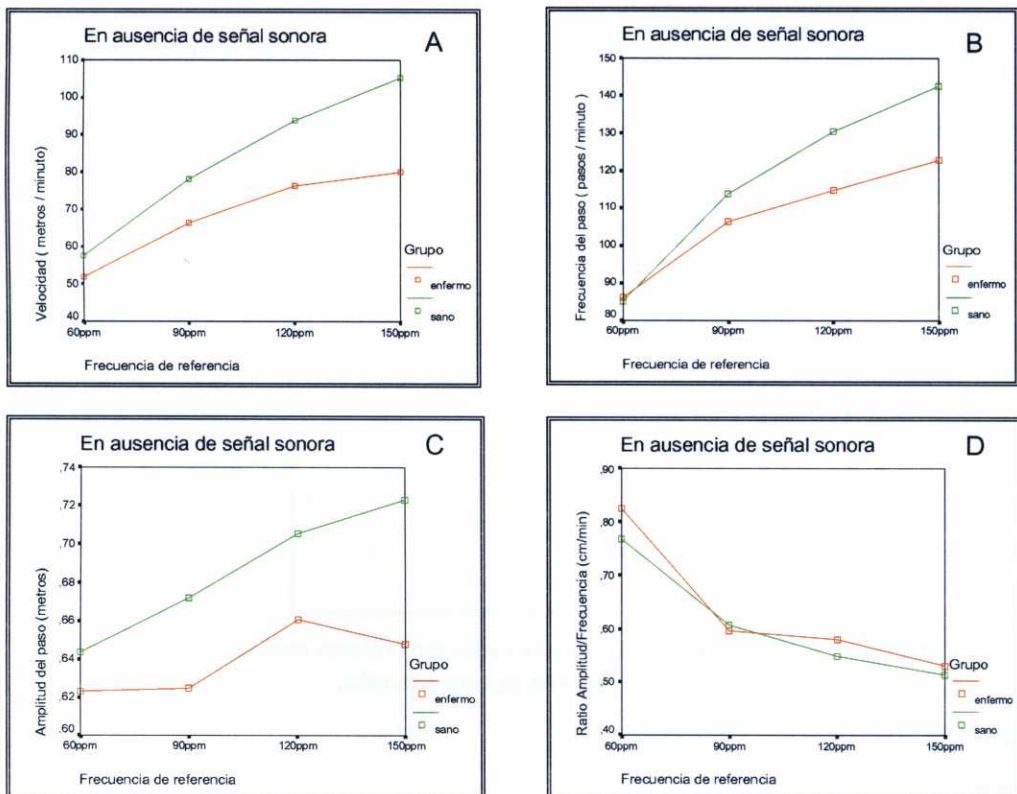


Fig. 42. Evolución de los parámetros cinemáticos (valores medios) en las diferentes pruebas de reproducción. A- Velocidad; B- Cadencia; C- Amplitud; D- Cociente amplitud/cadencia.

Es sabido que existe una relación lineal entre la cadencia y la amplitud del paso a medida que se incrementa la velocidad, pero esta linealidad se pierde en un punto de ruptura en el cual el incremento de la velocidad se logra por un incremento de la cadencia que no de la amplitud, la cual se estabiliza o disminuye. Para conocer si el comportamiento de la amplitud en relación a la cadencia bajo estas condiciones era similar para ambos grupos se llevó a cabo una regresión lineal de la amplitud (variable dependiente) en función de la cadencia del paso (variable independiente), para ello se eligió en cada sujeto la porción lineal entre la amplitud y la cadencia. Los resultados de las ecuaciones fueron $Y = 0.0016X + 0.45$ para los EP y $Y = 0.0030X + 0.30$ para los sujetos control, no encontrándose diferencias significativas ni en la inclinación ($t = 1.062$ $p = 0.298$) ni en la intercepción ($t = 0.687$ $p = 0.498$) entre ambos grupos.

Con relación a los parámetros de estabilidad y ajuste temporal los datos se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 32. Media y desviación típica del coeficiente de variación y porcentaje de desajuste temporal en ambos grupos en las pruebas de reproducción.

FRECUENCIA REQUERIDA	COEFICIENTE DE VARIACIÓN		PORCENTAJE DESAJUSTE TEMPORAL	
	PACIENTES	CONTROLES	PACIENTES	CONTROLES
60 ppm	6.5 (2.5)	4.6 (3.1)	33.24 (12.26)	29.17 (8.33)
90 ppm	6.31 (3.17)	3.41 (1.76)	14.86 (8.31)	19.87 (8.93)
120 ppm	6.2 (3.7)	3.8 (2.3)	7.96 (12.31)	9.03 (5.58)
150 ppm	6.03 (3.39)	4.51 (2.35)	23.73 (15.22)	5.85 (5.62)

Se observa que la estabilidad temporal en ausencia de señal sonora rítmica los CV de los pacientes presentan valores superiores a los del grupo control (figura 43). Sin embargo el ANOVA de 2 vías (prueba*grupo) no mostró un efecto significativo del factor grupo ($F = 3.974$ $p = 0.058$).

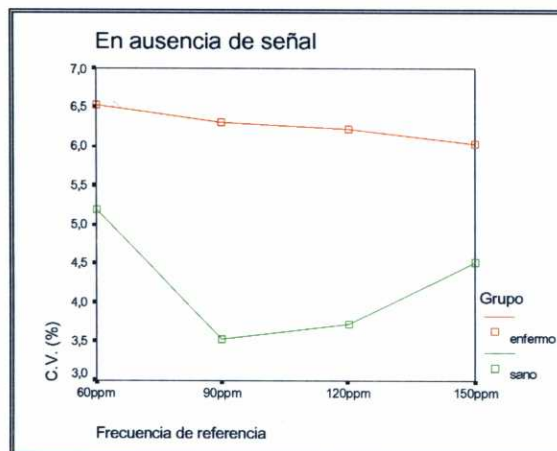


Fig. 43. Evolución del coeficiente de variación (valores medios) en las diferentes pruebas de reproducción.

Con respecto al PDT (figura 44) el ANOVA de 2 vías mostró una interacción significativa prueba*grupo ($F=11.092$ $p=0.000$) en ausencia de señal sonora, con diferencias significativas únicamente en la cadencia de referencia de 150ppm ($t=3.538$ $p=0.002$) donde los enfermos mostraron un mayor desajuste temporal. A excepción por tanto de esta última cadencia de referencia parece que los sujetos sanos y pacientes tienen un desajuste temporal, cuando de reproducir se trata, similares. Tanto para los pacientes como para los controles el mayor desajuste tiene lugar a la frecuencia de referencia de 60ppm, 33.24% para enfermos y 29.17% para sanos, lo que supone unas 20ppm más rápido que la de referencia. Curiosamente es también en esta frecuencia donde se encuentran los valores más altos del CV, 6.5% para los EP y 4.6% para los control.

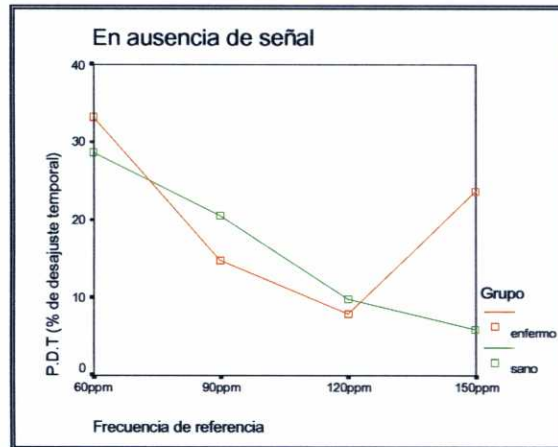


Fig. 44. Evolución del PDT (valores medios) en las diferentes pruebas de reproducción.

En resumen, cuando se insta a los sujetos que interioricen y reproduzcan diferentes cadencias de paso, ambos grupos muestran una misma regulación de la marcha, tal y como queda reflejado al no encontrar diferencias significativas ni en el cociente amplitud/frecuencia ni en la regresión lineal llevada a cabo. No obstante, los valores de velocidad, cadencia y amplitud son siempre superiores en los sujetos sanos que en los pacientes con EP viéndose estas diferencias incrementadas a medida que aumenta la frecuencia del paso a reproducir y siendo significativas para la velocidad y cadencia a partir de 90ppm. La amplitud no muestra diferencias significativas por lo que parece ser que es la cadencia del paso lo que más cuesta normalizar en estas condiciones al grupo de pacientes. Este último parámetro, la cadencia sería el responsable del peor ajuste temporal mostrado en los pacientes a 150ppm ya que en las restantes pruebas no existían diferencias significativas. Por último, a pesar de los valores siempre mayores del C.V. en los pacientes con EP, estos no llegan a ser significativos.

5.1.3.3. Pruebas de sincronización (60, 90, 120, 150 ppm).

La siguiente tabla muestra los resultados de las pruebas de sincronización

Tabla 33. Media y desviación típica de los diferentes parámetros estudiados en las pruebas de reproducción.

SINCRON.	PACIENTES				CONTROLES			
	VELOCIDAD	CADENCIA	AMPLITUD	COCIENTE	VELOCIDAD	CADENCIA	AMPLITUD	COCIENTE
60 ppm	38.35 (11.77)	69.06 (16.68)	0.55 (0.09)	0.83 (0.20)	37.37 (5.58)	60.30 (1.94)	0.60 (0.05)	1.00 (0.009)
90 ppm	56.42 (11.61)	96.13 (10.91)	0.59 (0.09)	0.61 (0.10)	60.24 (6.16)	91.38 (1.72)	0.66 (0.07)	0.72 (0.08)
120 ppm	71.33 (14.48)	118.10 (6.11)	0.60 (0.10)	0.51 (0.07)	80.83 (9.75)	120.14 (1.33)	0.67 (0.08)	0.55 (0.07)
150 ppm	79.92 (18.18)	129.23 (14.56)	0.61 (0.09)	0.48 (0.06)	98.94 (17.18)	146.38 (9.91)	0.65 (0.10)	0.45 (0.09)

Cuando se instó a los sujetos a sincronizar la marcha con las señales sonoras, la respuesta de los mismos en relación a los parámetros cinemáticos fueron los siguientes: La ANOVA mostró interacciones significativas prueba*grupo en la velocidad (“F”=3.150 p=0.042), cadencia (“F”=5.141 p=0.007) y ratio amplitud/cadencia (“F”=3.952 p=0.020). Los EP tenían una velocidad significativamente menor a 120 (“t”=2.108 p=0.044) y 150ppm (“t”=2.946 p=0.006) (figura 45A), una cadencia significativamente menor a 150ppm (“t”=3.584 p=0.001) (figura 45B) y un valor en el cociente amplitud/frecuencia significativamente menor a 60 (“t”=2.938 p=0.008) y 90ppm (“t”=3.210 p=0.003) (figura 45D). La amplitud (figura 45C) no mostró diferencias significativas en el factor grupo (“F”=2.997 p=0.095) ni interacciones significativas (“F”=0.485 p=0.696) prueba*grupo.

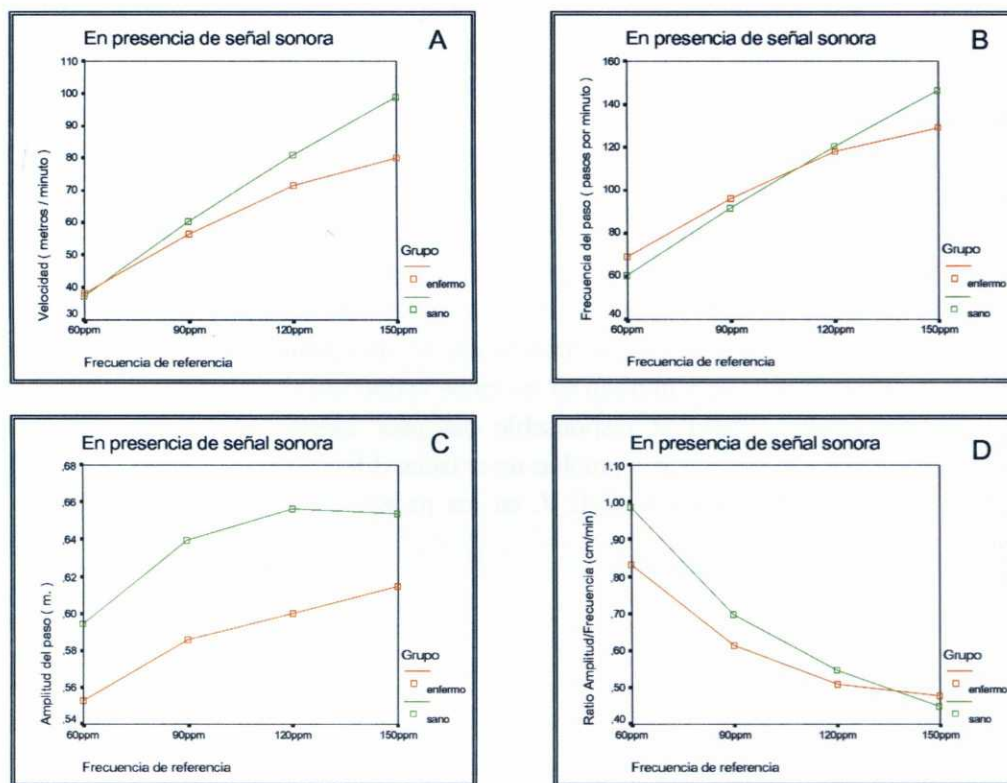


Fig. 45. Evolución de los parámetros cinemáticos (valores medios) en las diferentes pruebas de sincronización. A- Velocidad; B- Cadencia; C- Amplitud; D- cociente amplitud/cadencia.

Para conocer si el comportamiento de la amplitud en relación a la cadencia bajo estas condiciones era similar para ambos grupos se llevó a cabo una regresión lineal de la amplitud (variable dependiente) en función de la frecuencia del paso (variable independiente), para ello se eligió en cada sujeto la porción lineal entre la amplitud y la frecuencia. Los resultados de las ecuaciones fueron $Y = 0.0017X + 0.41$ para los pacientes y $Y = 0.0010X + 0.55$ para los sujetos control, no encontrándose diferencias significativas ni en la inclinación ($t=0.750$; $p=0.46$) ni en la intercepción ($t=1.424$; $p=0.166$) entre ambos grupos.

Se muestra a continuación los resultados referentes a la estabilidad y desajuste temporal (tabla 34). En presencia de señal controladora los pacientes con EP mostraron unos CV significativamente superiores a los sujetos control ($F=5.275$, $p=0.031$) (figura 46). En cuanto al PDT también se constató un efecto significativo del factor grupo ($F=8.928$, $p=0.007$) con valores siempre superiores para los pacientes (figura 47).

Tabla 34. Media y desviación típica del coeficiente de variación y porcentaje de desajuste temporal en ambos grupos en las pruebas de sincronización.

FRECUENCIA REQUERIDA	COEFICIENTE DE VARIACIÓN		PORCENTAJE DESAJUSTE TEMPORAL	
	PACIENTES	CONTROLES	PACIENTES	CONTROLES
60 ppm	7.5 (3.1)	6.2 (1.8)	9.89 (15.85)	0.99 (2.70)
90 ppm	6.42 (3.43)	3.65 (1.55)	4.98 (8.48)	0.77 (1.64)
120 ppm	6.2 (3.6)	3.9 (1.9)	3.70 (4.17)	0.27 (0.32)
150 ppm	6.87 (3.85)	4.13 (1.32)	17.57 (14.31)	3.61 (5.55)

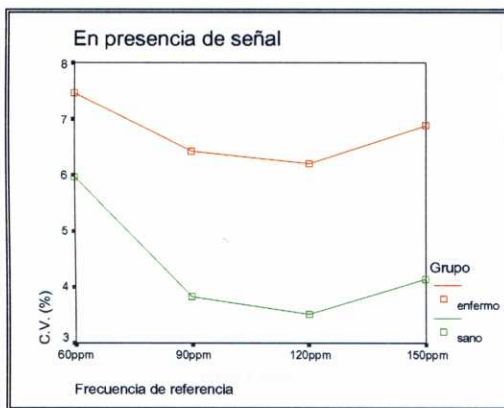


Fig. 46. Evolución del CV (valores medios) en las diferentes pruebas de sincronización.



Fig. 47. Evolución del PDT (valores medios) en las diferentes pruebas de sincronización.

En resumen, en presencia de señal controladora los pacientes con EP reflejan una peor estabilidad y desajuste temporal en comparación con la mostrada por los sujetos control. El comportamiento de los parámetros cinemáticos bajo estas condiciones muestra un diferente cociente amplitud/frecuenc. para las frecuencias de referencia más lentas (60 y 90 ppm) entre ambos grupos pero similares para las más rápidas (120 y 150 ppm). Son en estas dos últimas frecuencias y más concretamente en 150 donde la velocidad y la cadencia del paso son significativamente menores para los pacientes con EP. La amplitud, aunque siempre menor en los pacientes con EP, no presentó diferencias significativas.

5.1.3.4. Resultados de las pruebas de reproducción vs sincronización.

Analizando el comportamiento de los parámetros cinemáticos en ausencia de señal sonora frente a la presencia de la misma para cada uno de los grupos se observa un efecto significativo de la señal sonora sobre la velocidad, la frecuencia y la amplitud en cada uno de los grupos. Este efecto se traduce en:

- a) Una disminución de la velocidad (tabla 35 y figura 48) en todas las pruebas en presencia de señal sonora en ambos grupos. Para los pacientes con EP estas diferencias son significativas a 60 (“t”=5.157 p=.000) y 90ppm (“t”=3.907 p=0.002) y en los sujetos control a 60 (“t”=10.223 p=0.000), 90 (“t”= 6.636 p=0.000) y 120ppm (“t”=4.987 p=0.000).

Tabla 35. Media y desviación típica de la velocidad en el grupo de pacientes con EP y grupo control para las pruebas de reproducción y sincronización.

FRECUENCIA REQUERIDA	PACIENTES		CONTROLES	
	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN
60 ppm	51,84 (8.45)	38.35 (11.77)	57.49 (10.59)	37.37 (5.58)
90 ppm	66.34 (10.63)	56.42 (11.61)	78.04 (13.36)	60.24 (6.16)
120 ppm	76.25 (14.22)	71.33 (14.48)	93.88 (13.49)	80.83 (9.75)
150 ppm	80.07 (17.34)	79.92 (18.18)	105.13 (14.55)	98.94 (17.18)

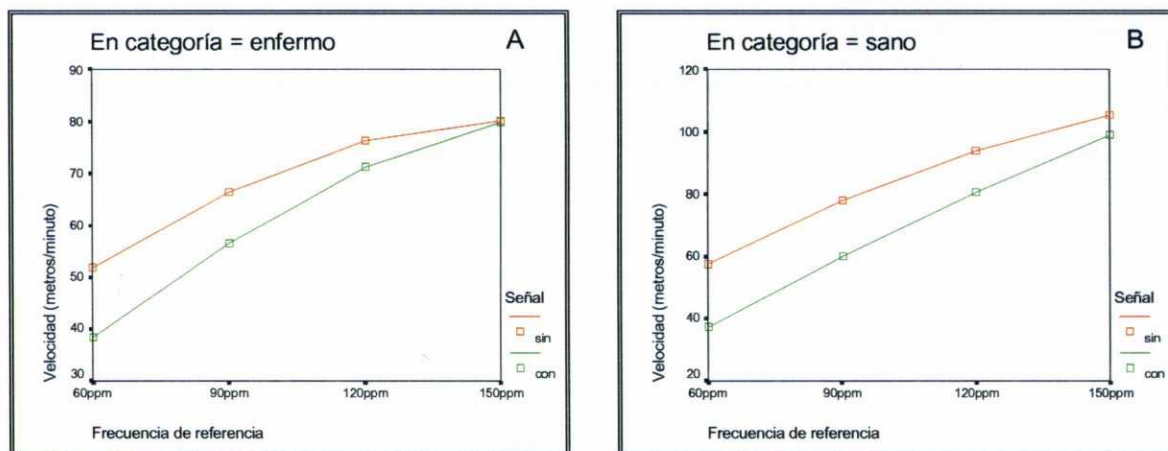


Fig. 48. Valores medios de la velocidad en las pruebas de reproducción (sin señal) y sincronización (con señal). A- pacientes con EP; B- sujetos control.

- b) Una disminución de la cadencia (tabla 36 y figura 49) de los enfermos hasta la prueba de 120ppm en presencia de señal sonora y hasta la de 150ppm en los sujetos sanos, pruebas en las cuales la cadencia es mayor en presencia de señal sonora. Para los pacientes con EP las diferencias debido a la señal sonora son significativas para 60 (“t”=4.280 p=0.001), 90 (“t”= 3.983 p=0.001) y 150ppm (“t”=2.757 p= 0.015) y para los sujetos control lo son a 60 (“t”= 10.138 p=0.000), 90 (“t”= 5.506 p=0.004) y 120ppm (“t”=3.525 p=0.004).

Tabla 36. Media y desviación típica de la cadencia en el grupo de pacientes con EP y grupo control para las pruebas de reproducción y sincronización.

FRECUENCIA REQUERIDA	PACIENTES		CONTROLES	
	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN
60 ppm	86.23 (19.32)	69.06 (16.68)	85.69 (9.23)	60.30 (1.94)
90 ppm	106.26 (12.94)	96.13 (10.91)	113.63 (14.69)	91.38 (1.72)
120 ppm	114.74 (11.97)	118.10 (6.11)	130.41 (10.44)	120.14(1.33)
150 ppm	122.67 (12.72)	129.23 (14.56)	142.50 (10.49)	146.38 (9.91)

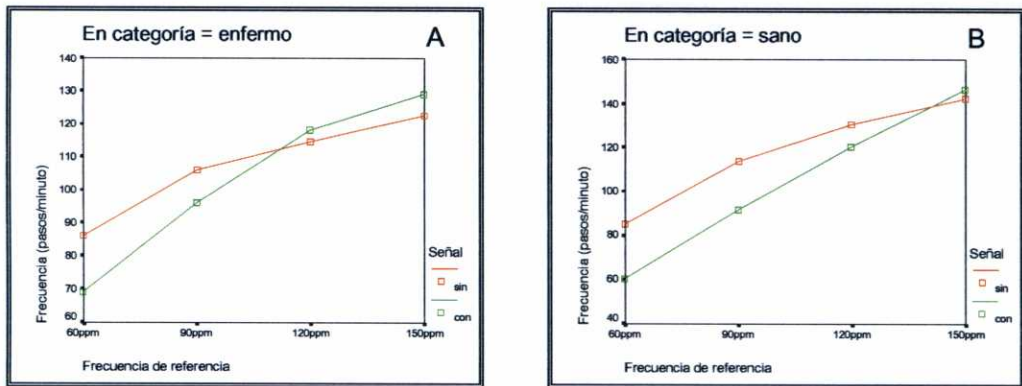


Fig. 49. Valores medios de la cadencia del paso en las pruebas de reproducción (sin señal) y sincronización (con señal). A- pacientes con EP; B- sujetos control.

- c) Una disminución de la amplitud (tabla 37 y figura 50) en todas las pruebas en presencia de señal sonora en ambos grupos con un efecto significativo del factor señal para el grupo de pacientes con EP (“F”=11.434 p=0.004) y sujetos control (“F”=6.637 p=0.024).

Tabla 37. Media y desviación típica de la amplitud en el grupo de pacientes con EP y grupo control para las pruebas de reproducción y sincronización.

FRECUENCIA REQUERIDA	PACIENTES		CONTROLES	
	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN
60 ppm	0.62 (0.15)	0.55 (0.09)	0.65 (0.09)	0.60 (0.05)
90 ppm	0.62 (0.07)	0.59 (0.09)	0.68 (0.12)	0.66 (0.07)
120 ppm	0.66 (0.09)	0.60 (0.10)	0.72 (0.12)	0.67 (0.08)
150 ppm	0.65 (0.10)	0.61 (0.09)	0.72 (0.11)	0.65 (0.10)

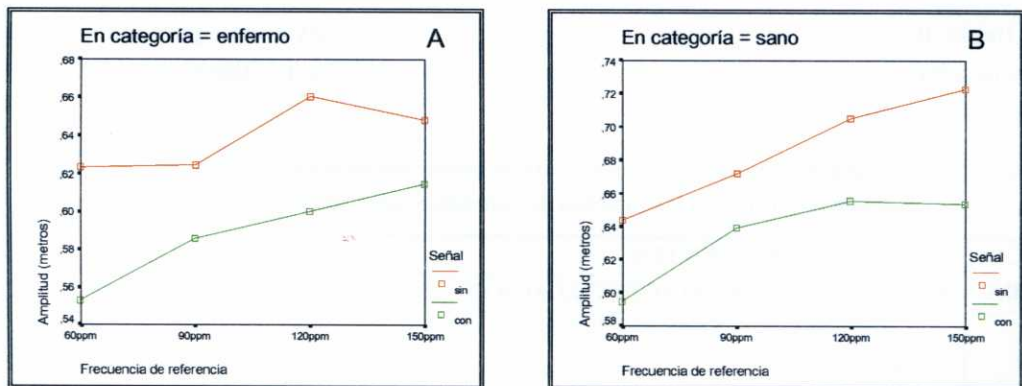


Fig. 50. Valores medios de la amplitud del paso en las pruebas de reproducción (sin señal) y sincronización(con señal). A- pacientes con EP; B- sujetos control

- d) El cociente amplitud/frecuencia (tabla 38 y figura 51) fue significativamente diferente en las pruebas de 120 (“t”=3.945 p=0.001) y 150ppm (“t”=3.525 p=0.003) para los pacientes con EP y en las pruebas de 60 (“t”=7.800 p=0.000), 90 (“t”=2.891 p=0.013) y 150ppm (“t”= 3.603 p=0.004) en el grupo control.

Tabla 38. Media y desviación típica del cociente amplitud/frecuencia en el grupo de pacientes con EP y grupo control para las pruebas de reproducción y sincronización.

FRECUENCIA REQUERIDA	PACIENTES		CONTROLES	
	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN
60 ppm	0.82 (0.58)	0.83 (0.20)	0.77 (0.14)	1.00 (0.009)
90 ppm	0.60 (0.10)	0.61 (0.10)	0.62 (0.14)	0.72 (0.08)
120 ppm	0.58 (0.08)	0.51 (0.07)	0.56 (0.11)	0.55 (0.07)
150 ppm	0.53 (0.07)	0.48 (0.06)	0.51 (0.11)	0.45 (0.09)

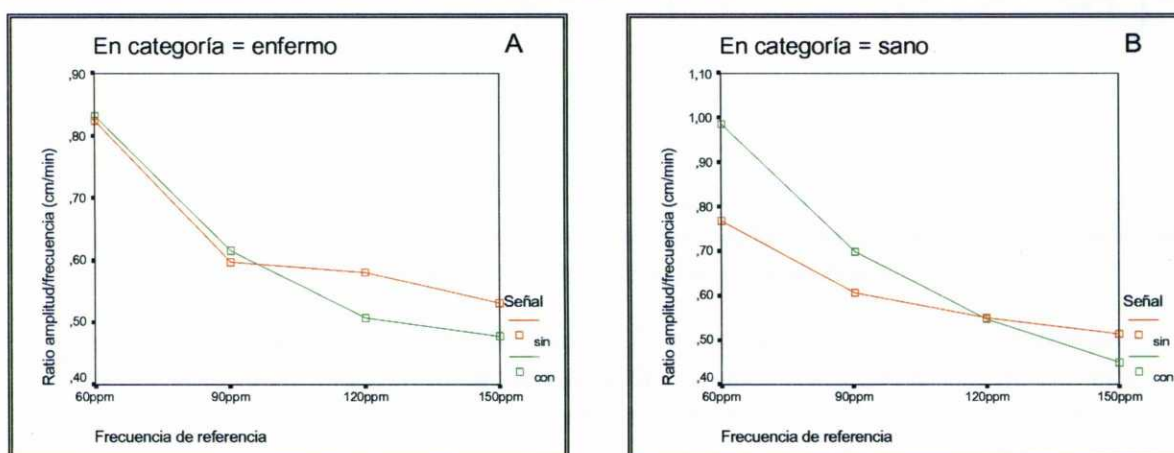


Fig. 51. Valores medios del cociente amplitud/frecuencia en las pruebas de reproducción (sin señal) y sincronización (con señal). A- pacientes con EP; B- sujetos control

Con los indicadores de la estabilidad temporal y desajuste temporal ocurrió lo siguiente:

- A. En el coeficiente de variación (tabla 39 y figura 52) no se encontraron diferencias significativas en presencia de señal sonora en ninguna de las pruebas y en ninguno de los grupos.
- B. El PDT (tabla 40 y figura 53) disminuyó, esto es, mejoró significativamente para ambos grupos en todas las pruebas a excepción de 120ppm en los pacientes con EP y a 150ppm en el grupo control, cuya disminución no fue significativa.

Tabla 39. Media y desviación típica del coeficiente de variación en el grupo de pacientes con EP y grupo control para las pruebas de reproducción y sincronización.

FRECUENCIA REQUERIDA	PACIENTES		CONTROLES	
	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN
60 ppm	6.5 (2.5)	7.5 (3.1)	4.6 (3.1)	6.2 (1.8)
90 ppm	6.31 (3.17)	6.42 (3.43)	3.41 (1.76)	3.65 (1.55)
120 ppm	6.2 (3.7)	6.2 (3.6)	3.8 (2.3)	3.9 (1.9)
150 ppm	6.03 (3.39)	6.87 (3.85)	4.51 (2.35)	4.13 (1.32)

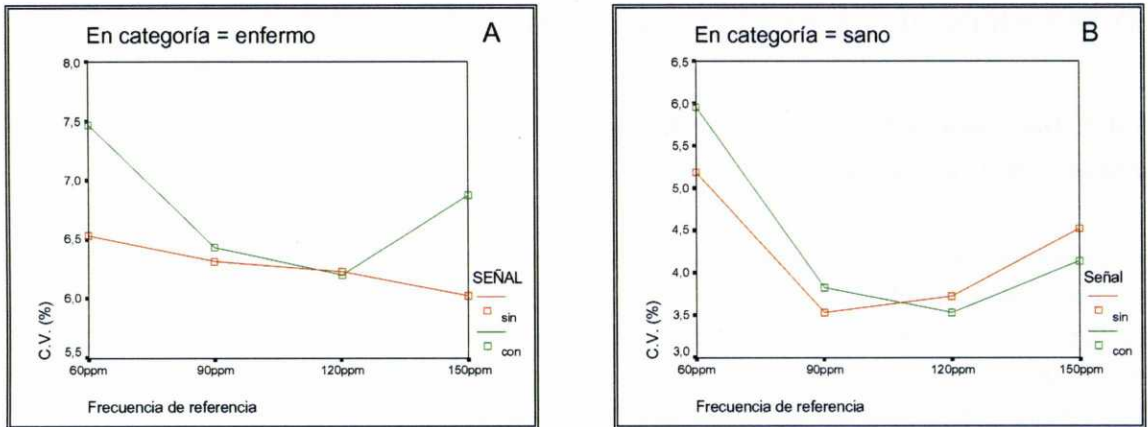


Fig. 52. Valores medios del CV en las pruebas de reproducción (sin señal) y sincronización (con señal). A- pacientes con EP; B- sujetos control.

Tabla 40. Media y desviación típica del porcentaje de desajuste temporal en el grupo de pacientes con EP y grupo control para las pruebas de reproducción y sincronización.

FRECUENCIA REQUERIDA	PACIENTES		CONTROLES	
	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN	REPRODUCCIÓN	SINCRONIZACIÓN
60 ppm	33.24 (12.26)	9.89 (15.85)	29.17 (8.33)	0.99 (2.70)
90 ppm	14.86 (8.31)	4.98 (8.48)	19.87 (8.93)	0.77 (1.64)
120 ppm	7.96 (12.31)	3.70 (4.17)	9.03 (5.58)	0.27 (0.32)
150ppm	23.73 (15.22)	17.57 (14.31)	5.85 (5.62)	3.61 (5.55)

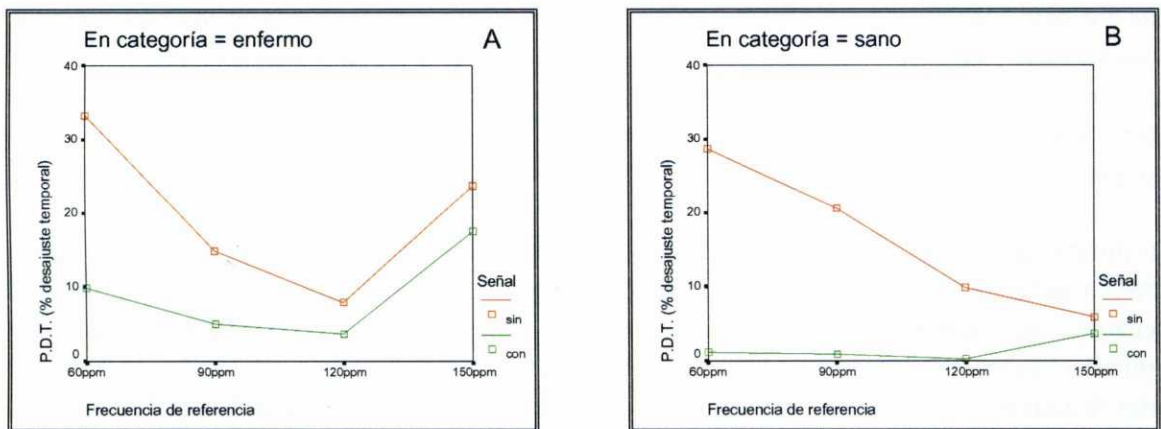


Fig. 53. Valores medios del PDT en las pruebas de reproducción y sincronización. A- pacientes con EP; B- sujetos control

En resumen, la presencia de la señal sonora permite a ambos grupos de sujetos mejorar significativamente su desajuste temporal (PDT) aunque no su estabilidad (CV) sobre la cual la señal sonora no tiene un efecto significativo. Esta mejora del desajuste temporal coincide en ambos grupos con una modificación significativa de la cadencia del paso en presencia de señal sonora, con una aproximación mayor a la frecuencia de referencia. Esta modificación de la cadencia viene acompañada también de una disminución significativa de la amplitud del paso en ambos grupos traduciéndose en una velocidad significativamente menor en presencia de señal sonora, al igual que en valores del cociente amplitud/frecuencia significativamente diferentes en presencia de la misma.

5.1.4. DISCUSIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA MARCHA.

5.1.4.1. *Discusión sobre las pruebas de marcha a velocidad preferida, con tarea manual y a la máxima velocidad.*

Los resultados del estudio indican que tanto el grupo de pacientes con EP como el grupo control presentan unos valores medios de velocidad, amplitud y cadencia similares a las documentadas en la literatura (Thaut et al., 1997; McInstosh et al., 1997; Lewis et al., 2000). Se comprueba que los pacientes de EP muestran una amplitud de marcha y velocidad reducida con respecto al grupo control en las tres condiciones de marcha evaluadas confirmando anteriores estudios de Morris et al. (1994a, 1996b).

El análisis de regresión lineal realizado con el fin de conocer cómo se modifica de la amplitud y la cadencia en función de la velocidad, para cada grupo, tiende a confirmar los estudios de Morris et al. (1994a) sobre la marcha a velocidad preferida y a velocidad máxima, indicando que para cualquier velocidad dada la amplitud del paso es menor en el paciente con EP y la cadencia mayor. A pesar de no existir diferencias significativas entre los modelos lineales de ambos grupos la tendencia es que los EP para una misma velocidad necesitan de una mayor frecuencia de paso que los sujetos sanos, seguramente para compensar su menor amplitud (Morris et al., 1994a). El cociente amplitud/frecuencia tampoco muestra diferencias significativas ni entre los grupos ni entre las diferentes pruebas dentro de cada grupo, lo cual viene a reforzar lo anteriormente dicho. Recordemos que este cociente, introducido por Molen y Rozendal en 1966 es un parámetro utilizado para describir una coordinación temporal y espacial o "pauta" en el ritmo de la marcha para una velocidad dada (Nagasaki et al., 1996). Cocientes de paso que no varíen en un rango grande de velocidades pueden ser un índice de pautas altamente coordinadas del paso humano, a la vez que se tienen como un buen indicador de coste de energía (Zarrugh et al., 1974; Zarrugh y Radcliffe, 1978).

La prueba de marcha a la máxima velocidad muestra que el factor más limitante de la marcha hipocinética en los pacientes con EP, es la cadencia del paso. A la velocidad preferida, los valores de los pacientes representaban un 89,53% y un 96,5% de los valores alcanzados por los sujetos sanos para la amplitud y cadencia respectivamente. Sin embargo a la máxima velocidad la amplitud de los pacientes disminuía a un 85,18% y la cadencia a un 87,59%. Estos valores de cadencia del grupo de pacientes, es significativamente menor al del grupo control, resultados que coinciden con el estudio de McInstosh et al. (1997) pero totalmente opuestos a los de Morris et al. (1994a), en el cual no encontraron diferencias entre ambos grupos. Las características de la muestra en cada estudio podría tener algo que ver con estas diferencias. Sin embargo, nuestros resultados sugieren la siguiente reflexión: del mismo modo que los pacientes muestran una amplitud de marcha disminuida y que se evidencia a cualquier velocidad dada, es posible que exista un déficit en la cadencia de la marcha que solo se ponga de manifiesto cuando el sujeto debe andar a su máxima velocidad. En otras palabras, la habilidad para producir altas cadencias del paso estaría deteriorada en la enfermedad de Parkinson. Sobre esta cuestión discutiremos posteriormente en otros apartados.

Por otra parte, la presencia de la tarea manual provocó un deterioro significativo de la amplitud de la marcha solamente en el grupo de pacientes con EP, cuando comparamos esta prueba con la marcha a velocidad preferida. Los restantes parámetros se mantuvieron prácticamente igual. En el grupo control no se encontró diferencias significativas entre ninguno de los parámetros de las dos pruebas. Esto viene a confirmar las afirmaciones de que una tarea doble puede empeorar los parámetros cinemáticos de la marcha (Quintyn y cross, 1986; Yekutil et al., 1991; Morris, 1995; Morris et al., 1996a). En un reciente estudio de Bond y Morris, (2000) comprobaron como una marcha realizada transportando una bandeja provocaba una disminución significativa de la amplitud, lo que confirma nuestros resultados y apoya aún más la hipótesis de que la longitud de zancada es el problema fundamental de la marcha hipocinética (Morris et al., 1994a,b), al menos a velocidades normales. Del mismo modo creemos que esta disminución de la amplitud no se debe tanto a la naturaleza de la tarea manual, sino a la mera presencia de ella.

Para las pruebas de marcha a velocidad preferida y con tarea manual nuestros pacientes con EP presentan no solo una disminución de la amplitud y velocidad de la marcha con respecto al grupo control, sino también una peor estabilidad temporal de la misma. En los pioneros estudios de Feige y Drillis (en Zatsiorkyet al., 1994) sobre población sana se estudió mediante el coeficiente de variación la variabilidad paso a paso de la duración del paso y la variabilidad de la longitud del paso. Aunque son escasos los estudios sobre las variaciones temporales de la marcha en pacientes con EP nuestros resultados vienen a confirmar los hallazgos de Hausdorff et al. (1998) y Ebersbach et al. (1999) de una mayor variabilidad de la marcha en pacientes con EP.

Sin embargo, semeja no existir una relación entre el deterioro de la amplitud y la peor estabilidad temporal mostrada por los EP, ya que hubiera sido de esperar que cuando la amplitud se viera deteriorada con la tarea secundaria se hubiera producido un incremento del CV, y máxime, tras la opinión de Gabell y Nayak (1984), que proponen que la longitud del paso y el tiempo de zancada están bajo un mismo mecanismo de control. Sin embargo la variabilidad de la marcha en nuestro estudio es obtenida en base al intervalo entre pasos (tiempo entre un apoyo y el siguiente) y no entre zancada (tiempo entre el apoyo de un pie y un segundo apoyo del mismo pie), lo que podría explicar de algún modo esta contradicción.

5.1.4.2. *Discusión sobre las pruebas de reproducción de la marcha.*

A pesar de los valores siempre superiores de velocidad, cadencia y amplitud en los sujetos control, cuando se insta a los sujetos a que interioricen y reproduzcan diferentes cadencias de paso, ambos grupos muestran una misma regulación de la marcha, no encontrándose diferencias significativas en el cociente amplitud/frecuencia. Esto apoyaría la afirmación de una normal regulación del paso en los pacientes con EP (Morris et al., 1994a,b).

Las diferencias de los valores de los parámetros cinemáticos se hacen más evidentes a medida que la cadencia del paso a reproducir es mayor. Bajo estas condiciones de evaluación la cadencia del paso y la velocidad presenta diferencias significativas entre ambos grupos pero no la amplitud. Esto explicaría porqué los pacientes con EP tienden a reproducir una cadencia del paso de 150ppm de forma más imprecisa (mayores valores del PDT) que los sujetos control, simplemente por que no son capaces de desarrollar cadencias de paso tan elevadas y aproximarse de este modo a la cadencia de referencia. Y esto a pesar de que en el protocolo de estas pruebas únicamente se indicaba a los enfermos que debían precisar su cadencia de paso con la cadencia sonora de referencia, por lo que podrían modificar su amplitud como quisieran. Cabría pensar que no son capaces de interiorizar esas cadencias tan elevadas, lo cual podría ser explicado por una defectuosa discriminación y reproducción temporal en los pacientes con EP, sobre todo a frecuencias elevadas (Artieda et al., 1992; Pastor et al., 1992a), pero veremos que esto ocurre nuevamente en las pruebas de sincronización, donde la señal está siempre presente. Posteriormente se abordará de nuevo esta cuestión.

En cuanto a la estabilidad temporal de la marcha, los pacientes con EP presentan, en todas las cadencias de referencia, valores del CV siempre superiores a los sujetos control, y aunque no llegan a ser significativos pensamos, no obstante, que informa de una dificultad específica en la estabilidad temporal de estos pacientes.

5.1.4.3. *Discusión sobre las pruebas de sincronización de la marcha.*

Los pacientes con EP en presencia de señal controladora muestran una peor estabilidad y desajuste temporal en estas pruebas que los sujetos control. Desconocemos la razón de este desajuste temporal y más cuando ninguno de nuestros pacientes presentaron episodios de bloqueo o vacilación.

Una vez más se comprueba los problemas del paciente con EP en mantener una constancia temporal en sus pasos. En un estudio de McIntosh et al. (1997) se afirmaba que los pacientes con EP poseían una misma sincronización, en términos de precisión, que sujetos sanos, aunque únicamente se comparó la marcha con una cadencia sonora idéntica a su cadencia máxima.

A pesar de no encontrar diferencias significativas en la amplitud, sus valores eran siempre inferiores a los sujetos control, en cuanto a la velocidad y cadencia, presentaban diferencias significativas con el grupo control a altas cadencias sonoras (a partir de 120 ppm). Nuevamente, los pacientes con EP son incapaces de marchar a frecuencias de referencia tan elevadas, a pesar de poder disminuir su amplitud y de ese modo incrementar la cadencia.

5.1.4.4. *Discusión sobre las pruebas de reproducción vs pruebas de sincronización de la marcha.*

En el presente trabajo el efecto general de la presencia de la señal sonora ha provocado una disminución de los principales parámetros cinemáticos evaluados (velocidad, amplitud y cadencia). Esto contrasta con los hallazgos de Richards et al. (1992) quienes, comparando los efectos de las señales visuales y auditivas sobre las pautas de la marcha, observaron que los pacientes caminaban más rápido con ambas señales aunque solo las señales auditivas conducían a incrementos en la longitud de la zancada y cadencia, en contraste con las señales visuales que provocaban una mayor longitud de la zancada aunque una cadencia más lenta. Hay que aclarar, no obstante, que la disminución de la cadencia de paso en presencia de señal sonora a 60 y 90 ppm era de esperar ya que en ausencia de la misma todos los sujetos iban con cadencias superiores a la de referencia.

McIntosh et al., (1997) proporcionó pruebas sólidas de que la estimulación auditiva rítmica puede facilitar la función locomotriz en los pacientes con Parkinson. En su estudio los pacientes caminaban bajo 4 condiciones, siendo de interés para la posterior discusión las siguientes:

- A. Su propia velocidad máxima.
- B. Su propia velocidad máxima emparejada con la RAS (estimulación auditiva rítmica).
- C. La RAS un 10% más alta que la frecuencia mostrada por los enfermos en la prueba A).

Bajo esta última condición se observó un incremento significativo en la velocidad (13.6%), cadencia (10.8%) y longitud (18.6%). Hemos querido conocer si estos resultados coinciden con nuestro estudio. Para ello se comparó, dentro de cada grupo, la prueba de marcha a la máxima velocidad con aquellas pruebas de sincronización con frecuencias de referencia superiores. Para los sujetos control las cadencias mostradas a su velocidad máxima se encuentran en el intervalo [120-185] y únicamente cuatro de ellos por encima de la frecuencia máxima de referencia, esto es, 150ppm. La frecuencia de 150ppm impuesta por la señal sonora obligaría, a los 11 sujetos control con una cadencia a velocidad máxima inferior, a un incremento medio de 11.64% en la frecuencia del paso (frente al 10% del estudio de McIntosh). Sin embargo el incremento medio mostrado por estos sujetos fue de un 8.67% y a excepción de un solo caso, este incremento de la cadencia se acompañó de una disminución de la amplitud y la velocidad con respecto al mostrado a su velocidad máxima. En el grupo de enfermos su cadencia del paso a la máxima velocidad se encontraba en un intervalo [101-144] por la que la frecuencia de la señal sonora inmediatamente superior correspondía en algunos casos a la de 120ppm y en otros a la de 150ppm. Estas frecuencias de referencia obligaban a un incremento medio de la cadencia de un 17.56%. El incremento medio alcanzado fue de un 9.45%. Solamente tres pacientes mostraron una velocidad superior con la señal sonora, dos de ellos lo hicieron aumentando la frecuencia del paso y disminuyendo su amplitud y solo uno lo consiguió aumentando la frecuencia y la amplitud en relación a sus valores a velocidad máxima. En los restantes y al igual que lo ocurrido en los sujetos control el aumento de la frecuencia del paso se acompañó con una disminución de la amplitud y de la velocidad.

Estos resultados coinciden con el estudio de Morris et al. (1994), en el cual los enfermos de Parkinson en presencia de señal auditiva aumentan la frecuencia del paso a expensas de una disminución de la velocidad y la amplitud. En el estudio de McIntosh la señal sonora formaba parte de

una composición musical mientras que en el de Morris y en el nuestro la señal sonora no estaba englobada en ninguna melodía musical. Los estímulos rítmicos integrados en una estructura musical se creen reducen la variabilidad de la respuesta mejorando la sincronización (Thaut et al., 1996), lo que podría explicar estas diferencias, aunque estudios más actuales indican que el efecto de la estimulación musical sobre la marcha parkinsoniana es menor que la estimulación de un metrónomo (Enzensberger et al., 1997). En un estudio posterior, pero con enfermos de Huntington, Thaut et al. (1999) comprobó que los pacientes eran capaces de modular su velocidad de marcha en presencia de un ritmo emitido por un metrónomo pero no en presencia de música.

Al observar la evolución de la cadencia en aquellas pruebas en ausencia de señal sonora queda patente las diferencias existentes entre los grupos a frecuencias de referencia elevadas, estas son, 120 y 150 ppm. Cabría pensar en un principio que las menores cadencias alcanzadas por los pacientes con EP a elevadas frecuencias es más un problema de percepción que de ejecución. Sin embargo, en presencia de señal sonora los pacientes vuelven a mostrar unos valores inferiores a los alcanzados por los sujetos control, lo que viene a reforzar la hipótesis de que a altas velocidades no solo la amplitud repercute en una menor velocidad sino también la imposibilidad de desarrollar cadencias de paso elevadas. Y esto a pesar de que muchos sujetos, tanto pacientes como controles, realizaran pasos muy cortos para poder sincronizar sus pasos con la señal sonora. No obstante Morris et al. (1998) afirma que cuando los pacientes con EP se ayudan de una barandilla, pueden caminar sincronizados con un metrónomo ajustado a 160 ppm, no existiendo diferencias significativas con los sujetos control. El hecho de pensar que existe una menor capacidad de los pacientes con EP para producir altas cadencias del paso no contradice la idea de Morris et al. (1994a,b) de que el normal patrón de marcha sigue presente en el paciente con EP y que puede manifestarse en presencia de información sensorial adecuada. Es más, Zijlstra et al. (1998) afirma que las distorsiones en la longitud de zancada probablemente refleja una incapacidad para realizar movimientos rápidos en pacientes con EP.

En contra de lo que se podía esperar, la estabilidad temporal de la marcha no se vio mejorada por la presencia de la señal sonora, en ninguno de los grupos. Esto puede considerarse una contradicción con lo reflejado en la literatura científica, en la cual ha quedado sobradamente documentado que en presencia de una adecuada información sensorial (visual, sonora...) el enfermo de EP ve mejorado tanto el "timing" como los parámetros cinemáticos y cinéticos del movimiento, entre los cuales se encuentra la marcha (Thaut et al., 1996). Es más, en algunas frecuencias la peor estabilidad temporal ocurría en presencia de señal sonora. Esto podría ser debido a las demandas de control motor que la señal sonora obliga a realizar sobre un movimiento totalmente automatizado. Esta señal requiere del sujeto un ajuste en cada uno de sus apoyos para lograr una buena sincronización, ajuste que implica a un gran número de grupos musculares, cada uno de ellos con un patrón de activación determinado. La ausencia de la señal sonora permitiría una marcha menos condicionada, en la que al no existir ese feedback proporcionado por la señal, no necesita de un ajuste en cada uno de los apoyos. Platz et al., (1998) comprobó que la realización de movimientos rápidos balísticos resultaba más complicada en presencia de una señal sonora que marcaba el ritmo del movimiento, que en ausencia de la misma, tanto para los pacientes con EP como para los sujetos sanos. Recordemos que en nuestro estudio la peor estabilidad temporal en presencia de señal ocurría en ambos grupos, lo que coincide con el trabajo de Ebersbach et al. (1999) en donde los pacientes con EP y los sujetos control mostraban un empeoramiento en la regulación de la zancada cuando se les instaba a andar con una frecuencia sonora un 20% menor a su frecuencia preferida de marcha. Platz et al. (1998) proponía como posible

explicación a este fenómeno la posibilidad de que la presencia de señal sonora incrementaba el nivel de complejidad de la tarea, ya que el sujeto no solo debía de realizar el movimiento a su máxima velocidad y con la mayor precisión, sino que además debían de intentar sincronizar el mismo con la señal sonora.

En cuanto a la precisión de la marcha, la presencia de la señal sonora, provocó una mejora en el PDT. Es decir, tanto los pacientes con EP como los sujetos control ajustaban mucho mejor su cadencia del paso con la cadencia de referencia, en presencia de la señal. Sin embargo esta mejora era mayor para el grupo control en todas las frecuencias de referencia. La mayor imprecisión a altas frecuencias sonoras en los EP (120 y 150 ppm) podría ser atribuible a sus limitaciones para alcanzar frecuencias tan elevadas pero no explicaría la imprecisión en las restantes frecuencias sonoras. En base a las opiniones que Morris et al.,(1998) ofreció en su momento para explicar la marcha hipocinética en los pacientes con EP, se nos ocurren dos posibles argumentos para explicar este desajuste temporal: por una lado la existencia de un déficit en la provisión de señales internas por parte de los GB que repercutiría en una dificultad de enlazar correctamente un paso con el siguiente, y por otro, un déficit en la contribución de los GB al ajuste motor, que se traduciría en un ritmo de marcha erróneamente preestablecido y mantenido a lo largo de toda la secuencia.

De lo dicho hasta el momento, caben destacar varios hallazgos: a) un posible déficit en los pacientes con EP en desarrollar altas cadencias del paso (al menos en nuestro grupo), b) una peor estabilidad temporal de la marcha en los pacientes con EP tanto en presencia como en ausencia de señal sonora, y c) la presencia de señal sonora únicamente mejora en ambos grupos la precisión de la marcha, pero a expensas de una disminución de la velocidad y la amplitud a la vez que dificulta la estabilidad temporal de este movimiento.

El último de los puntos mencionados corrobora la opinión de Morris et al. (1994a) de que las señales auditivas no ayudan a normalizar el patrón de la marcha en los enfermos de EP, al menos "in situ". A pesar de ello, no podemos desechar la utilización de las señales sonoras como un medio de entrenamiento para la mejora de la marcha, ya que numerosos estudios han confirmado en efecto positivo de la utilización de estimulación auditiva como estrategia rehabilitadora para mejorar dicho movimiento (McIntosh, et al., 1994, 1997; Thaut et al., 1992, 1996). Habrá por tanto que hablar de un efecto inmediato y de un efecto a largo plazo de la estimulación sonora sobre la marcha.

5.2. ANTES VS. DESPUÉS DEL PROGRAMA DE INTERVENCIÓN.

5.2.1. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN MOTORA DEL MIEMBRO SUPERIOR ANTES VS. DESPUÉS.

Tras el programa en los pacientes mejoró de manera significativa la estabilidad temporal (figura 54) en la prueba de golpeo a velocidad preferida (“t”=3.057 p=0.009) a la vez que modificaron significativamente su cadencia de golpeo (“t”=2.630 p=0.021) haciéndola más lenta y más próxima a los valores del grupo control (tabla 41).

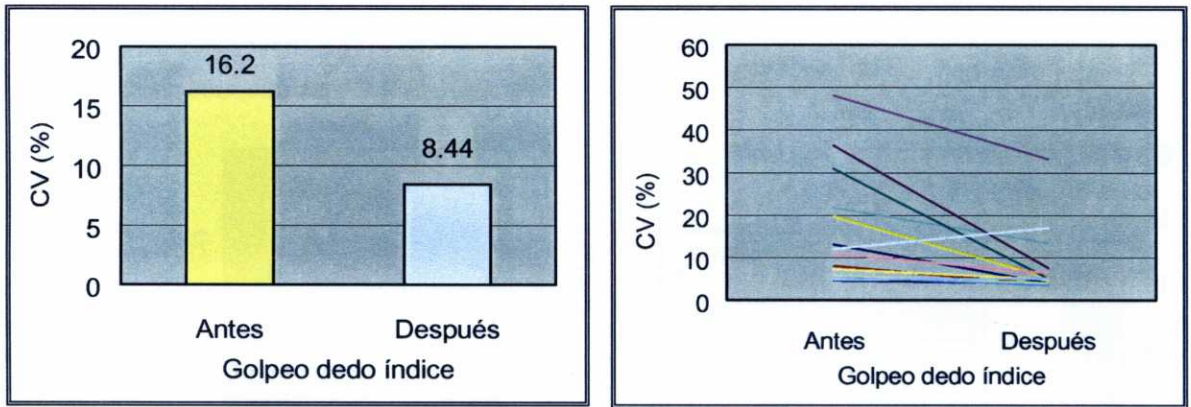


Fig. 54. Valores del CV de los pacientes antes-después del programa de intervención. Figura de la izquierda presenta valores medios. Figura de la derecha presenta valores individuales.

En relación a la prueba de golpeo a la máxima velocidad no se encontraron diferencias significativas antes – después del programa ni en la cadencia de golpeo (“t”=1.070 p=0.304) ni en la estabilidad temporal, si bien esta última mejoró hasta valores próximos a la significación estadística (“t”=2.145 p=0.051).

Tabla 41. Media y desviación típica de la frecuencia de golpeo y del CV en los pacientes con EP antes y después del programa. Se muestra los valores de los sujetos control con el objeto de facilitar la comparación.

	GOLPEO A VELOCIDAD PREFERIDA			GOLPEO A LA MÁXIMA VELOCIDAD		
	ANTES	DESPUÉS	CONTROL	ANTES	DESPUÉS	CONTROL
Frecuencia (Hz)	2.51 (1.19)	1.71 (0.71)	1.89 (0.63)	4.41 (1.05)	4.22 (0.96)	5.35 (1.14)
CV(%)	16.2 (13)	8.44 (8.18)	5.3 (1.5)	18.02 (9.20)	15.14 (8.67)	10.69 (7.9)

Se realizó nuevamente una comparación de los nuevos resultados obtenidos con el grupo control observándose que :

- I. Se mantuvieron las diferencias significativas entre los grupos en la cadencia de golpeo a la máxima velocidad. (“t”=2.869 p=0.008)
- II. No existían diferencias significativas entre los grupos en los valores de la cadencia de golpeo y CV en la prueba de velocidad preferida (figura 55) y del CV a la máxima velocidad (“t”=0.667 p=0.510 en la cadencia de golpeo a velocidad preferida; “t”= 1.468 p=0.154 en el CV a velocidad preferida; “t”=1.446 p=0.160 en el CV a la máxima velocidad).

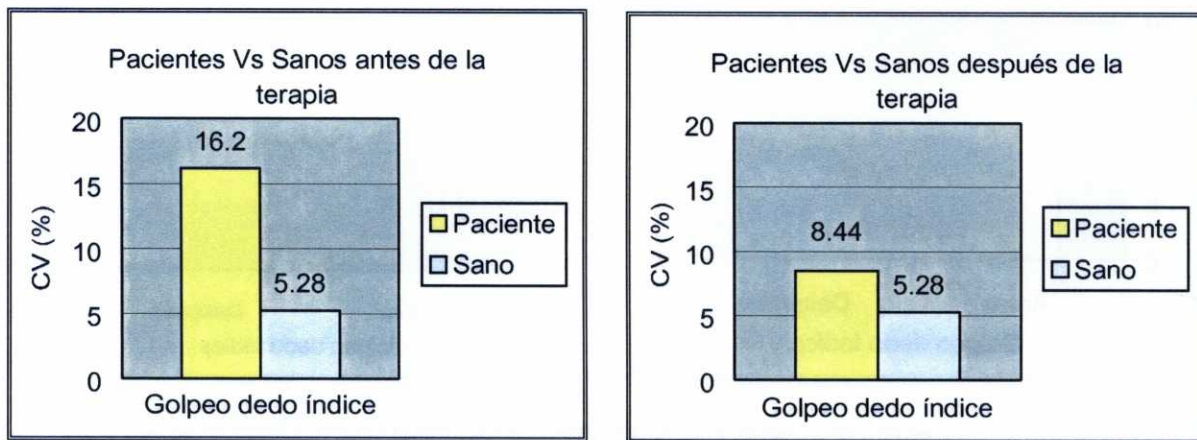


Fig. 55. Valores del CV de los pacientes vs. sanos. La figura de la izquierda representa la existencia de diferencias significativas antes del programa de intervención. La figura de la derecha representa la no existencia de diferencias significativas después del programa de intervención.

En resumen, tras el programa de intervención los pacientes con EP modificaron significativamente su cadencia de golpeo preferida y la estabilidad temporal de la misma hasta valores similares a los sujetos control no estableciéndose diferencias significativas entre ellos. La estabilidad temporal en el golpeo a la máxima velocidad mejoró pero no lo suficiente para no encontrar diferencias significativas entre los grupos.

5.2.2. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DE LA MARCHA ANTES VS. DESPUÉS.

Los resultados obtenidos después del programa de intervención nos muestran un incremento en los parámetros cinemáticos en las tres pruebas realizadas aunque no de manera significativa (tabla 42). Las diferencias de estos parámetros en relación al grupo control se mantuvieron estables, es decir, los pacientes con EP mantienen una velocidad y amplitud significativamente menor en las tres pruebas y una cadencia significativamente menor en la prueba de marcha a la máxima velocidad. El cociente siguió sin presentar diferencias significativas en ninguna de las tres pruebas.

Tabla 42. Medias y desviaciones típicas de la velocidad, frecuencia, amplitud y CV en los pacientes en las tres condiciones de marcha evaluadas antes y después de la terapia.

	MARCHA PREFERIDA		MARCHA CON TAREA MANUAL		MARCHA A LA MÁXIMA VELOCIDAD	
	ANTES	DESPUÉS	ANTES	DESPUÉS	ANTES	DESPUÉS
velocidad(m/min)	66.55 (10.64)	69.03 (10.01)	65.40 (9.57)	66.76 (10.46)	87.16 (15.94)	90.15 (16.08)
cadencia(pasos/min)	108.92 (10.27)	110.67 (10.36)	108.99 (9.42)	109.51 (11.48)	125.88 (11.48)	128.36 (10.43)
amplitud (metros)	0.61 (0.08)	0.62 (0.08)	0.60 (0.08)	0.61 (0.08)	0.69 (0.10)	0.69 (0.11)
Cocientes	0.57 (0.09)	0.57 (0.09)	0.56 (0.09)	0.56 (0.09)	0.55 (0.09)	0.54 (0.08)

En cuanto al CV (tabla 43) se produjo una mejora significativa en los pacientes con EP después del programa de intervención en la prueba de marcha a velocidad preferida (“t”=2.950 p=0.011) (figura 56).

Tabla 43. Medias y desviaciones típicas del CV en los pacientes en las tres condiciones de marcha evaluadas antes y después de la terapia.

	MARCHA PREFERIDA		MARCHA CON TAREA MANUAL		MARCHA A LA MÁXIMA VELOCIDAD	
	ANTES	DESPUÉS	ANTES	DESPUÉS	ANTES	DESPUÉS
C.V. entre pasos (%)	7.36 (5.23)	5.17 (3.49)	5.67 (2.71)	6.68 (4.55)	5.36 (3.40)	6.46 (3.88)

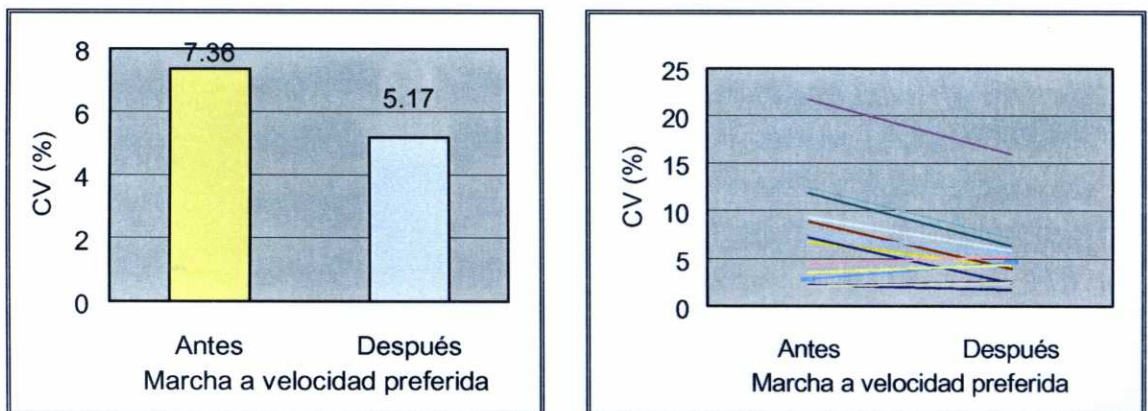


Fig. 56. Valores del CV de los pacientes antes-después del programa de intervención. La figura de la izquierda indica los valores medios. La figura de la derecha indica valores individuales.

Además, estos nuevos valores del CV no eran significativamente diferentes de las de los sujetos control ($t=3.873$ $p=0.391$) (figura 57). En las restantes pruebas el CV no sufrió cambios significativos ($t=1.610$ $p=0.131$ para la marcha con tarea manual y $t=0.430$ $p=0.657$ para la marcha a máxima velocidad). Se mantuvieron las diferencias significativas entre los grupos en la prueba de marcha con tarea manual en relación al CV, mientras que en la marcha a velocidad máxima seguía sin existir diferencias significativas en este parámetro.

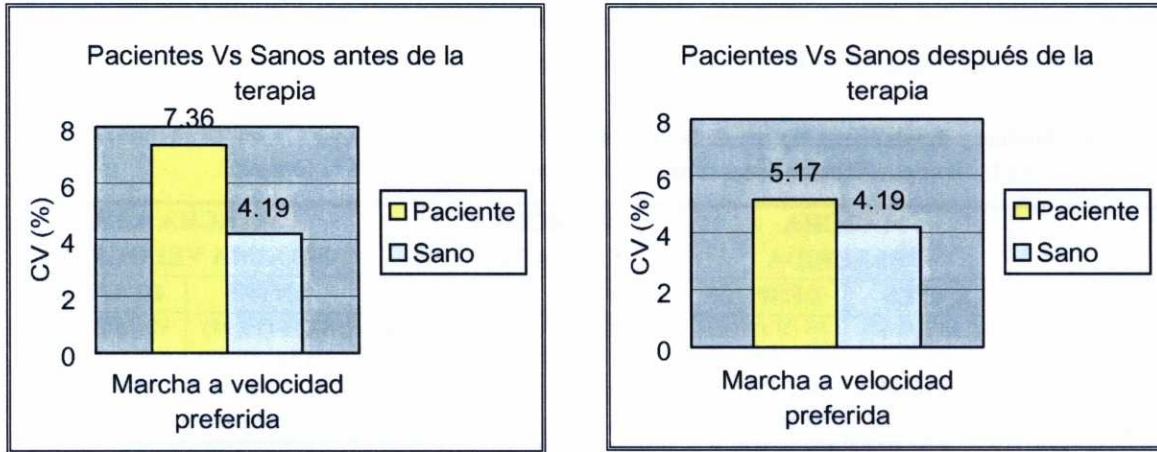


Fig. 57. Valores del CV de los pacientes vs. sanos. La figura de la izquierda representa la existencia de diferencias significativas antes del programa de intervención. La figura de la derecha representa la no existencia de diferencias significativas después del programa de intervención.

El programa de intervención produjo una mejora de la estabilidad temporal en la prueba de marcha a su velocidad preferida mostrando valores no significativamente diferentes a los sujetos control. La estabilidad temporal de las restantes pruebas no cambiaron significativamente. Si bien parece existir una tendencia en el incremento de los parámetros cinemáticos de la marcha, este incremento no fue significativo.

5.2.3. DISCUSIÓN DE LA EVALUACIÓN MOTORA ANTES VS. DESPUÉS.

Como se pudo comprobar, los resultados después de la realización de las 20 sesiones del programa, mostraron una evolución similar tanto para el miembro superior como para la marcha. Esta evolución se tradujo en una mejora significativa de la estabilidad temporal en la realización de ambos movimientos (golpeo con el dedo índice y marcha) cuando estos se realizaban sin ningún condicionante externo, es decir, cuando eran los propios pacientes quienes elegían la velocidad de realización de los mismos. Además esta mejora permitía a los pacientes presentar valores parejos al grupo control, como lo demuestra el no encontrar, después del programa, diferencias significativas entre ambos grupos.

En el golpeo del dedo la mejora se produjo en todos los pacientes a excepción de la paciente G.P.V, mientras que en la marcha la mejora se limitó al 60% de los pacientes, precisamente los que presentaban un mayor deterioro inicial, ya que los restantes mostraron unos valores iniciales próximos a los sujetos control. También en el golpeo del dedo mejoraron más aquellos quienes presentaron inicialmente una peor estabilidad temporal. Parece pues, que el deterioro inicial en la estabilidad temporal de un movimiento tiene una relación directa con el efecto del programa de intervención, de tal modo que a mayor deterioro mayor mejora. El deterioro inicial en cada uno de los movimientos evaluados también explicaría porque, a pesar del menor tiempo dedicado en el programa a las actividades relacionadas con la marcha, también se produjo una mejora de la misma. De este modo, la dificultad inicial en mantener un golpeo con el dedo era muy elevada en nuestros pacientes, en comparación con la estabilidad de la marcha. De hecho, el deterioro del golpeo era apreciable visualmente pero no así el de la marcha, en la cual, a priori parecía no existir ningún déficit. Quizás por eso los pacientes no necesitaron para mejorar en su marcha de tanto entrenamiento como en el golpeo del dedo. Otra posible hipótesis es que se hubiera producido una mejora a nivel perceptivo, como por ejemplo una mejor discriminación temporal de estímulos sonoros, independientemente de la tarea realizada, lo cual podría haber repercutido en una mejora en la estabilidad temporal de ambas tareas. La relación entre los aspectos sensoriales y motores sobre la estabilidad motora del movimiento se discute a continuación.

¿A qué se puede atribuir esa mejora de la estabilidad temporal?: ¿a la mera repetición sistemática del movimiento ó a la imposición de ritmos sonoros? Para ofrecer una posible respuesta, previamente habría que determinar de qué depende la estabilidad temporal en cada uno de esos movimientos. La incapacidad de mantener un ritmo de golpeo puede estar relacionado con un déficit en la percepción y reproducción del componente rítmico del movimiento y no limitado únicamente por el sistema motor; la causa de este déficit sería una alteración de un hipotético "reloj" o "marcapasos interno" encargado de controlar el "timing" de todo movimiento (Pastor et al., 1999a). Datos obtenidos con pacientes afectados de alteraciones cerebelosas sugieren que este "reloj interno" podría ser usado tanto para tareas motoras como perceptivas, (Irvy et al., 1988), por lo que nuevamente se desecha el sistema motor como único responsable de la alteración del "timing" del movimiento. En relación a la inestabilidad de la marcha, se puede considerar esta inestabilidad como un indicador madurativo del control motor, puesto que va disminuyendo a lo largo del crecimiento del niño (Hausdorff et al., 1999) para incrementarse en el envejecimiento, tanto en ausencia como en presencia de enfermedad (Hausdorff et al., 2001). Un reciente estudio indica que esta inestabilidad de la marcha en el

envejecimiento es multifactorial, y contrariamente a lo esperado no está estrechamente relacionada con una menor capacidad fisiológica sino más bien con aspectos psicológicos del sujeto (Hausdorff et al., 2001).

El deterioro de la estabilidad temporal de ambos movimientos (golpeo del dedo y la marcha) se ha documentado en personas mayores (Nagasaki et al., 1996) pero el hecho de que los EP presenten siempre valores superiores podría explicarse en función del deterioro de las células dopaminérgicas de los ganglios basales. La hipótesis de un deterioro perceptivo-motor puede justificarse en un posible rol de los ganglios basales en las funciones sensoriales (Snider et al., 1976) o en funciones de integración sensoriomotora (Hassler, 1978).

Volviendo a las cuestiones planteadas anteriormente, la mera repetición de los movimientos no es, desde nuestra punto de vista, una posible razón de la mejora de la estabilidad temporal. La repetición de un movimiento simple, como es el golpeo con el dedo, en ausencia de estimulación sonora, podría tener algún efecto sobre ciertos aspectos cinemáticos, como por ejemplo la amplitud debido a las habituales adaptaciones musculares, pero difícilmente sobre aspectos temporales; además, según Konczak et al. (1997), la amplitud de este tipo de movimiento no guarda relación con la inestabilidad temporal del mismo. Del mismo modo, sería complicado explicar como una habilidad básica como la marcha, la cual es empleada continuamente por los enfermos, presenta un deterioro en su estabilidad temporal, y después de las 20 sesiones del programa en el que el movimiento empleado es el mismo, dicha estabilidad mejora. Evidentemente, no podemos comparar las bases neurofisiológicas de ambos movimientos, simplemente empleamos esta relación para mostrar con mayor claridad nuestro razonamiento. En el estudio de Hausdorff et al. (2001) un grupo de 30 sujetos mayores de 72 años participaron durante 6 meses en un programa de actividad física con el fin de mejorar su estabilidad en la marcha. Dicho programa incluía ejercicios de fuerza y de flexibilidad de miembros inferiores y superiores, así como trabajo de equilibrio dinámico y de resistencia aeróbica como pasear 30 minutos cada día etc... Tras los 6 meses de trabajo, no encontraron diferencias significativas en la variabilidad de la marcha medida con el CV, y ello a pesar de haber mejorado sus niveles fisiológicos y de condición física.

La presencia de señales sonoras parece que tiene un efecto positivo sobre la realización de determinados movimientos, por lo que han surgido diversas terapias en las que se utilizan señales rítmicas sonoras para la rehabilitación de los pacientes con EP (ver capítulo rehabilitación), muchas de ellas con mejoras contrastadas y documentadas en la literatura. Dos estudios en concreto Thaut et al. (1996) y Marchese et al. (2000) han comprobado que la utilización de señales sonoras en un programa de rehabilitación en pacientes con EP implican mayores mejorías que en ausencia de ellas. En el primero de estos estudios, Thaut et al. (1996) compararon el efecto de dos programas de entrenamiento de la marcha en dos grupos de pacientes con EP. Ambos programas consistían en las mismas tareas, andar por una superficie plana, subir escaleras y parar e iniciar la marcha, la única diferencia entre los grupos era que uno de ellos siempre utilizaban una estimulación auditiva rítmica (RAS) en forma de ritmos sonoros integrados en una melodía. Tras las 3 semanas de entrenamiento se comprobó una mejora en la velocidad, amplitud y frecuencia de la marcha, significativamente superior en el grupo que utilizó las RAS, pero no solo eso, sino también una mejora en el patrón temporal de la actividad eléctrica de ciertos músculos implicados en la misma.

Los resultados de nuestro estudio tras la primera evaluación indicaban una mejora significativa de la señal sonora sobre la estabilidad temporal del golpeo con el dedo índice únicamente en el grupo de pacientes. La justificación a este comportamiento parece hallarse en la hipótesis de que estas señales sustituyen de algún modo la hipotética función de los ganglios basales como generadores de señales internas en los movimientos encadenados, utilizando unas rutinas corticales alternativas (Goldberg, 1985; Passingham, et al., 1989). Ahora bien, la pregunta es: **¿de qué manera una mejora obtenida en presencia de señal sonora puede repercutir en una posterior mejoría en la realización del mismo movimiento pero generado internamente?** En base a la hipótesis anterior cabría pensar que, a lo largo de las sesiones del programa, se ha demandado de manera importante estas nuevas rutinas corticales, hasta el punto de que podrían ser utilizadas en ausencia de la señal sonora.

Se nos plantea otra interesante cuestión referente a la estabilidad de la marcha, y es que en presencia de señal sonora la estabilidad de la marcha empeoraba con respecto a las pruebas de reproducción, con lo cual a priori no parecería adecuado utilizarla dentro del programa de intervención. Hay que diferenciar no obstante el efecto “in situ” de la señal con un posible efecto a más largo plazo. Es decir, partimos de la suposición de que la presencia de la señal sonora puede aumentar el nivel de complejidad de la misma. La realización de la marcha en presencia de señal sonora quizás constituya un estímulo de adaptación, ya que se está realizando este movimiento bajo unas limitaciones temporales novedosas y se está obligando al paciente a un control más consciente de la misma. Por otra parte la primera evaluación se realizó sin ensayos previos, con lo cual el efecto “in situ” de la señal sonora hubiera podido ser diferente en caso de permitir unos intentos previos.

Cabe afirmar por tanto, que el programa se mostró como válido para la mejora de la estabilidad temporal de estos movimientos, o dicho en otras palabras para la mejora de su “timing”, lo cual nos permite confirmar que las posibles alteraciones temporales en la ejecución de un movimiento son reversibles, no solo en sujetos sanos (Hausdorff et al., 2001) sino también en pacientes con la enfermedad de Parkinson.



CAPÍTULO IV

SEGUNDO ESTUDIO

**"EVALUACIÓN MEDIANTE TOMOGRAFÍA POR
EMISIÓN DE POSITRONES DE LOS EFECTOS
DE UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN
BASADO EN LA IMPOSICIÓN DE RITMOS
SONOROS EN PACIENTES CON EP"**



PRIMERA PARTE

INTRODUCCIÓN



1.1. INTRODUCCIÓN A LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET).

A comienzos de la década de 1970, la única técnica disponible para obtener imágenes de la estructura del encéfalo era la tecnología de rayos X convencional, pero entre sus limitaciones principales se incluía una vista bidimensional que no permitía una clara localización de las lesiones encefálicas. Un adelanto importante para subsanar estas limitaciones fue el desarrollo de la tomografía computarizada, que daría paso posteriormente a la resonancia magnética (RM) y a nuevas técnicas de imagen funcional basadas en la detección y medición del flujo sanguíneo que permiten visualizar áreas activas del cerebro. Las técnicas que se utilizan con mayor frecuencia son la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y la resonancia magnética funcional (RMF) (Phelps, 2000).

La tomografía por emisión de positrones fue desarrollada para permitir detectar y cuantificar la distribución de un radionúclido emisor de positrones en el interior del organismo (Cho et al., 1975, Phelps et al., 1976; Hoffman et al., 1977). Los radionúclidos emisores de positrones más utilizados son el ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , y ^{18}F ya que son isótopos de elementos comunes en el organismo y por ello apropiados para marcar moléculas y realizar estudios en vivo (Richter y Marti, 1993). Estos radionúclidos se desintegran emitiendo positrones, con un periodo de tiempo que pueden ir de unos pocos minutos hasta varias horas, los cuales sufren posteriormente un proceso de aniquilación con los electrones. Como consecuencia se forman dos fotones, que son emitidos simultáneamente y en sentidos opuestos (figura 58). La reconstrucción tomográfica de las imágenes PET pasará por aceptar la simultaneidad de tal emisión, por medio de técnicas de coincidencia, las cuales son conocidas como colimación electrónica (Richter y Marti, 1993).

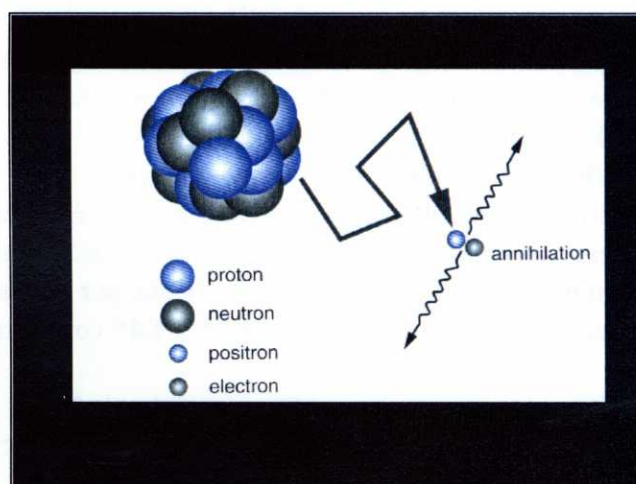


Fig. 58 . Visión esquemática del proceso de aniquilación de los protones

El PET muestra cambios regionales en el metabolismo de la glucosa y del oxígeno en el cerebro, en el flujo sanguíneo y en los receptores celulares, lo que permite realizar estudios metabólicos con sujetos en reposo o ejecutando tareas motoras, cognitivas o perceptivas para, de este modo, profundizar en el conocimiento de ciertas enfermedades neurodegenerativas, como es el caso de la enfermedad de Parkinson (Brooks 1997).

La resolución espacial del PET es de 3-4 mm, mucho mejor que el SPECT que presenta además de una resolución espacial relativamente baja, sobre 8 mm, unas imágenes menos flexibles que la del PET. La técnica de RMF es la que presenta una mejor resolución espacial y temporal (Raichle, 1994). No obstante, los estudios realizados con enfermos de Parkinson hasta la fecha y de acuerdo a la revisión que nosotros hemos efectuado, se han realizado en su mayoría utilizando PET y SPECT.

1.2. ESTUDIOS CON PET EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Los estudios realizados con pacientes de Parkinson mediante la utilización de PET han atendido a diferentes objetivos dentro uno común que es el mayor conocimiento de la enfermedad. Por un lado se han realizado estudios con el objeto de conocer el metabolismo basal, (en reposo) de diferentes estructuras corticales y subcorticales; por otro lado, encontramos aquellos que se denominan activos o dinámicos cuya finalidad es conocer la activación y vinculación de estas estructuras en la realización de diferentes tareas; por último, otros estudios se centran en el sistema dopaminérgico presináptico y en los receptores postsinápticos. Aspectos como la detección precoz de la enfermedad, su progresión, el efecto de la intervención quirúrgica y el diagnóstico de parkinsonismo atípico, también han sido abordados mediante PET.

Los trabajos llevados a cabo con PET que por su metodología más se aproximan a la evaluación realizada en nuestro estudio son los que hacen referencia a la estimación del metabolismo cerebral a partir de la captación de glucosa, utilizando fluoro-desoxi-glucosa-F18 (^{18}FDG) en situación de reposo, es decir, sin realizar ningún tipo de tarea. Es en base a estos trabajos a partir de los cuales desarrollaremos principalmente el presente capítulo completando el mismo con alusiones a otros con diferentes protocolos.

A través de las imágenes de ^{18}FDG se pueden realizar estudios de cuantificación absoluta del consumos de glucosa ($\text{mg} \times \text{min} \times 100\text{gr. de tejido}$), pero previamente hay que conocer la dinámica cerebral de este radionúclido estudiando sus vías metabólicas en el cerebro, aplicando la teoría de los compartimentos múltiples (Richter y Marti, 1993). En el caso de la ^{18}FDG se trata de un proceso tricompartmental (figura 59): primeramente, una vez inyectada en el compartimento vascular, alcanza el tisular cerebral con unas constantes de intercambio K_1^* y K_2^* que regulan este proceso bicompartimental, pero la hidrólisis de ^{18}FDG -6-fosfato en ^{18}FDG , por acción de la enzima fosfatasa, obliga a tener en cuenta un tercer compartimento con K_3^* y K_4^* como constantes de intercambio (Phelps et al., 1979).

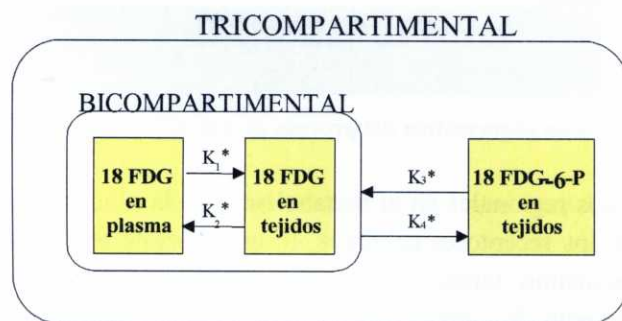


Fig. 59. Dinámica cerebral de ^{18}FDG en base a la teoría de los compartimentos (Richter y Marti, 1993)

Diferentes **estudios en reposo** con pacientes con EP comparándolos con sujetos sanos utilizando ^{18}F FDG y $^{15}\text{O}_2$ han documentado un incremento de la captación en el núcleo lentiforme (conjunto del putamen y palido) contralateral al lado más afectado (Wolfson et al., 1985; Miletich et al., 1988) y en trabajos posteriores se constató una relación inversa entre el núcleo lentiforme y el frontal lateral (Eidelber et al., 1990, 1994), de modo que un incremento en la captación del primero se acompañaba de una disminución en la corteza frontal, además estas alteraciones en la captación eran mayores en enfermos más afectados (Eidelber et al., 1995). Esta disminución en la corteza frontal también fue documentada por Perlmutter y Raichle (1985) y Wolfson et al. (1985). Recientemente Kaasinen et al. (2001) indicó una hipercaptación en la corteza prefrontal dorsolateral y en la frontal medial utilizando ^{18}F dopa. Otras áreas corticales como la parietal posterior y temporal presentan una hipocaptación bilateral de ^{18}F FDG (Hu et al., 2000).

En pacientes con Parkinson la utilización de ^{18}F FDG no mostró diferencias significativas en la combinación putamen/caudado en relación a sujetos control, aunque estas diferencias sí eran significativas utilizando ^{18}F dopa, indicando una hipocaptación estriatal (Antonini et al., 1997). En diferentes estudios realizados en pacientes con EP y utilizando ^{18}F dopa se mostró una hipocaptación en el putamen contralateral en pacientes con Parkinson ligero unilateral (Garnett et al., 1984; Nahmias et al., 1985; Leenders et al., 1986; Brooks et al., 1990). Hasta el momento, sólo unos pocos estudios han investigado la progresión de la pérdida del metabolismo de ^{18}F dopa en pacientes con EP (Stoof et al., 1999). En un grupo de 32 pacientes Morris et al. (1998) realizó 2 PET consecutivos en un intervalo de 18 meses, comprobando que el porcentaje medio anual de deterioro de acumulación de ^{18}F dopa variaba en función de la región estriatal, siendo el putamen quien registraba la mayor pérdida, un 9% de los valores obtenidos en el primer PET. Estudios previos del mismo grupo (Morris et al., 1995) habían indicado una pérdida anual en el putamen de un 12.5%.

Rakshi et al. (1999) utilizando ^{18}F dopa comprobó que en pacientes con Parkinson ligero existía un incremento en el giro cingulado anterior y en la parte dorsal del tronco encefálico, sin embargo, en pacientes más severos este incremento no sólo no tenía lugar sino que la parte dorsal y ventral del tronco encefálico presentaba hipocaptación. Por otra parte, tanto el putamen como la parte dorsal del caudado evidenciaban una captación de ^{18}F FDG disminuida en ambos grupos.

Todos estos resultados concuerdan con los modelos animales experimentales (Eidelberg y Edwards, 2000), en los cuales los signos parkinsonianos están asociados a una excesiva activación palidal que provoca una inhibición en regiones corticales motoras y de asociación (Alexander et al., 1990c). Una reducción en la actividad dopaminérgica estriatal provocaría un incremento en la actividad del putamen y en el núcleo subtalámico (Wooten y Collins, 1981) con el consiguiente incremento de actividad de las proyecciones pálido-talámicas y la consecuente disminución de las tálamo-corticales.

Los **estudios dinámicos** con PET permiten identificar en los pacientes con EP anomalías funcionales ante la realización de diferentes tareas. En diferentes estudios (Playford et al., 1992; Jahanshahi et al., 1995) se ha comprobado cómo ciertas áreas en los pacientes con EP están alteradas en su funcionamiento cuando deben realizar movimientos autoiniciados. Estos movimientos provocan en los sujetos sanos un incremento en la activación de la corteza sensoriomotora, premotora lateral, prefrontal dorsolateral, AMS, corteza insular, área parietal, núcleo lentiforme, cingulado anterior y

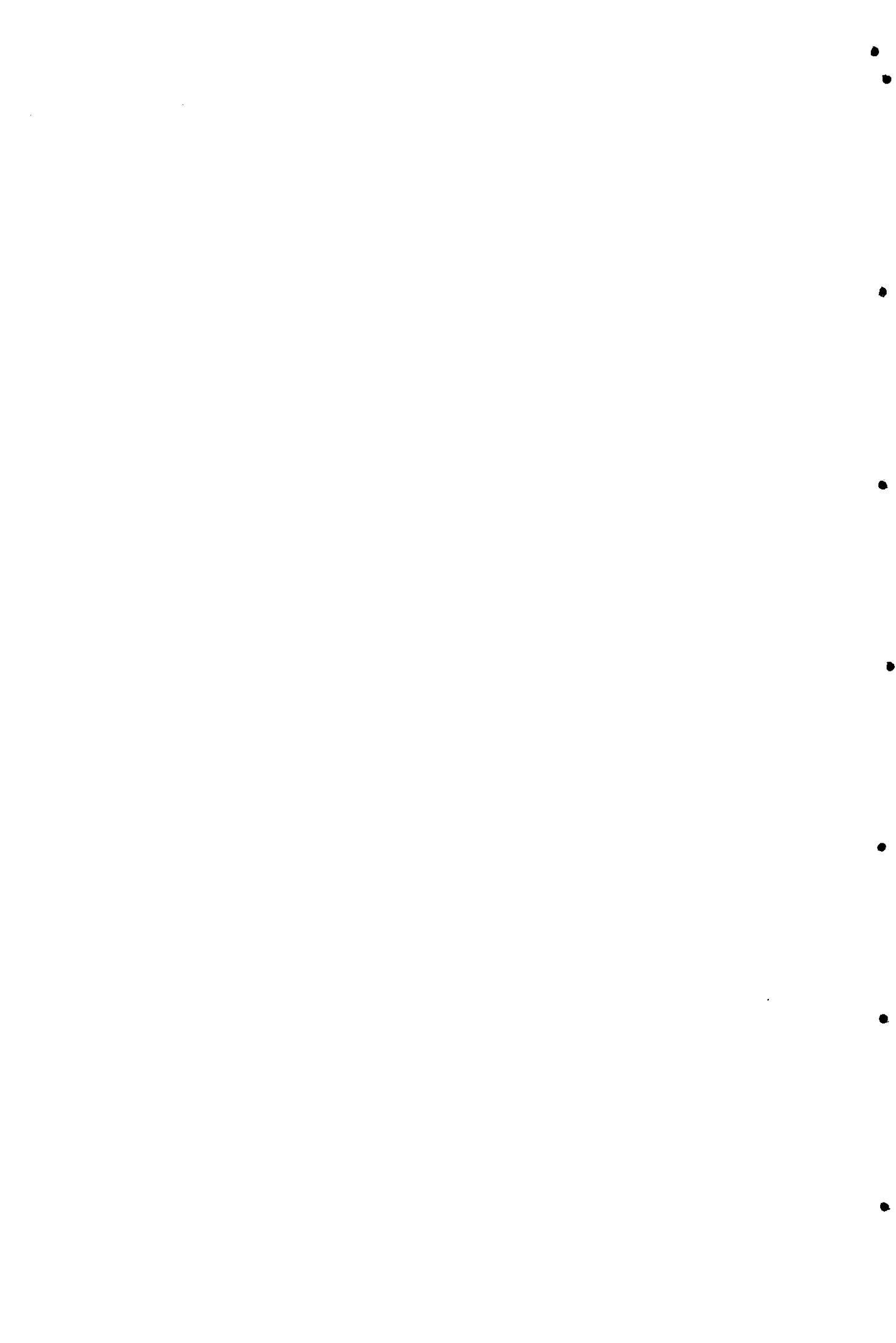
putamen. En las mismas tareas los pacientes con EP muestran una reducción en la activación de todas estas áreas mencionadas, a excepción de la premotora lateral y la sensoriomotora, en comparación con los sujetos control. Brooks (1999) indica que la menor activación en la AMS y en la corteza prefrontal dorsolateral podría explicar la dificultad en la iniciación del movimiento en estos pacientes. La AMS rostral juega un papel importante en la preparación voluntaria de los programas motores mientras la prefrontal dorsolateral está involucrada en la toma de decisiones (Thaler y Passingham, 1989; Goldberg, 1985). La hipocaptación en la AMS también fue documentada por Rascol et al. (1992, 1994) y Jenkins et al. (1992) en pacientes analizados sin medicación. En cuanto a la corteza premotora lateral, no sólo no presenta una hipocaptación en los pacientes con EP sino que estudios recientes han indicado una hipercaptación en estas áreas cuando se realizan movimientos secuenciales con una o ambas manos (Samuel et al., 1997) comprobándose en estas mismas situaciones un incremento en la actividad de los hemisferios cerebelosos (Rascol et al., 1997). Esta hipercaptación de la corteza premotora lateral y del cerebelo podría ser utilizada para compensar la deficiencia en la AMS y prefrontal dorsolateral (Brooks, 1999). Mientras los movimientos generados internamente están mediados por el circuito *ganglios de la base-AMS-prefrontal dorsal* los movimientos desencadenados por señales externas lo están por un circuito *cerebelar-parietal-premotor lateral*. Debido a que la activación del primer sistema está defectuosa en pacientes con EP con acinesia, se podría pensar que utilizan el circuito cerebelar para compensar dicho déficit, lo que explicaría porqué los pacientes con EP realizan mucho mejor las tareas en presencia de señales externas (Brooks y Samuel, 2000). En un estudio realizado con SPECT inmediatamente después de marchar tapiz rodante, se comprobó una sobreactivación en el vermis cerebeloso en pacientes con EP al compararlos con sujetos control (Hanakawa et al., 1999).

La corteza sensoriomotora, que inicialmente se creía que estaba normalmente activada en los pacientes con EP (Playford et al 1992; Jahashahi et al., 1995), presenta una hipocaptación en las tareas en las que se requiere imaginar un movimiento con la mano (Thobois et al., 2000), o en tareas somestésicas (estimulación vibratoria pasiva del dedo índice) (Boecker et al., 1999). En este último estudio se documentó además una disminución en la activación de la corteza sensorial secundaria contralateral al dedo estimulado, mientras que la sensorial ipsilateral y la corteza insular sufrían un incremento. Boecker et al. (1999) interpreta que esta activación incrementada indica tanto una alteración en el procesamiento sensorial central como una compensación a las áreas sensoriales de asociación deficitarias en el paciente de EP.

Para Brooks y Samuel, (2000) los estudios dinámicos del PET sugieren que la reducida activación del área motora suplementaria y corteza prefrontal dorsolateral es una de las causas de la bradicinesia en los pacientes con EP. Mientras, la sobreactivación de las conexiones cerebelosas se constituirían en el substrato funcional del temblor. Añaden estos autores que la palidotomía, al igual que la estimulación palidal y subtalámica, restaura los niveles de activación de la AMS, mientras que la estimulación talámica reduce la hiperactividad del cerebelo.

SEGUNDA PARTE

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA



2.1. PACIENTES CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

2.1.1. PROCEDENCIA.

Todos los pacientes de Parkinson participantes en el estudio (2 hombres y 3 mujeres) pertenecen a la Asociación Parkinson Galicia, residen mayoritariamente en la provincia de La Coruña y fueron diagnosticados de Parkinson idiopático. Estos pacientes ya había aceptado participar en el primer estudio. Previamente al proceso de selección se realizaron diferentes entrevistas personales en la mencionada asociación. En ellas se informaba a los pacientes acerca de las características generales de una prueba de tomografía por emisión de positrones, de los dos desplazamientos que se debían realizar a Madrid y la organización de los mismos. Se les informó además que debían mantener su medicación sin cambio alguno 6 meses debido al periodo de espera recomendado entre los dos PETs.

2.1.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Para la elección de los 5 pacientes, éstos deberían participar en el primer estudio, pasando por tanto los criterios de selección correspondientes. Se partió además de un criterio de homogeneidad en base a la edad, las puntuaciones obtenidas en las diferentes escalas y los síntomas que manifestaban.

Una vez efectuada la selección, los pacientes que aceptaron participar dieron su conformidad escrita. El estudio fue aprobado por el comité ético de la Universidad de A Coruña.

2.1.3. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN PSICOLÓGICA Y NEUROLÓGICA.

En la tabla 44 se muestra los resultados de las evaluaciones correspondientes a los pacientes que tras el proceso de selección participaron en el estudio.

Tabla 44. Características de los pacientes con EP. Se incluye los años desde el diagnóstico, medicación vinculada a la enfermedad, y las puntuaciones en cada una de las escalas de valoración de la enfermedad utilizadas en el estudio.

PACIENTE	SEXO	EDAD	AÑOS CON LA ENFERMEDAD	MEDICACIÓN	VALORACIÓN MINIMENTAL	HOEHN Y YAHR	SCHWAB Y ENGLAND	UPRDS
M.G.V.	H	64	6	Sinemet, Pharken	23	1	90%	26
F.M.C.	H	62	6	Sumial, Akineton, Lesatin	25	1	90%	23
B.A.V.	M	68	8	Plurimen, Sinemet retard, Requip	31	2	90%	33
D.R.M.	H	65	8	Sinemet, Tryptizon,	33	2.5	80%	45
J.E.L.	M	65	5	Plurimen, Sinemet Retard, Pharken	30	2	90%	28
Media		64.8	6.6		28.4	2	88%	31

Para una descripción más detallada de los pacientes se indica en la tabla 45 las puntuaciones obtenidas en las manifestaciones motoras de la enfermedad incluidas en la UPRDS.

**Tabla 45. Valoración en los ítems motores pertenecientes a la UPRDS de más interés para el estudio.
"I" izquierda, "D" derecha.**

CÓDIGO PACIENTE	TEMBLOR EN REPOSO		TEMBLOR DE ACCIÓN	RIGIDEZ		BRADICINESIA E HIPOCINESIA	DISCINESIAS	POSTURA	MARCHA
	MANOS	PIES		EXTR. SUPER.	EXTR. INFER.				
M.G.V.	D1	--	--	D1	D1	1	--	1	1
F.M.C.	I1	I1	I1	I1	I1	1	--	1	1
B.A.V.	I2	I1	--	I1	I1	2	--	1	1
D.R.M.	I1 D3	--	D3	I1 D3	I1 D3	3	--	2	1
J.E.L.	I1	--	1	I2 D1	I2 D1	1	--	2	1

2.2. SUJETOS CONTROL .

2.2.1. PROCEDENCIA.

El grupo control consistió en cinco sujetos (2 hombre y 3 mujeres) residentes en la provincia de La Coruña con una edad media de 62.2 años y dt 3.18. El contacto con los sujetos sanos se estableció mediante entrevistas personales y reuniones informativas en la asociación.

2.2.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Todos ellos eran sujetos sanos que no presentaban ningún deterioro neurológico, musculoesquelético ó cardiovascular.

TERCERA PARTE

MATERIAL E INSTALACIONES



3.1. TOMÓGRAFO POR EMISIÓN DE POSITRONES.

El PET es una técnica de imagen funcional que permite evaluar in vivo el metabolismo cerebral regional en el humano (Wagner, 1993). Más del 95% del ATP utilizado por las neuronas proviene del metabolismo de la glucosa. La aplicación del PET con 2-fluoro-2 desoxi-D-glucosa (FDG) marcada con un emisor de positrones, el ^{18}F Fluor que posee semiperiodo de 110 minutos, permite evaluar el metabolismo cerebral. De este modo, la FDG-PET proporciona imágenes tomográficas cuantitativas de la distribución cerebral del consumo de glucosa. Esta sensibilidad para determinar cambios en el metabolismo cerebral permite detectar alteraciones en áreas corticales y subcorticales en cerebros sin alteraciones estructurales.

La infraestructura necesaria para la aplicación del PET esta formada por tres unidades interrelacionadas (figura 60):

1. Unidad de Producción de isótopos emisores de positrones de vida media corta: Se dispone de un Ciclotrón (Oscar 4, Oxford Instruments) que acelera átomos de hidrógeno cargados negativamente (H^-) hasta una energía de 12 MeV que son producidos a partir de una fuente de iones instalada exteriormente al ciclotrón. La aceleración de iones negativos permite la extracción de los dos electrones del ion y la producción de un haz de protones que se dirige hacia la zona de irradiación de blancos, donde a partir de agua enriquecida $[\text{O}^{18}]\text{-H}_2\text{O}$ se produce una reacción para generar ^{18}F en forma líquida. El producto es transferido automáticamente por un procedimiento de propulsión a través de tuberías al modulo de síntesis.
2. Unidad de Radiofarmacia y Control de Calidad: El módulo de producción de 2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG) utiliza la síntesis de Hamacher. El precursor en la síntesis de FDG es la manosa triflato y la reacción de sustitución nucleofílica se realiza a 62°C durante 5 minutos. La adición de suero fisiológico estéril y apirógeno y el posterior filtrado garantiza la obtención de soluciones para la administración intravenosa.

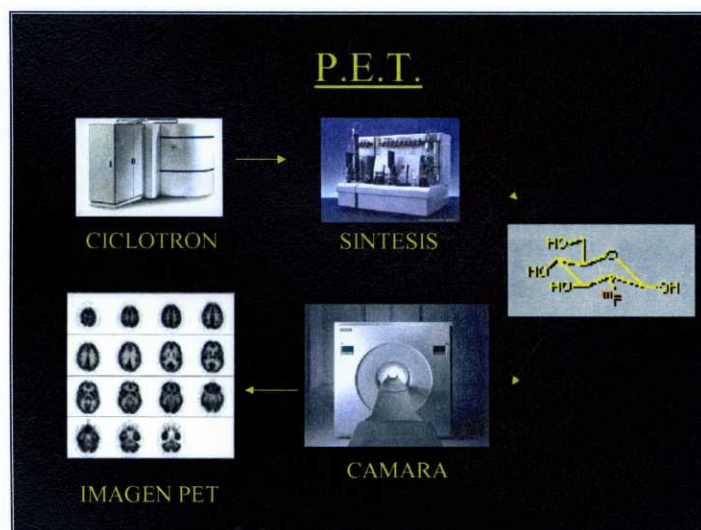


Fig. 60. Representación esquemática de la estructura necesaria para la realización de un PET

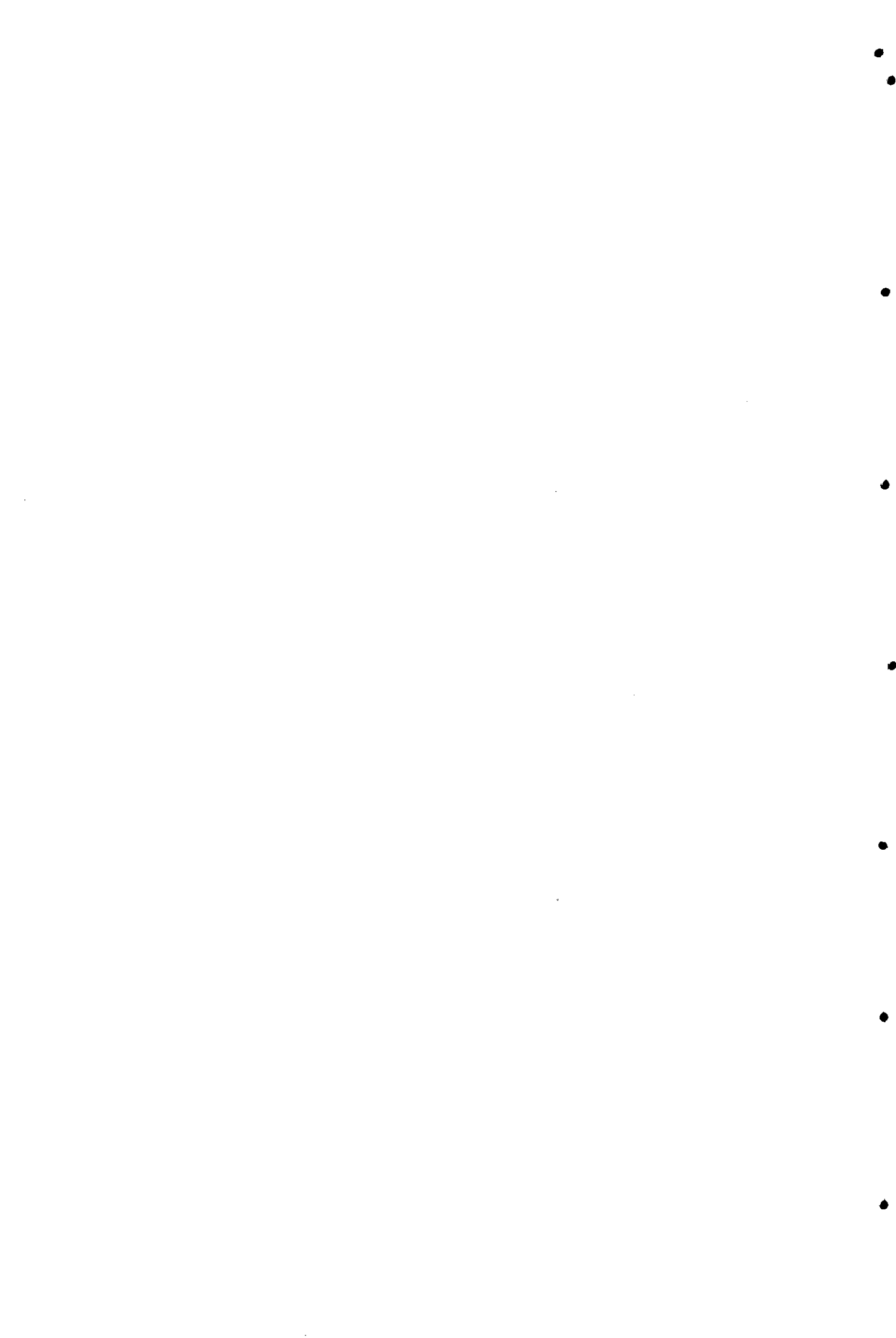
-
3. Unidad de Imagen Médica: La FDG es un emisor de positrones que posee una vida media de 110 min. La cámara de positrones (ECAT EXACT 47, Siemens) posee un sistema de anillos con 9.216 cristales de BGO (Germanato de Bismuto) detectores de fotones simultáneos de 511 keV emitidos en el proceso de aniquilación de un positrón y un electrón. La resolución axial de las imágenes es 4.6 mm. Tras la reconstrucción tomográfica de las imágenes, se cuantifica píxel a píxel y se calcula el consumo de glucosa local utilizando análisis compartimentales.

3.2. MATERIAL PARA LA EVALUACIÓN MOTORA.

El material e instalaciones utilizadas fueron las mismas que en el primer estudio, tanto para la evaluación motora del miembro superior como para la evaluación de la marcha. Para una información más detallada remitirse al apartado 2 "Material e instalaciones" del primer estudio.

CUARTA PARTE

PROCEDIMIENTO



4.4.1. FASES DEL ESTUDIO.

a) 1ª FASE: "PRIMERA ADQUISICIÓN DE DATOS".

Se realizó a principios del mes de Agosto del 2000. Esta fase constó de:

- Realización del primer PET: los pacientes se desplazaron a Madrid con los responsables de investigación, al Centro PET-Complutense. Las pruebas comenzaron sobre las 10 de la mañana. Una vez finalizado el último paciente se regresó a La Coruña.
- Evaluación motora del miembro superior y de la marcha: idéntica al estudio 1 en su procedimiento, material, y pruebas a realizar.

b) 2ª FASE: "REALIZACIÓN DEL PROGRAMA DE INTERVENCIÓN".

Siguiendo las mismas indicaciones que para el primer estudio. El programa se comenzó en una fecha que permitiera hacer coincidir su finalización con el comienzo de la 3ª fase. Esto fue a mediados de Noviembre del 2000.

c) 3ª FASE: "SEGUNDA ADQUISICIÓN DE DATOS".

Tuvo lugar a mediados del mes de Diciembre del 2000, al día siguiente de finalizar todas las sesiones de las que constó el programa de intervención. En esta fase se llevó a cabo:

- Realización del segundo PET: Nuevamente los pacientes se desplazaron a Madrid con los responsables de investigación. Las pruebas comenzaron sobre las 10 de la mañana y se siguió el mismo orden que en la primera ocasión, haciendo coincidir la hora de evaluación en cada uno de los pacientes. Una vez finalizado el último paciente se regresó a La Coruña.
- Evaluación motora del miembro superior y de la marcha: dos días después del regreso y no al día siguiente (para evitar cualquier posible fatiga acumulada del viaje) se realizaron las últimas pruebas motoras.

4.2. PROTOCOLO PARA LA REALIZACIÓN DEL PET.

1. Indicaciones al paciente.

- a) Seis horas de ayunas previas a la prueba
- b) Debe tomar su medicación habitual
- c) Glucemia por debajo de 130 mg/kg.

2. Consentimiento informado del paciente.

3. Inyección de 5 mCi fluoro-desoxi-glucosa-F18 (FDG)

4. Treinta minutos de reposo.

5. Adquisición 3D en tomógrafo ECAT EXAT 47 (Siemens)

- Emisión 10-20 min (hasta 140.000 Kcuentas)
- Transmisión 5 min.

6. Reconstrucción: Atenuación y volumen atenuado

Análisis y tratamiento imágenes:

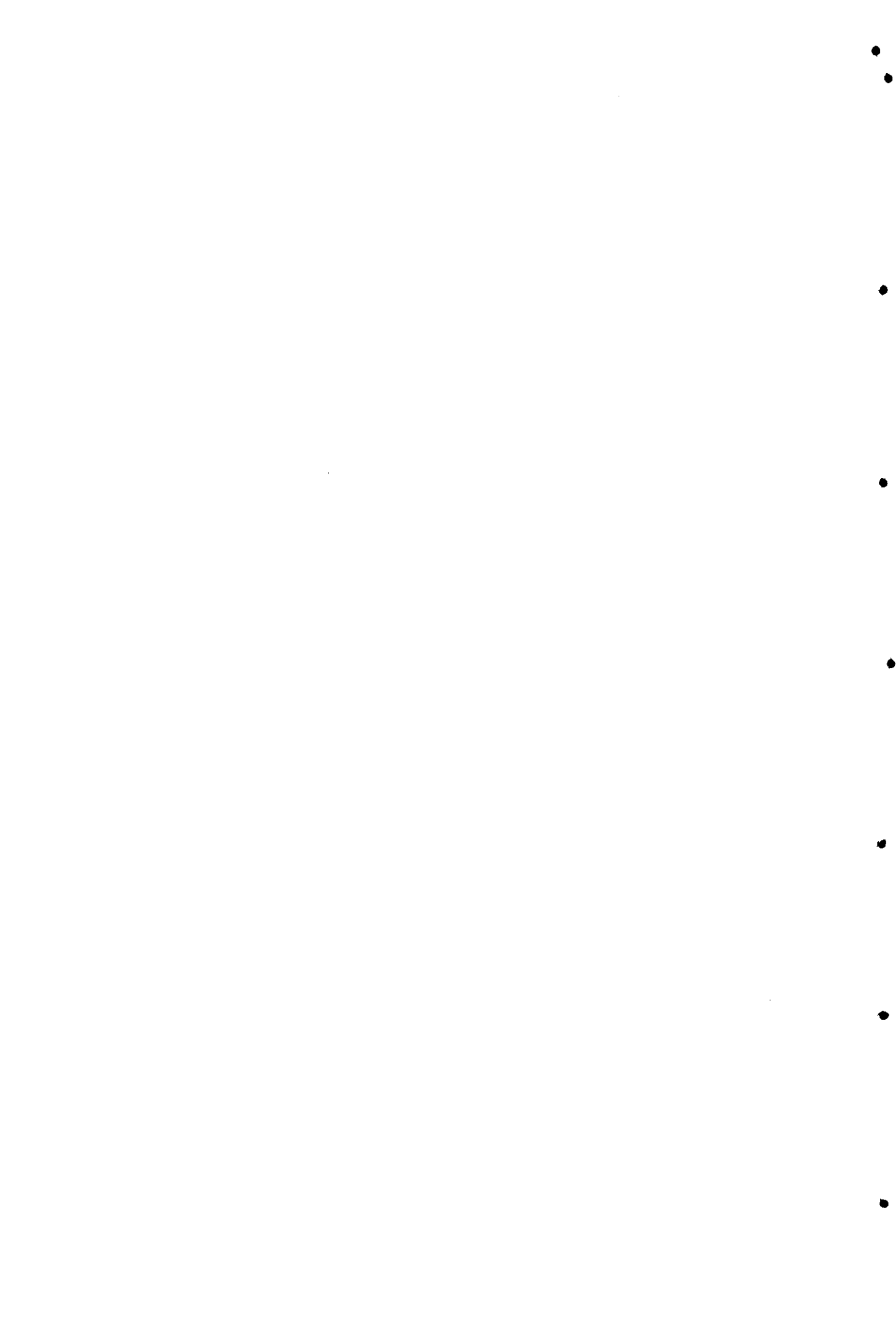
- I. Fusión imagen PET y CT craneal mediante programa de multimodalidad.
- II. Evaluación de áreas de interés cerebral: Corteza frontal, temporal, parietal y cingular mediante Standart Uptake Value (SUV) y número de cuentas.
- III: Análisis comparativo imágenes mediante SPM.

4.3. PRUEBAS Y PROTOCOLOS DE LA EVALUACIÓN MOTORA.

Las pruebas llevadas a cabo son las mismas que en el primer estudio, tanto para la evaluación motora del miembro superior como para la evaluación de la marcha. Lo mismo ocurre con los protocolos de cada una de las pruebas realizadas, los cuales no sufrieron ninguna modificación. Para mayor información remitirse a los apartados 3.3.2 "Evaluación motora del miembro superior" y 3.3.3 "Evaluación de la marcha" del primer estudio.

QUINTA PARTE

ANÁLISIS DE LOS DATOS



5.1. ANÁLISIS DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.

Para el análisis de las imágenes obtenidas mediante el tomógrafo se ha utilizado el SPM (Statistical Parametric Mapping), programa informático cuya finalidad es la realización de estudios estadísticos paramétricos para la determinación de efectos de interés presentes en imágenes funcionales PET, SPET o RMF. Este análisis fue realizado en el Laboratorio de Imagen Médica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Un estudio funcional mediante SPM está estructurado de la siguiente manera: en primer lugar se realiza un tratamiento previo de las imágenes para que sea posible efectuar el posterior estudio estadístico (figura 61). Este tratamiento consiste en tres fases (Gispert et al, 2001):

1ª Realineado: Este proceso se aplica en el caso de disponer de varias imágenes de un mismo sujeto y tiene por objetivo estimar la diferencia de posición entre las distintas imágenes, debida a la diferente colocación de la cabeza del sujeto dentro del dispositivo de imagen, en nuestro caso el PET.

2ª Normalización espacial: Proceso que establece un espacio anatómico estándar para permitir la comparación entre sujetos mediante la comparación vóxel a vóxel facilitando la localización de las áreas funcionales.

3ª Suavizado: Proceso por el cual los vóxels se promedian con sus vecinos aumentando la relación señal/ruido garantizando así que los cambios entre sujetos se presentarán en escalas suficientemente grandes como para ser anatómicamente significativas.

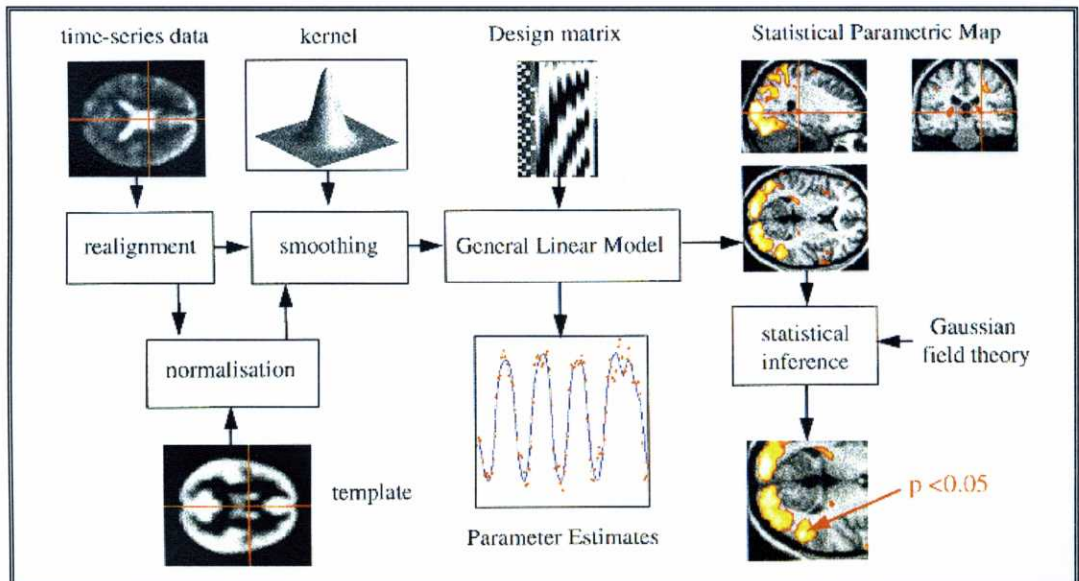


Fig. 61. Esquema del procedimiento del SPM (Frackowiak et al.,1997).

A partir de este momento las imágenes ya están preparadas para ser analizadas estadísticamente.

El análisis estadístico mediante el SPM requiere de un mínimo de 12 a 16 sujetos por grupo para ser totalmente fiable (Gispert et al, 2001). Por tanto los resultados obtenidos en nuestro estudio y que se mostraran a continuación, deben ser considerados como tendencias en espera de confirmación mediante la inclusión en el estudio de un mayor número de sujetos, y en ningún caso como válidos estadísticamente. No obstante y ante esta importante limitación los datos se acompañan de los resultados en las pruebas motoras antes y después del programa de intervención. Por otra parte estos resultados se acompañan de una hipótesis plausible basada en el conocimiento acerca del funcionamiento de los mecanismos biológicos involucrados, que permita explicar los resultados obtenidos de forma coherente en base a la literatura consultada. Por tanto y a tenor de los comentado se muestran en los resultados aquellos análisis que han mostrado valores de p significativos (sin corregir) menores de 0.05.

Bajo la formulación del Modelo Lineal General se desarrolló la matriz del diseño y se aplicó a las imágenes del flujo cerebral de la glucosa promediadas de todos los sujetos utilizando los siguientes contrastes:

- a) Contraste $[1 \ -1 \ 0]$ que representa las zonas en las que el metabolismo es menor en pacientes pre-tratamiento que en controles, independientemente del nivel de los pacientes post-tratamiento.
- b) Contraste $[1 \ -2 \ 1]$ que busca las zonas en las que el metabolismo de los controles y pacientes post-tratamiento es mayor que en los pacientes pre-tratamiento (el tratamiento es el programa de intervención aplicado).

5.2. ANÁLISIS DE LA EVALUACIÓN MOTORA.

El registro y tratamiento de los datos fue el mismo que el realizado en el primer estudio. Para más información remitirse al apartado 4.4.1 "Registro y tratamiento de los datos" del primer estudio.

Las únicas pruebas que se sometieron al análisis estadístico fueron, por su pertinencia y debido al reducido tamaño de la muestra, el golpeo del dedo a la velocidad preferida y la marcha a velocidad preferida.

En relación al análisis estadístico propiamente dicho las pruebas estadísticas realizadas se enumeran a continuación:

- Prueba de Kolgomorov-Smirnoff (Lilliefors).
- Prueba de homogeneidad de Levene.
- "t" de Student para muestras relacionadas (previa comprobación de la normalidad y homogeneidad).
- "t" de Student para muestras independientes (previa comprobación de la normalidad y homogeneidad).

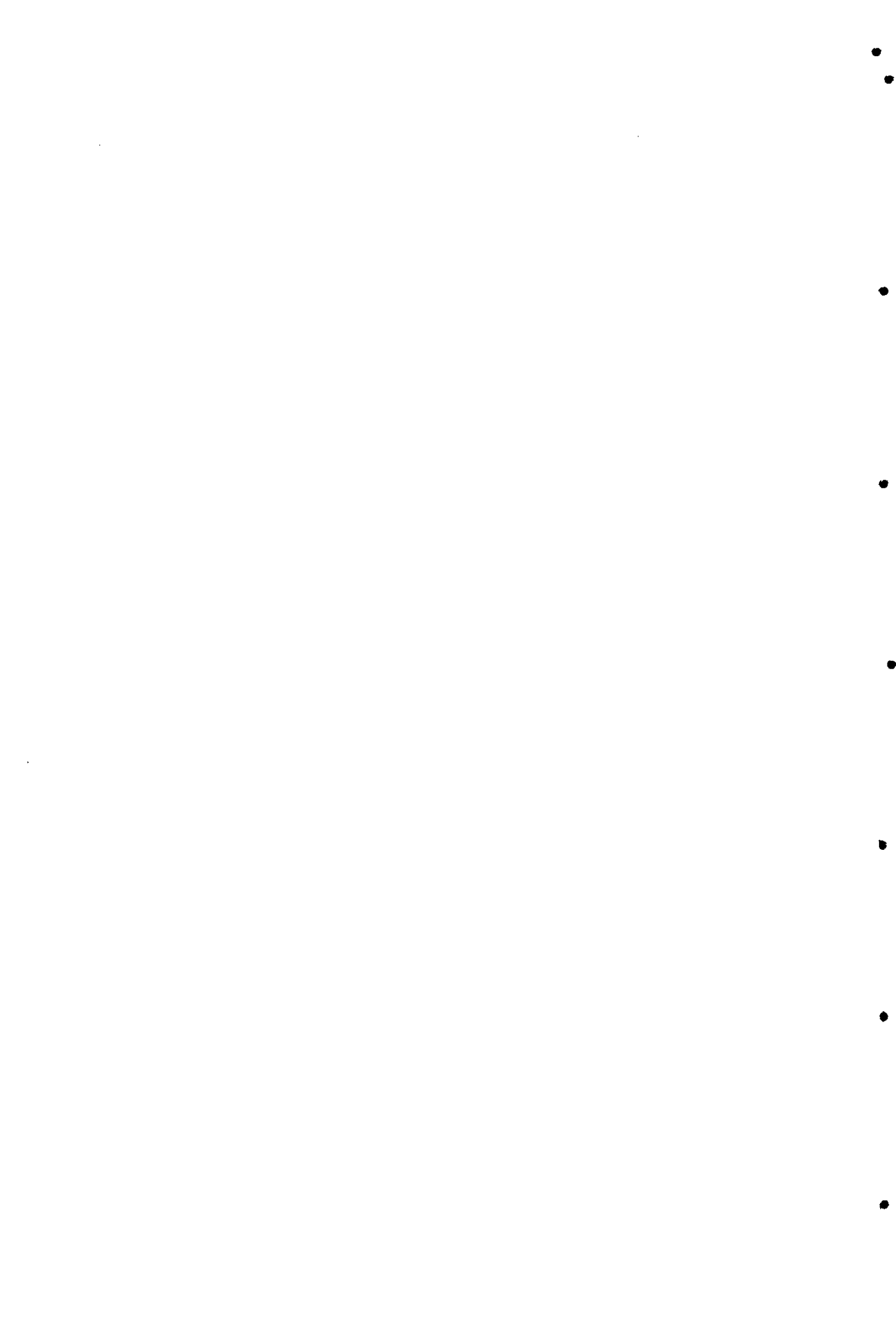
Debido al pequeño tamaño muestral se aplicaron también (como confirmación de los resultados obtenidos en las pruebas paramétricas) las siguientes pruebas no paramétricas:

- Prueba de los signos.
- Prueba de Wilcoxon.
- Prueba de Mann-Whitney.



SEXTA PARTE

RESULTADOS Y DISCUSIÓN



6.1. RESULTADOS DE LOS PETS.

Previamente a los resultados del análisis estadístico presentamos a continuación un ejemplo de imágenes PET captadas en un paciente antes y después del programa, y que son representativas de la muestra estudiada. Las presentes imágenes corresponden concretamente a la paciente M.G.V.

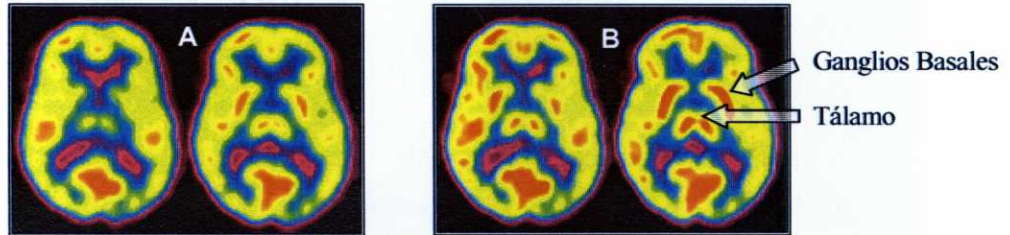


Fig. 62. Corte trans-axial en donde se puede observar el incremento de captación en el tálamo y en los ganglios basales después del programa de intervención. A=pre-tratamiento, B=post-tratamiento.

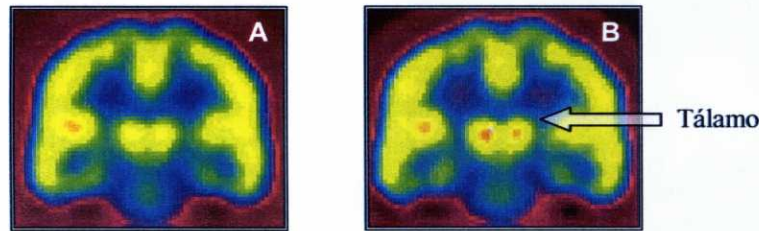


Fig. 63. Corte coronal donde se puede observar el incremento de captación en el tálamo después del programa de intervención. A=pre-tratamiento, B=post-tratamiento.

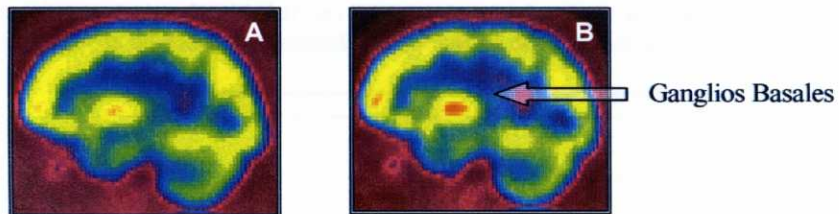


Fig. 64. Corte sagital donde se puede observar el incremento de captación en los GB después del programa de intervención. A=pre-tratamiento, B=post-tratamiento.

A continuación se muestran los resultados del análisis estadístico realizado utilizando el sistema SPM (Statistical Parametric Mapping). Primeramente se ilustran aquellas zonas en las que el metabolismo de los pacientes pre-tratamiento es mayor o menor que en los controles, independientemente de los pacientes post-tratamiento, contraste $[1 -1 0]$. Se acompaña cada zona del valor de la significación estadística $-P$ - sin corregir, con imágenes representando diferentes cortes (transaxial, frontal y sagital). Se muestra también un gráfico así con un eje de coordenadas donde se indican, en el eje vertical, los valores de la captación acompañada de las coordenadas exactas donde se registraron, y en el eje horizontal el número de PET realizados. Las líneas rojas son las medias de cada grupo y cada punto representa un sujeto de modo que los cuatro puntos iniciales corresponden a los sujetos control, los cinco puntos siguientes a los pacientes pre-tratamiento y los últimos 5 a los pacientes post-tratamiento. De los 5 sujetos control y debido a un error en el protocolo del PET, únicamente se registraron 4 pacientes control.

A1. Contraste: [1 -1 0] ($P_{\text{uncorr}} < 0.05$):

Vermis Cerebelo

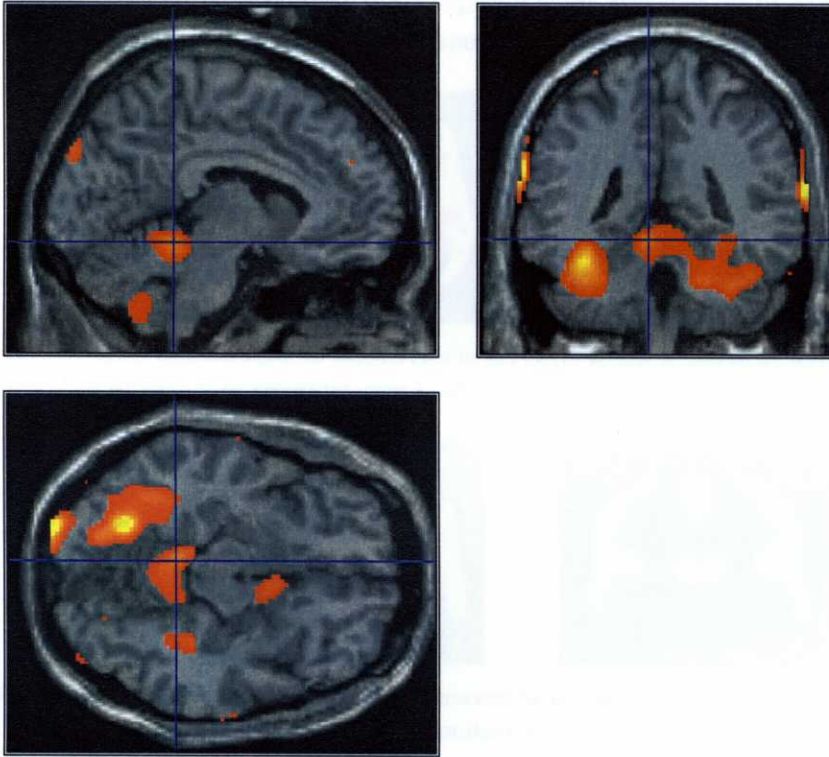


Fig. 65. Corte sagital (arriba izquierda), corte coronal (arriba derecha) y corte trans-axial (abajo) donde se observa una variación en la captación de glucosa localizada en el vermis cerebeloso.

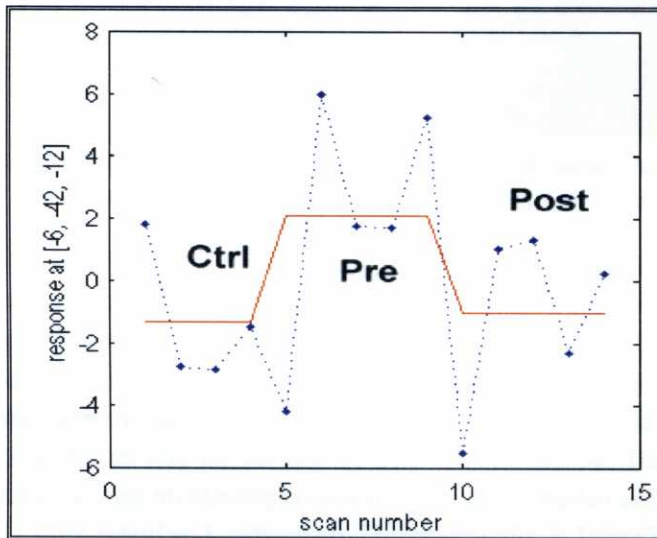


Fig. 66. El contraste [1 -1 0] nos indica un incremento significativo de la captación de glucosa en el vermis cerebeloso de los pacientes pre-tratamiento. El eje Y representa la escala automática realizada por el SPM sobre las unidades de flujo sanguíneo. El eje X indica el número de PET. Los 4 primeros puntos representan los sujetos control; los 5 siguientes los pacientes pre-tratamiento y los 5 últimos los pacientes post-tratamiento.

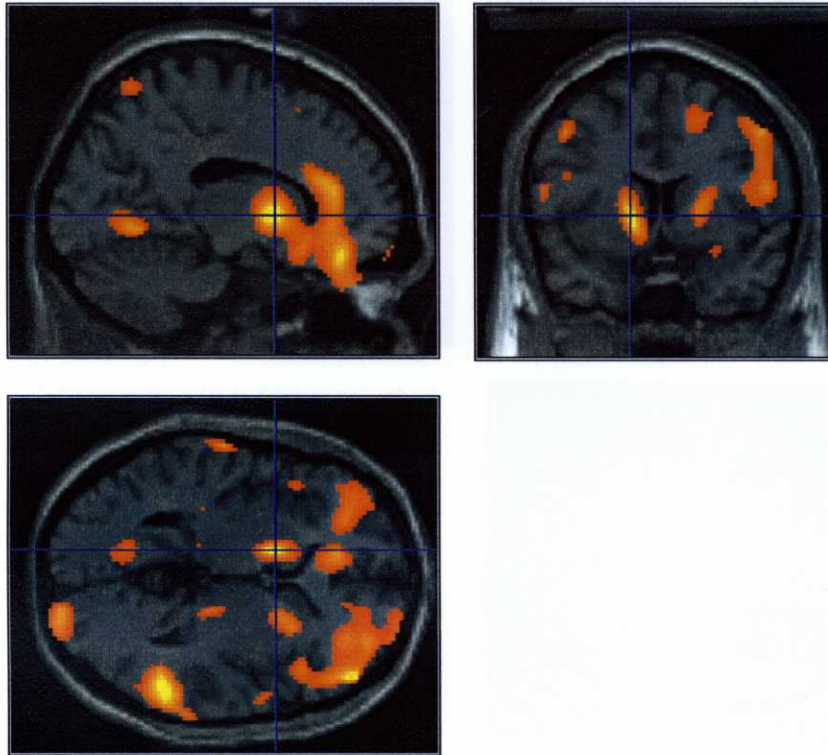
A.2. Contraste: [1 -1 0] ($P_{\text{uncorr}} < 0.05$):Pálido lenticular Bilateral

Fig. 67. Corte sagital (arriba izquierda), corte coronal (arriba derecha) y corte trans-axial (abajo) donde se observa una variación en la captación de glucosa localizada en el pálido lenticular bilateral.

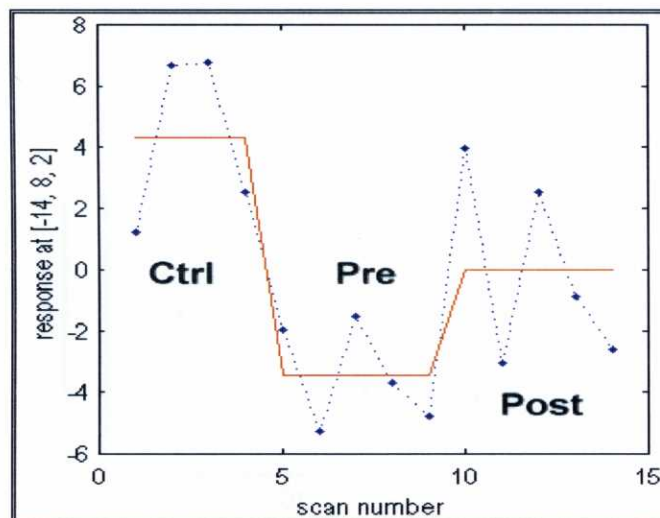


Fig. 68. El contraste [1 -1 0] nos indica una menor captación de glucosa en el pálido lenticular bilateral de los pacientes pre-tratamiento. El eje Y representa la escala automática realizada por el SPM sobre las unidades de flujo sanguíneo. El eje X indica el número de PET. Los 4 primeros puntos representan los sujetos control; los 5 siguientes los pacientes pre-tratamiento y los 5 últimos los pacientes post-tratamiento.

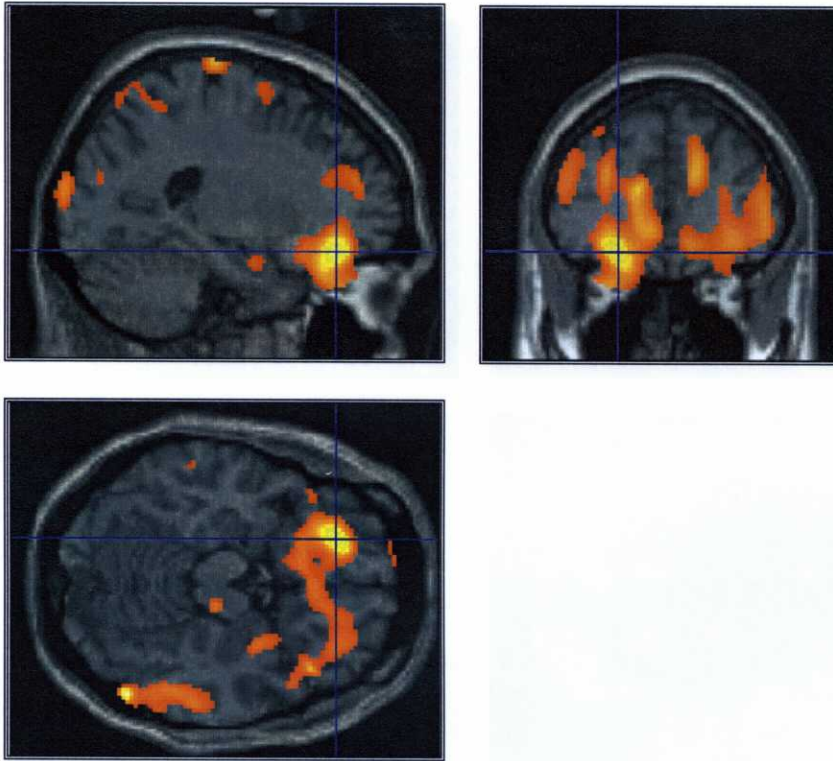
A.3. Contraste: $[1 \ -1 \ 0]$ ($P_{\text{uncorr}} < 0.05$):Órbitofrontal Der.

Fig. 69. Corte sagital (arriba izquierda), corte coronal (arriba derecha) y corte trans-axial (abajo) donde se observa una variación en la captación de glucosa localizada en la corteza órbitofrontal derecha.

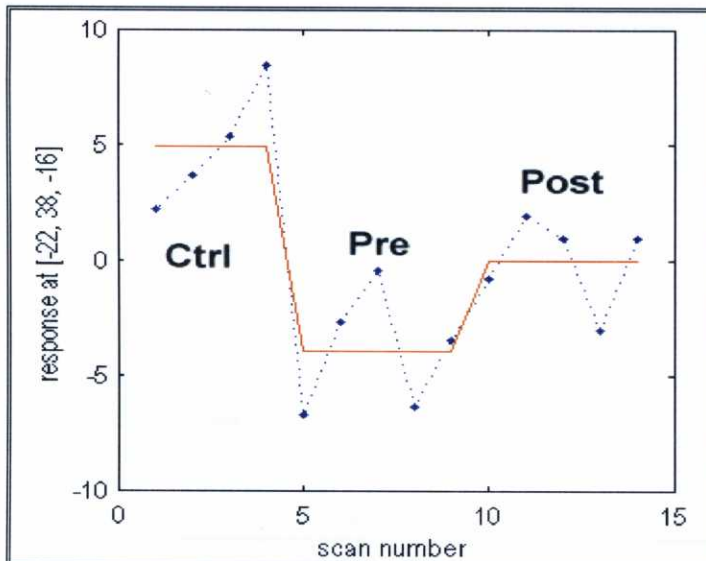


Fig. 70. El contraste $[1 \ -1 \ 0]$ nos indica una menor captación de glucosa en la corteza órbitofrontal de los pacientes pre-tratamiento. El eje Y representa la escala automática realizada por el SPM sobre las unidades de flujo sanguíneo. El eje X indica el número de PET. Los 4 primeros puntos representan los sujetos control; los 5 siguientes los pacientes pre-tratamiento y los 5 últimos los pacientes post-tratamiento.

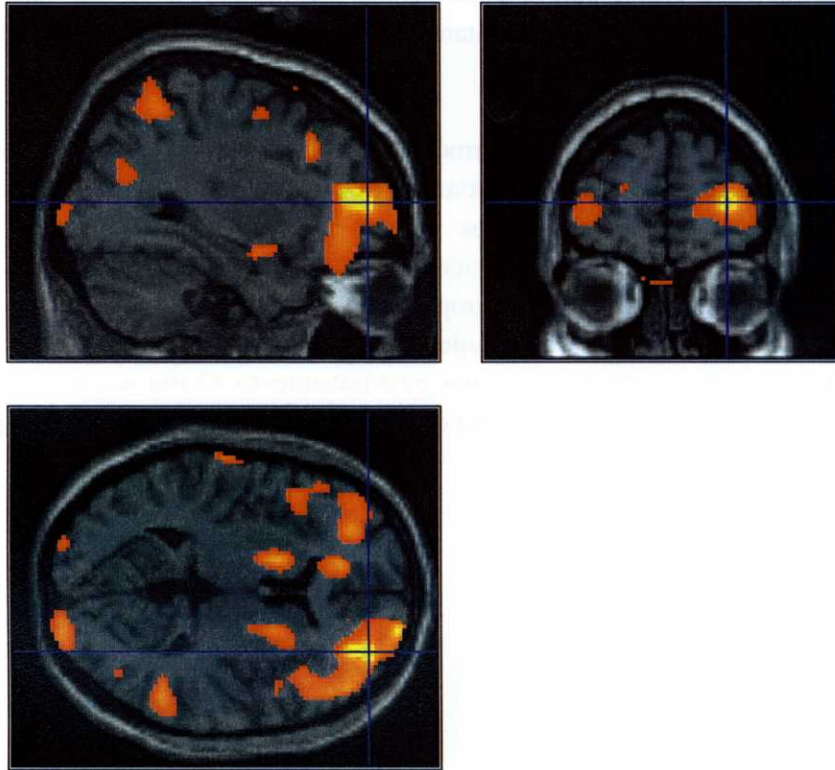
A.4. Contraste: [1 -1 0] ($P_{\text{uncorr}} < 0.05$):Prefrontal Izqdo.

Fig. 71. Corte sagital (arriba izquierda), corte coronal (arriba derecha) y corte trans-axial (abajo) donde se observa una variación en la captación de glucosa localizada en la corteza prefrontal izquierda.

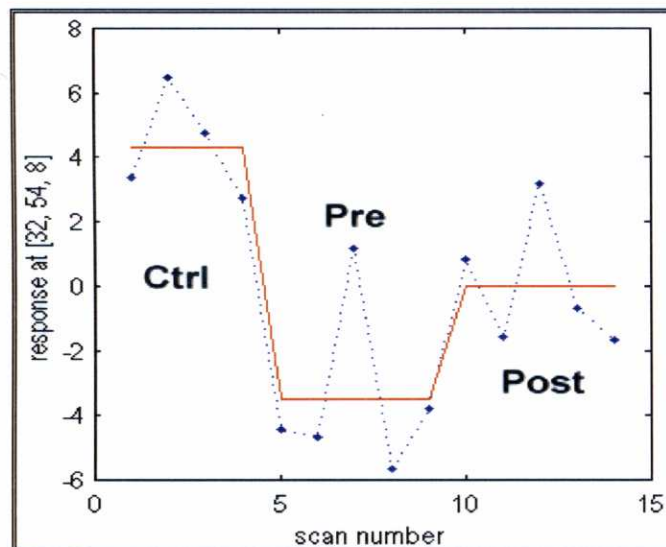


Fig. 72. El contraste [1 -1 0] nos indica una menor captación de glucosa en la corteza prefrontal izquierda de los pacientes pre-tratamiento. El eje Y representa la escala automática realizada por el SPM sobre las unidades de flujo sanguíneo. El eje X indica el número de PET. Los 4 primeros puntos representan los sujetos control; los 5 siguientes los pacientes pre-tratamiento y los 5 últimos los pacientes post-tratamiento.

RESULTADOS DEL CONTRASTE [1 -2 1]

A continuación presentamos los resultados obtenidos con el contraste [1 -2 1] (zonas en las que el metabolismo de los controles y pacientes post-tratamiento es mayor que en los pacientes pre-tratamiento).

Al igual que en los resultados mostrados anteriormente se acompaña cada zona del valor de P sin corregir, de imágenes en diferentes cortes (transaxial, frontal y sagital) así como de un eje de coordenadas donde se indica en el eje vertical los valores de la captación acompañada de las coordenadas exactas donde se registraron las captaciones y en el eje horizontal el número de PET realizados. Las líneas rojas son las medias de cada grupo y cada punto representa un sujeto de modo que los cuatro puntos iniciales corresponden a los sujetos control, los cinco puntos siguientes a los pacientes pre-tratamiento y los últimos 5 a los pacientes post-tratamiento. Como se comentó antes, de los 5 sujetos control y debido a un error en el protocolo del PET, únicamente se registraron 4 pacientes control.

B.1. Contraste: [1 -2 1] ($P_{\text{uncorr}} < 0.01$):

Parietal Izqdo.

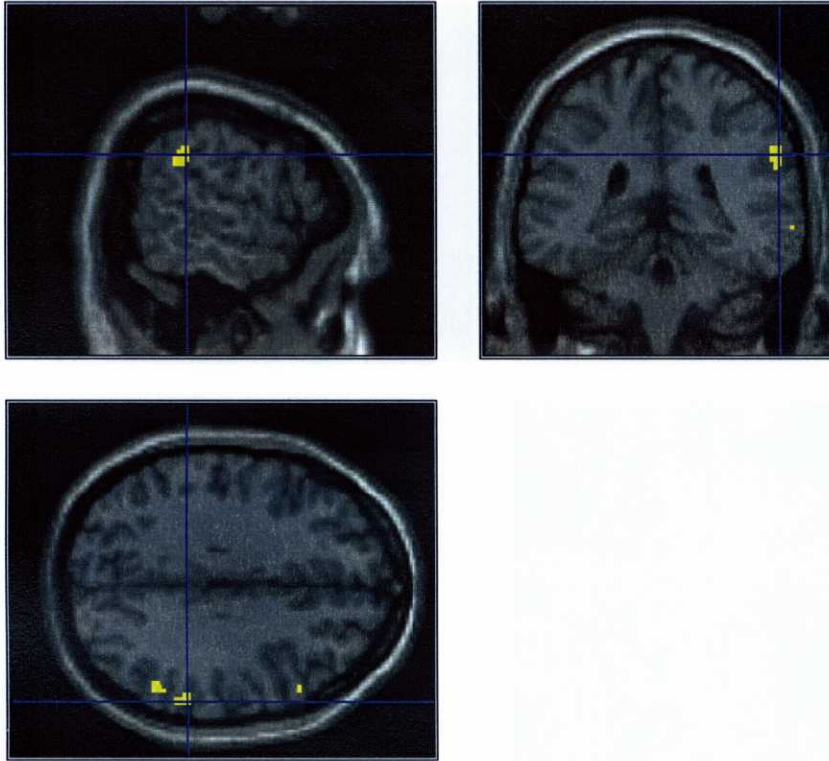


Fig. 73. Corte sagital (arriba izquierda), corte coronal (arriba derecha) y corte trans-axial (abajo) donde se observa variaciones de la captación de glucosa en la corteza parietal izquierda.

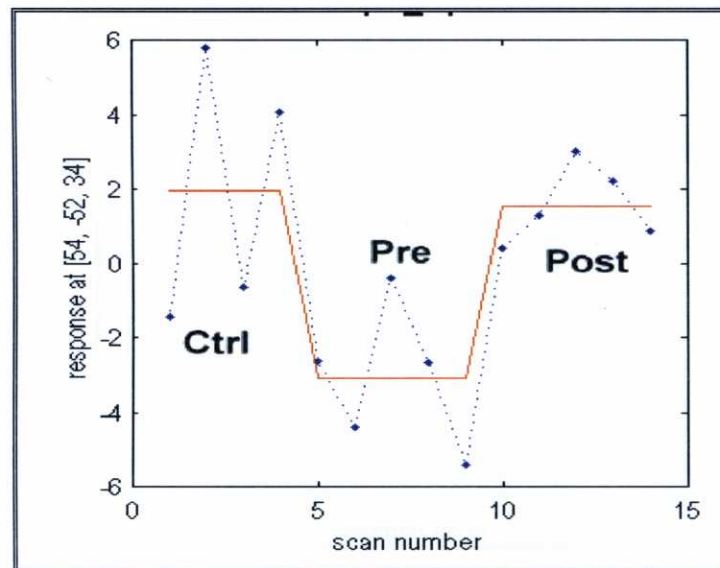


Fig. 74. El contraste [1 -2 1] nos indica un incremento en la captación de glucosa en la corteza parietal izquierda de los pacientes después del programa de intervención. El eje Y representa la escala automática realizada por el SPM sobre las unidades de flujo sanguíneo. El eje X indica el número de PET. Los 4 primeros puntos representan los sujetos control; los 5 siguientes los pacientes pre-tratamiento y los 5 últimos los pacientes post-tratamiento.

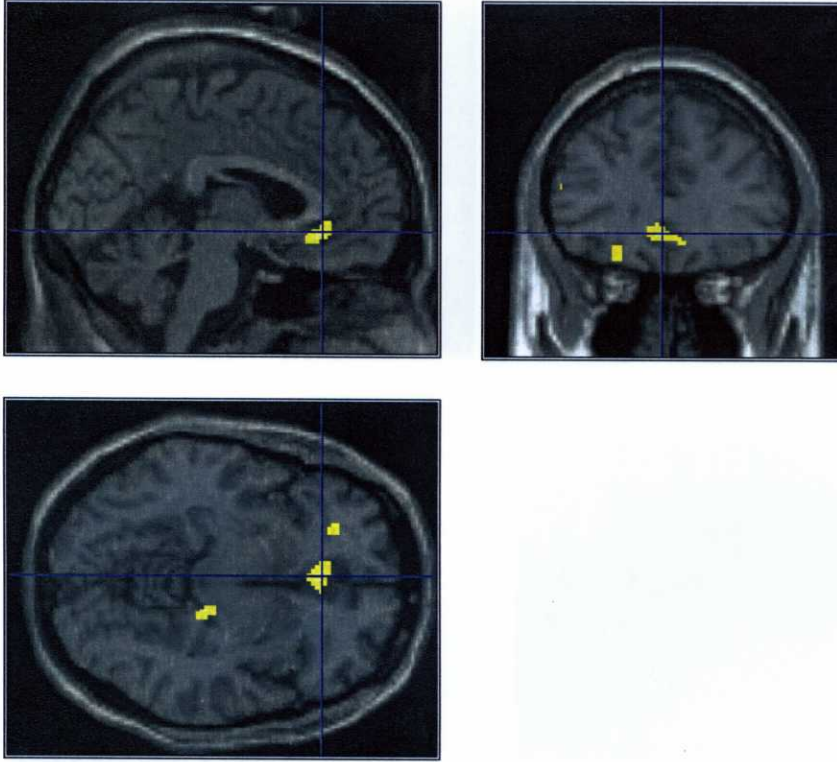
B.2. Contraste: [1 -2 1] ($P_{\text{uncorr}} < 0.01$):Cíngulo Anterior

Fig. 75. Corte sagital (arriba izquierda), corte coronal (arriba derecha) y corte trans-axial (abajo) donde se observa variaciones de la captación de glucosa en la corteza cingular anterior.

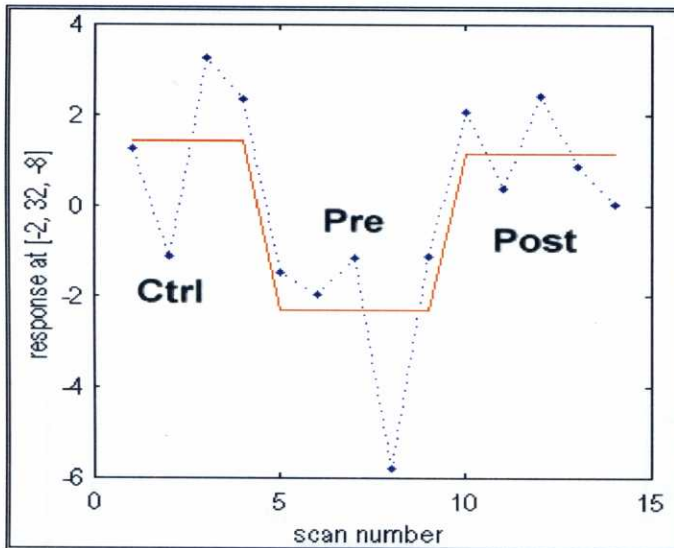


Fig. 76. El contraste [1 -2 1] nos indica un incremento de la captación de glucosa en la corteza cingular anterior de los pacientes después del programa de intervención. El eje Y representa la escala automática realizada por el SPM sobre las unidades de flujo sanguíneo. El eje X indica el número de PET. Los 4 primeros puntos representan los sujetos control; los 5 siguientes los pacientes pre-tratamiento y los 5 últimos los pacientes post-tratamiento.

B.3. Contraste: [1 -2 1] ($P_{\text{uncorr}} < 0.01$):

Órbitofrontal Der.

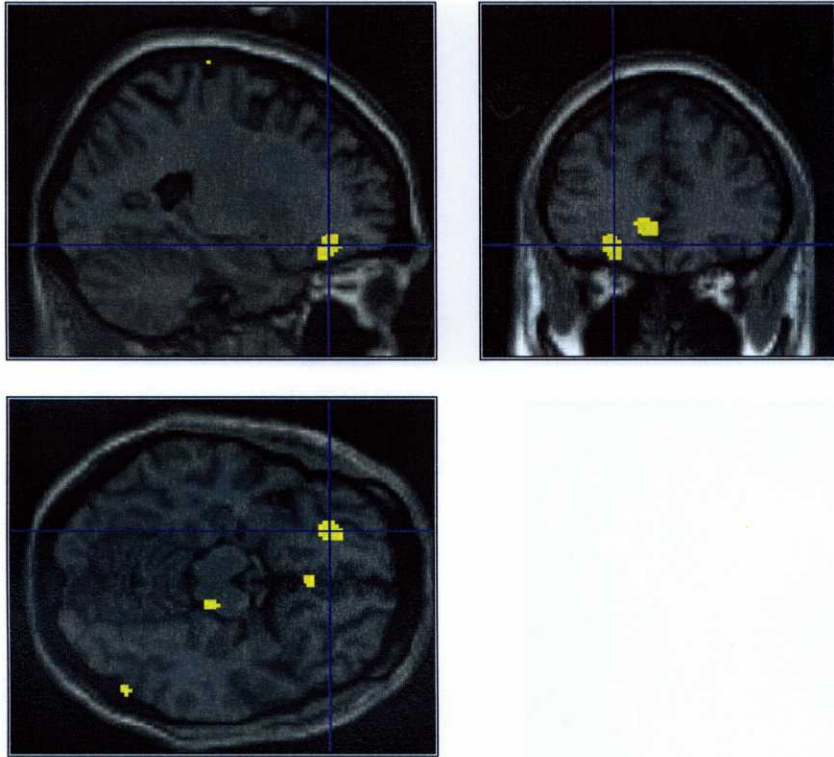


Fig. 77. Corte sagital (arriba izquierda), corte coronal (arriba derecha) y corte trans-axial (abajo) donde se observa variaciones de la captación de glucosa en la corteza órbitofrontal derecha.

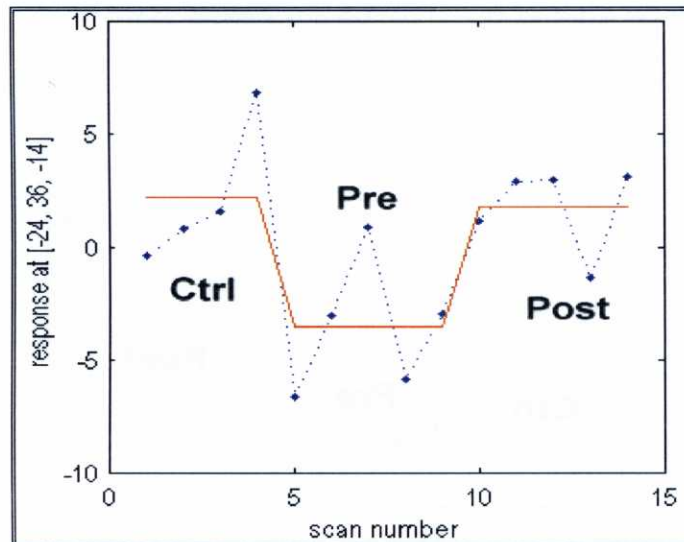


Fig. 78. El contraste [1 -2 1] nos indica un incremento de la captación de glucosa en la corteza órbitofrontal derecha de los pacientes después del programa de intervención. El eje Y representa la escala automática realizada por el SPM sobre las unidades de flujo sanguíneo. El eje X indica el número de PET. Los 4 primeros puntos representan los sujetos control; los 5 siguientes los pacientes pre-tratamiento y los 5 últimos los pacientes post-tratamiento.

B.4. Contraste: [1 -2 1] ($P_{\text{uncorr}} < 0.01$):

Tálamo Izqdo.

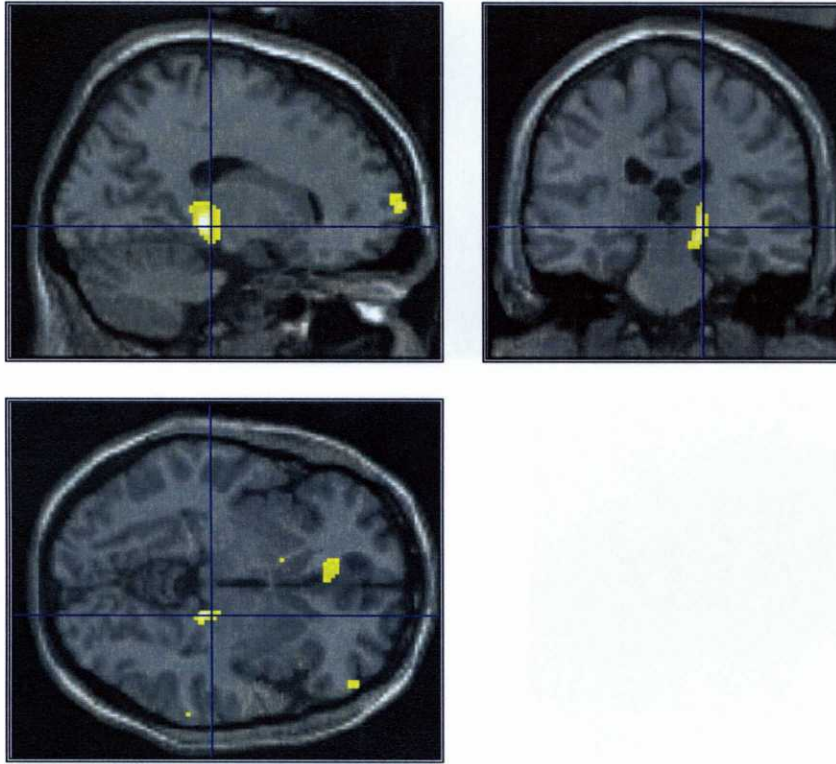


Fig. 79. Corte sagital (arriba izquierda), corte coronal (arriba derecha) y corte trans-axial (abajo) donde se observa variaciones de la captación de glucosa en el tálamo izquierdo.

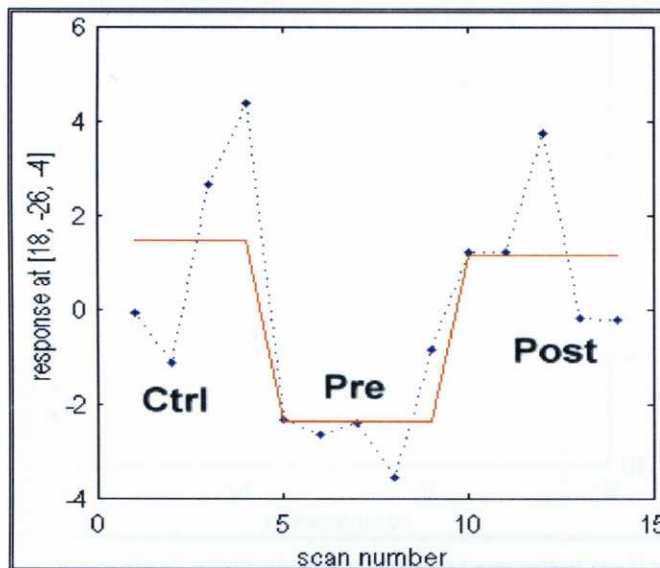


Fig. 80. El contraste [1 -2 1] nos indica una incremento de la captación de glucosa en el tálamo izquierdo de los pacientes después del programa de intervención. El eje Y representa la escala automática realizada por el SPM sobre las unidades de flujo sanguíneo. El eje X indica el número de PET. Los 4 primeros puntos representan los sujetos control; los 5 siguientes los pacientes pre-tratamiento y los 5 últimos los pacientes post-tratamiento.

6.2. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN MOTORA ANTES VS. DESPUÉS DEL PROGRAMA DE INTERVENCIÓN.

En la tabla 46 se indican los valores del coeficiente de variación únicamente para las pruebas de golpeo y marcha a velocidad preferida antes y después del programa. Se indica también los valores del grupo control del estudio uno

Tabla 46. Media y desviación típica de la frecuencia de golpeo y del CV en los pacientes con EP antes y después del programa. Se muestra los valores de los sujetos control con el objeto de facilitar la comparación.

	COEFICIENTE DE VARIACIÓN (%)		
	ANTES	DESPUÉS	CONTROL
n	5	5	15
Golpeo dedo	22.77 (12.1)	7.16 (3.7)	5.3 (1.5)
Marcha	8.08 (4.23)	4.54 (2.13)	4.19 (2.36)

Tras el programa los pacientes mejoraron de manera significativa su estabilidad temporal (figura 81) en la prueba de golpeo a velocidad preferida (“t”=2.971 p=0.41).

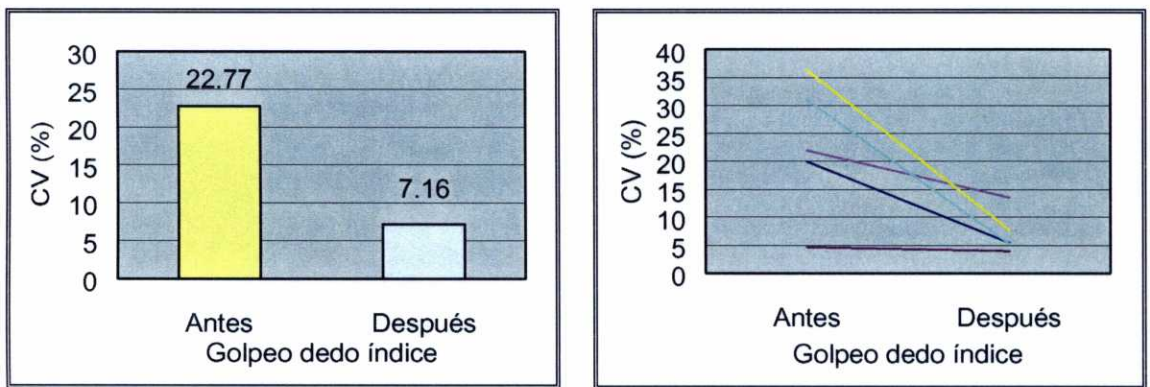


Fig. 81. Valores del CV de los pacientes antes-después del programa de intervención.

Figura de la izquierda presenta valores medios. Figura de la derecha presenta valores individuales.

Lo mismo ocurrió para el coeficiente de variación en la marcha a velocidad preferida (figura 82) (“t”=3.081 p=0.037).

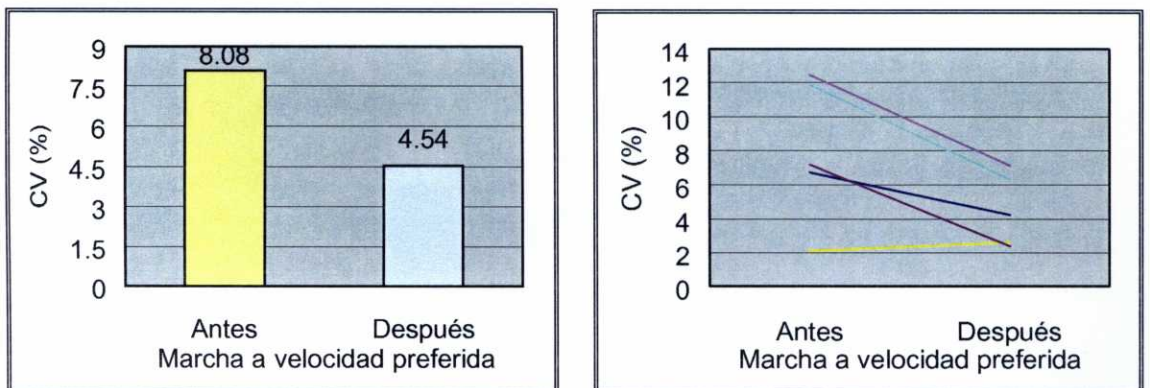


Fig. 82. Valores del CV de los pacientes antes-después del programa de intervención.

Figura de la izquierda presenta valores medios. Figura de la derecha presenta valores individuales.

Previamente al programa de intervención los pacientes mostraban una estabilidad temporal tanto en el golpeo del dedo como en la marcha a velocidad preferida significativamente peor que el grupo control del primer estudio (n=15) (“t”=3.205 p=0.032 para el golpeo del dedo y “t”=2.565 p=0.020 para la marcha). Una vez finalizado el mismo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cada una de las pruebas (“t”=1.076 p=0.337 para el golpeo del dedo y “t”=0.293 p=0.773 para la marcha)

En resumen, tras el programa de intervención los pacientes con EP mejoraron significativamente la estabilidad temporal tanto de la marcha como del golpeo del dedo a su cadencia preferida hasta valores similares a los sujetos control no estableciéndose diferencias significativas entre ellos.

6.3. DISCUSIÓN.

6.3.1. DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS PREVIOS A LA REALIZACIÓN DEL PROGRAMA DE INTERVENCIÓN.

Como se pudo comprobar en el apartado de resultados, los pacientes con EP antes de la realización del programa de intervención mostraron una hipocaptación cortical a nivel de la corteza parietal izquierda, orbitofrontal derecha, prefrontal izquierda y cingular anterior. Estos resultados concuerdan en su mayoría con lo documentado en la literatura consultada (ver capítulo estudios con PET en la enfermedad de Parkinson). Sin embargo, no tenemos referencias de una disminución de la captación en la corteza orbitofrontal en pacientes con EP. No obstante y en función de la relación entre la corteza orbitofrontal y los GB sería lógico esperar una disminución de ésta. Los ganglios basales forman parte de un sistema de bucles corticosubcorticales distribuidos en paralelo. Al menos 5 bucles diferentes han sido descritos (Alexander et al., 1990c) y estos bucles enlazan los ganglios de la base, vía tálamo ventral y dorsomedial, con la corteza premotora y áreas prefrontales incluyendo la corteza prefrontal dorsolateral (CPDL), corteza orbitofrontal (COF) y la corteza cingular anterior (CCA). El hecho de que la corteza premotora por sí sola no presente una captación reducida se justificaría en que mientras la AMS y CPDL reciben la mayor parte de las entradas corticales desde los GB, el área premotora recibe principalmente de las proyecciones cerebelares (Brooks, 2000b). Anteriormente se ha mencionado que parece existir una hipercaptación de la premotora lateral y del cerebelo en los pacientes con EP como compensación de la deficiencia en la AMS y CPDL (Brooks, 1999). Esto coincide con los resultados de nuestro estudio en el que se ha registrado una hipercaptación en el vermis cerebeloso.

A nivel subcortical hemos comprobado también una hipocaptación en el tálamo izquierdo en los pacientes con EP, lo que explicaría la disminución de la actividad en las áreas corticales anteriormente mencionadas, debido a una menor activación de las proyecciones tálamocorticales. Esta captación talámica disminuida en los pacientes con EP se ha atribuido en la literatura a las variaciones de la activación del conjunto putamen-globo pálido (núcleo lentiforme) que provocaría por vía directa e indirecta una reducción en la inhibición del GPi y un incremento, por tanto, de la actividad de las proyecciones palidotálamicas. En nuestro estudio se ha comprobado una disminución en la actividad del pálido lenticular bilateral, lo que se traduciría en un menor efecto inhibitor sobre el NST que provocaría un incremento en la actividad de las proyecciones inhibitoras palidotálamicas.

Estos resultados se acompañan de los obtenidos en la evaluación motora, en la cual se constataron diferencias significativas entre estos cinco pacientes y el total de la muestra control indicando un deterioro en la función motora. Esto coincide perfectamente con los resultados obtenidos en el PET los cuales se podrían resumir como una falta de activación en el bucle corteza frotal-ganglios basales-tálamo.

6.3.2. DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS ANTES VS. DESPUÉS DE LA REALIZACIÓN DEL PROGRAMA DE INTERVENCIÓN.

La tendencia en los resultados después de la realización del programa de intervención ha sido hacia la normalidad, es decir, todas las zonas corticales y subcorticales que previamente presentaban diferencias con respecto al grupo control han evolucionado hacia los valores de éstos. Estas tendencias han sido significativas a nivel de la corteza parietal izquierda, corteza cingular anterior, corteza orbitofrontal derecha y tálamo izquierdo. También se observó un incremento en la captación por parte del pálido lenticular y una disminución en el metabolismo del vermis cerebeloso aunque en estos dos casos el cambio no llegó a la significación estadística.

Para intentar justificar las variaciones obtenidas habrá que recurrir al carácter de las tareas empleadas en el programa de intervención y conocer, de este modo, que estructuras corticales y subcorticales fueron teóricamente demandadas en cada una de ellas. El carácter rítmico de todos los movimientos empleados junto con su realización bajo condiciones temporales (siempre existía un ritmo de referencia que bien debían sincronizar o reproducir) demandaría de los pacientes un continuo procesamiento temporal, para una correcta ejecución de las tareas. Hemos dicho en diferentes ocasiones a lo largo de este trabajo que el "timing" es un aspecto crucial en el movimiento, aspecto que necesita, al menos, de un adecuado procesamiento temporal (Rao et al., 2001). Las diferentes teorías sobre el procesamiento temporal incluyen un "cronómetro" interno que representaría el tiempo subjetivo como acumulación de pulsos o lecturas generadas posiblemente por osciladores, además de procesos atencionales y memoria (Gibbon et al., 1984; Matell y Meck, 2000). Estudios en pacientes con EP (Nakamura et al., 1996) y lesionados cerebelares (Manto, 1996) donde se constató un problema en el mantenimiento de movimientos rítmicos han provocado que los ganglios basales y el cerebelo se consideren como lógicos candidatos para el control del hipotético "cronómetro" interno. No obstante es complejo comprobar este posible rol de ambas estructuras subcorticales debido a la dificultad para aislar la función del "cronómetro" interno de las operaciones atencionales y de la memoria; por otro lado está el hecho de que las anomalías en el "timing" después de lesiones en los ganglios de la base o el cerebelo pueden también estar provocados por anomalías en sistemas corticales interconectados (Smith y Jonides, 1999). Dos estudios han examinado la implicación de la corteza cerebral en la percepción del tiempo mediante tomografía por emisión de positrones pero las limitaciones temporales del procedimiento no permitió diferenciar los procesos decisionales de los de codificación del intervalo temporal (Jueptner et al., 1995; Maquet et al., 1996). En un reciente estudio realizado con resonancia magnética funcional para el conocimiento del procesamiento temporal, se presentaron hallazgos muy sólidos del evidente papel de los ganglios basales en la percepción temporal (Rao et al., 2001), de modo que la activación en el putamen y caudado estaba fuertemente asociada con la codificación de intervalos temporales. Esto corrobora los estudios con pacientes de EP en los que se muestra que el tratamiento dopaminérgico mejora el "timing" motor y la percepción del tiempo (O'Boyle et al., 1996; Pastor et al., 1992b) e implicarían a la neurotransmisión dopaminérgica estriatal en los mecanismos del hipotético "cronómetro" interno (Rao et al., 2001). En este mismo estudio se encontró también una activación del cerebelo relacionado con la percepción temporal, pero a diferencia de estudios anteriores, en los cuales se registró una activación en los hemisferios cerebelares (Irvy et al., 1988; Irvy y Keele, 1989), en este caso fue en el vermis, el cual podría estar involucrado en otros procesos además de en la codificación de los intervalos de tiempo (Rao et al., 2001).

Parecería lógico pensar que nuestras tareas han provocado una gran demanda sobre estos núcleos subcorticales y por consiguiente un efecto sobre ellas. En un primer momento el efecto que se esperaba era un incremento de la activación por parte del cerebelo. Esto era debido a que hipotéticamente se cree que la hiperactivación cerebelosa identificada en pacientes con EP, y confirmada en nuestro estudio, es una compensación del deterioro de los GB que explicaría la mejora observada en los pacientes con EP cuando éstos realizan movimientos rítmicos guiados externamente. La intención de nuestro programa de intervención era que los pacientes pudieran recurrir al circuito cerebeloso sin precisar de señales externas, es decir, de manera autogenerada, ya que así lo requieren sus movimientos en la vida cotidiana. Sorprendentemente, los resultados de los PET realizados después del programa de intervención parecen indicar todo lo contrario, esto es, una disminución de la activación del vermis cerebeloso junto con un incremento en la activación del tálamo. Este incremento en la activación del tálamo podría ser provocado por una mayor activación registrada en el pálido lenticular y podría explicar el incremento en la activación de las áreas corticales que reciben proyecciones desde el tálamo como la órbita-frontal derecha, prefrontal izquierda, cingulado anterior y parietal izquierdo. Sin embargo debemos reconocer que la sugerente idea de un circuito alternativo ó compensatorio corteza-cerebelo-tálamo no está exento de críticas y contradicciones, una de las cuales exponen Mardens y Obeso (1994). Según estos autores y en base a este circuito alternativo una lesión en los núcleos talámicos que reciben las proyecciones desde los ganglios basales, o en el globo pálido, podría tener poco o ningún efecto en el rendimiento motor, sin embargo los resultados de intervenciones quirúrgicas estereotáxicas parecen indicar lo contrario. Añaden estos autores que sería poco viable que los pacientes con EP prescindan totalmente de los ganglios basales para la realización de movimientos. Esto explicaría porque en nuestro primer estudio a pesar de que los pacientes con EP mejoraban su golpeo con el dedo índice en presencia de señal sonora frente a la ausencia de ésta, la mejora no era suficiente como para mostrar unos valores similares a los sujetos control.

La mejora significativa en la realización de las pruebas motoras después de llevar a cabo el programa de intervención era una hipótesis plausible, puesto que anteriores estudios han comprobado mejoras motoras tras la aplicación de diferentes programas rehabilitadores basados en la utilización de música o señales sonoras (Thauth et al., 1996). No obstante no tenemos referencia de estudios donde se intentara comprobar el efecto de un programa de rehabilitación sobre el metabolismo cerebral. Ello junto con las limitaciones de este estudio a nivel muestral nos hace ser prudentes en la interpretación de los resultados obtenidos con los PETs. De todos modos no parece descabellado pensar que la mejora en las pruebas motoras pueda ser una manifestación de cambios ocurridos en los niveles superiores del sistema nervioso central. A pesar de la obligatoriedad de hablar de tendencias en los resultados obtenidos en los PETs debido al reducido tamaño muestral, los resultados pre-tratamiento obtenidos en nuestro estudio y la comparativa con los sujetos control en ningún momento entran en contradicción con la documentada en estudios afines. Por otra parte numerosos estudios han indicado un incremento en la activación de ciertas áreas de la corteza frontal tras operaciones quirúrgicas en pacientes con EP (Brooks y Samuel, 2000), reforzando de este modo nuestros resultados de los PETs post-tratamiento.

Aunque pueda parecer poco verosímil que con sólo 20 sesiones de trabajo hayan podido acontecer cambios no sólo de carácter motor sino también a nivel del metabolismo basal córtico-subcortical, otros estudios utilizando estimulación magnética transcraneal han obtenido unos resultados, si caben, más sorprendentes. En un grupo de pacientes de parkinson se llevó a cabo una estimulación magnética

transcraneal consistente en 30 estímulos repetidos dos veces al día durante una semana. Cada estímulo duraba 100ms y era aplicado a una frecuencia de 1 Hz. Tras finalizar la semana de estimulación se comprobó una mejora en la escala UPRDS y STMS que se mantuvo incluso durante 90 días (Mally y Stone, 1999). Shimamoto et al., (1999) utilizando una sola estimulación a la semana durante 9 meses comprobó mejoras similares pero mantenidas durante los 9 meses siguientes a la finalización del tratamiento.

Otros de los aspectos a tener en cuenta en el programa de intervención llevado a cabo es que el eje fundamental del mismo pasa por un continuo énfasis en los aspectos temporales del movimiento. Hasta el momento, la mayoría de las intervenciones, incluso aquellas en las que se utilizaba señales externas tanto visuales como auditivas, realizadas con el fin de mejorar la motricidad del paciente de EP prescinden de los aspectos temporales implícitos en todo movimiento y que paradójicamente parecen ser los más limitantes para una buena realización motora por parte del paciente (Benecke et al., 1986,1987). Pensamos que si el paciente no recibe una retro-alimentación del carácter temporal de su movimiento difícilmente podrá intervenir sobre el mismo. Por ello, del mismo modo que el terapeuta corrige al paciente cuando realiza una marcha con pies arrastrados animándole, por ejemplo, a realizar una mayor flexión de la cadera y una mayor flexión dorsal del pie, creímos necesario que el paciente debía tener una información constante del “tempo” de su movimiento. La mayor parte de las tareas realizadas suponían un feedback inmediato a nivel temporal de su ejecución, feedback proporcionado en la mayoría de los casos por la propia señal sonora y cuando era necesario por el terapeuta. Imaginemos una tarea de sincronización-reproducción-sincronización que el paciente debe realizar mediante la marcha. Primeramente el paciente intenta desplazarse haciendo coincidir cada uno de sus apoyos con la señal sonora presente en este momento, cuando la señal desaparece debe mantener la marcha con el mismo carácter temporal; en el momento que se introduce nuevamente la señal el paciente recibe inmediatamente un feedback sobre el resultado de su ejecución y el mismo comprueba si lleva una marcha más lenta o más rápida que la señal sonora. Con este ejemplo intentamos mostrar como se “fuerza” al paciente a ser consciente del “timing” de su movimiento.

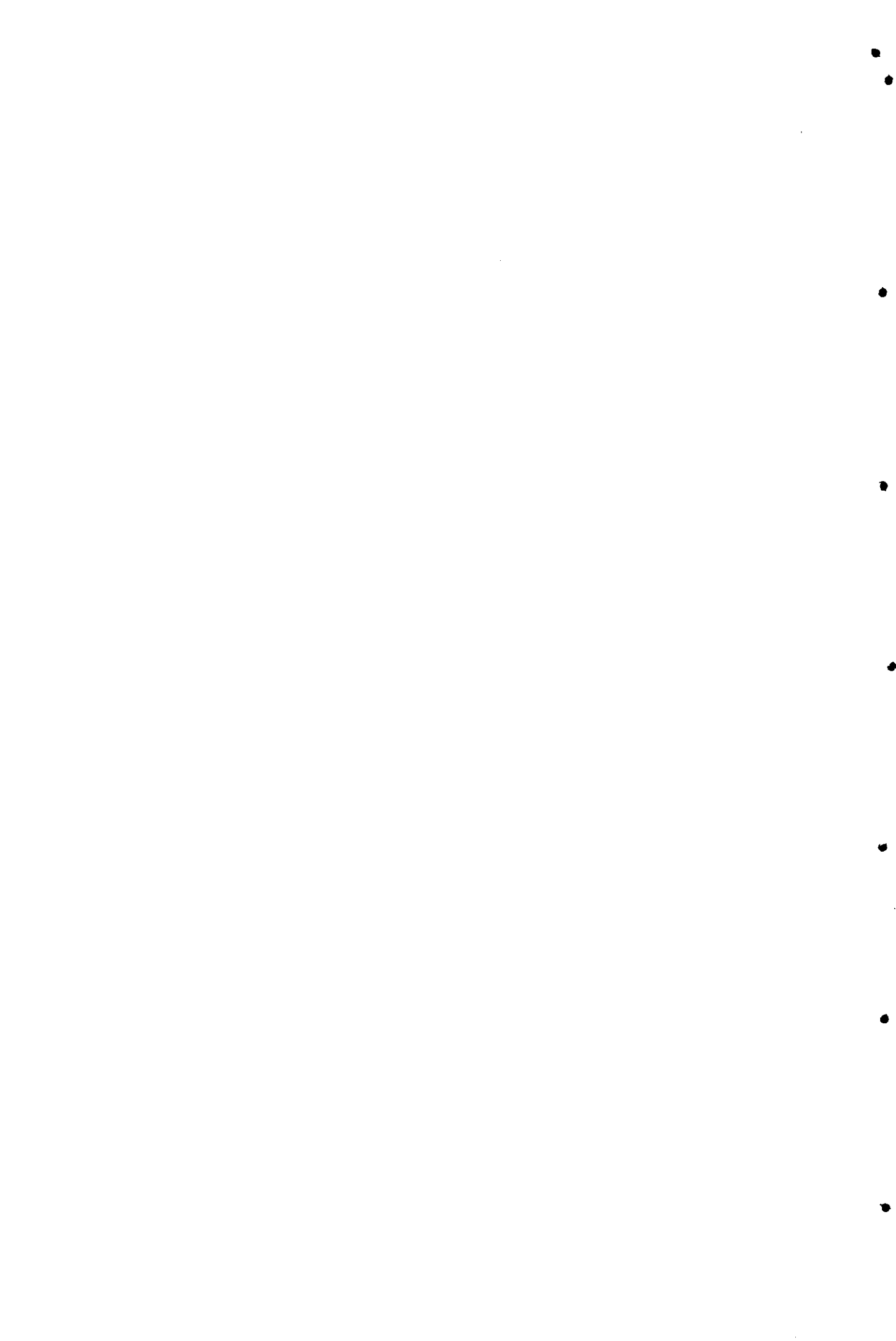
Otro de los aspectos a destacar del programa de intervención realizado y que pensamos ha podido repercutir en los resultados obtenidos no es más que los tipos de movimientos realizados, movimientos repetitivos simples, secuenciales, alternativos... Todos ellos han sido evaluados en la literatura científica y en todos se ha documentado una dificultad por parte del paciente de EP para llevarlos a cabo, dificultad que disminuía con la presencia de señales externas. Con estos movimientos empleados en el programa se ha pretendido, entre otras cosas, que el paciente progresara desde unas condiciones relativamente sencillas de ejecución hacia unas condiciones de ejecución más complicada. Por ejemplo, una de las tareas iniciales consistía en indicar al paciente que realizara un golpeo sobre la mesa con la palma de la mano en presencia de una señal sonora con una frecuencia que le resultara cómoda (90 ppm), a continuación debería realizar ese mismo movimiento y a la misma frecuencia en ausencia de señal sonora, con ello obligábamos al paciente a mantener la huella temporal de los movimientos realizados antes de la retirada de la señal debiendo interiorizar la temporización del mismo. Finalmente se procuraba que el paciente automatizara temporalmente su ritmo de movimiento. Una de las tareas que se realizaban para lograr esto último sería la siguiente: continuando con el golpeo repetitivo de la palma de la mano, los pacientes debían de ejecutar este movimiento mientras que con la mano libre escribían ó manipulaban otro objeto ó simplemente debían de mantener una charla con el terapeuta sin que se modificara en ningún momento la frecuencia de golpeo. Que duda

cabe que esta tarea resultaría compleja para cualquiera de nosotros. Evidentemente antes de presentar esta tarea, los pacientes habían realizado multitud de tareas intermedias. Sorprendentemente, la mayoría de los pacientes fueron capaces de realizar correctamente este tipo de tareas. Con este ejemplo intentamos mostrar que forzosamente ha debido de acontecer algún cambio en las estructuras corticales y subcorticales implicadas en el control de este tipo de movimientos. Brotchie et al. (1991a,b) en base a estudios realizados con monos, comprobó una mayor descarga palidal en aquellos intentos en los cuales el movimiento secuencial era previsible, y era realizado por el mono con menor error, proponiendo que si un movimiento se convertía en más y más automático, el control del mismo pasaba desde la consciencia, presumiblemente a nivel cortical a las estructuras de los ganglios basales. A pesar de que diferentes trabajos han indicado un papel de los ganglios basales en el aprendizaje motor (Hallet et al., 1996; Jueptner y Weiller, 1998) y estudios realizados mediante PET han comprobado cambios a nivel cortical y subcortical (incluido ganglios basales) durante un proceso de aprendizaje motor (Grafton et al., 1992, 1994, 1995; Jueptner et al., 1997) la capacidad de adaptación motora y de aprendizaje motor parece no estar afectada en los enfermos de Parkinson (Agostino et al., 1996; Behrman et al., 2000). Otros trabajos han indicado cambios en el metabolismo cerebral en un grupo de enfermos hemiparéticos tras accidente vascular cerebral después de someterlos a un entrenamiento consistente en movimientos pasivos (Nelles et al., 2001) aludiendo a la plasticidad del cerebro para explicar estos cambios. La pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra provoca una plasticidad de las sinapsis corticoestriatales en los pacientes con EP (Muriel et al., 2001). Si bien los cambios sinápticos no son en sí mismos aprendizaje y memoria, al parecer proporcionan el sustrato celular para estos fenómenos (Silva et al., 1992). Con todo ello pretendemos reafirmar la viabilidad de los cambios metabólicos observados en nuestro estudio como efecto directo del programa de intervención.



CAPÍTULO V

CONCLUSIONES



1ª Las pruebas diseñadas en este trabajo permiten identificar diferencias en los aspectos cinemáticos y temporales del movimiento entre pacientes con la enfermedad de Parkinson y sujetos sanos.

2ª Las diferencias temporales del movimiento observadas entre sujetos sanos y pacientes con EP se refieren a la estabilidad temporal de los movimientos estudiados: golpeo del dedo índice y marcha.

3ª Las diferencias cinemáticas del movimiento observados entre sujetos sanos y pacientes con EP se refieren a la velocidad máxima del golpeo del dedo y a la velocidad, amplitud y cadencia de la marcha.

4ª La imposición de señales sonoras rítmicas mejora "in situ" la estabilidad temporal de movimientos simples de carácter rítmico (golpeo repetitivo con el dedo índice) en enfermos de Parkinson pero no así en la marcha.

5ª La estabilidad temporal de movimientos simples de carácter rítmico (golpeo repetitivo con el dedo índice) y de la marcha se ven sensiblemente mejorados en enfermos de Parkinson tras la realización de un programa de intervención basado en la imposición de ritmos sonoros.

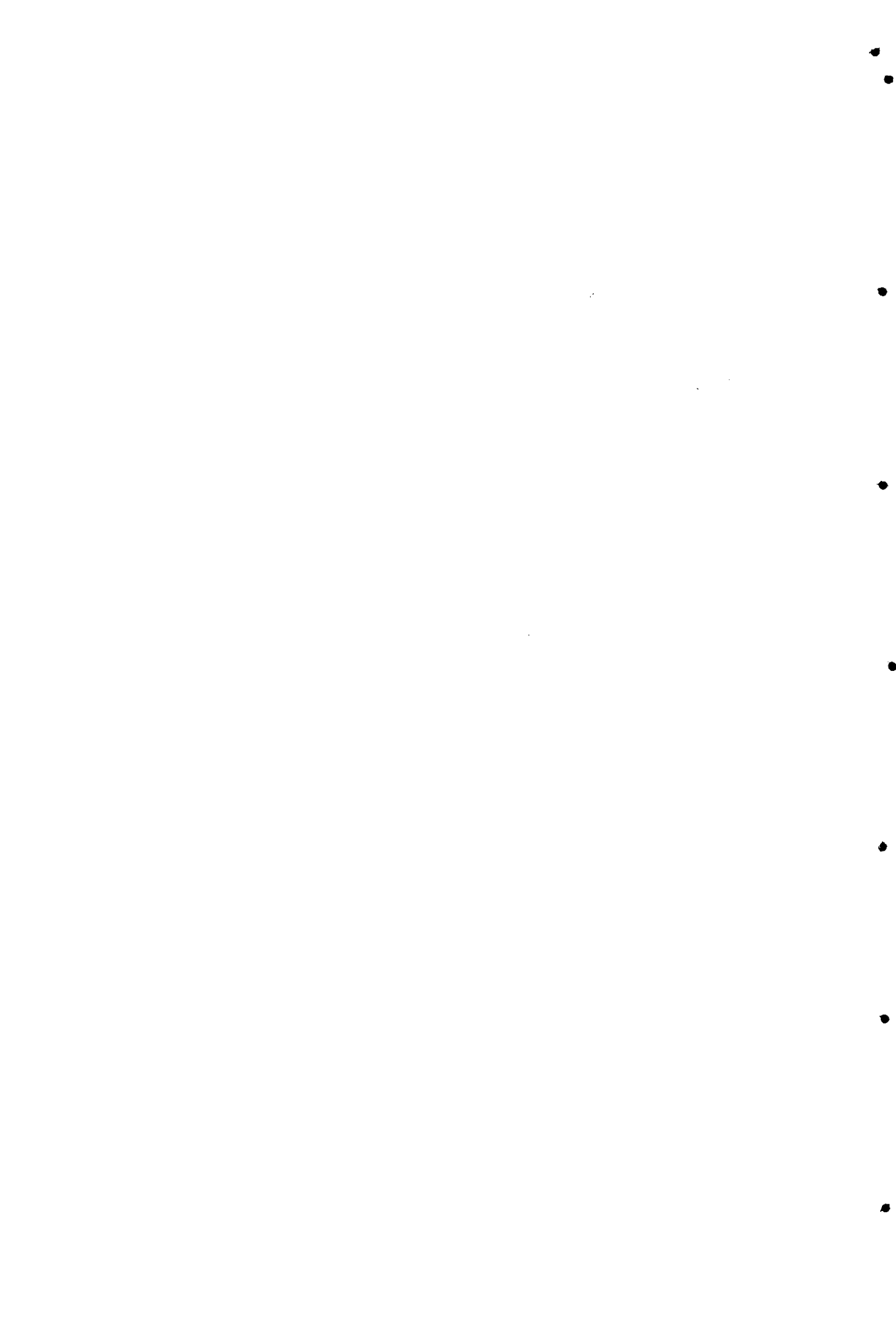
6ª Los enfermos de Parkinson sometidos a un programa de intervención basado en la imposición de ritmos sonoros muestran cambios, evaluados mediante PET, en la captación de glucosa a nivel cortical y subcortical, que tienden a aproximarse hacia los valores obtenidos por los sujetos control.

7ª Consideramos que los procesos de intervención como los descritos en este trabajo son útiles para mejorar la autonomía motora de pacientes con la enfermedad de Parkinson y deberían ser incluidos en los procedimientos de rehabilitación a realizar en hospitales y centros de salud.



CAPÍTULO VI

PROPUESTAS DE INVESTIGACIÓN



Los datos obtenidos en el presente trabajo muestran que la imposición de patrones rítmicos externos, mejora la capacidad ambulatoria de los enfermos de parkinson observados y la capacidad de ejecutar movimientos rítmicos repetitivos (golpeo con el dedo). Por otra parte la utilización de un programa de entrenamiento con ritmos externos muestran cambios en la captación de FDG utilizando la técnica de PET.

Como resultado de lo anterior hemos diseñado un dispositivo de reducido tamaño (pendiente de patente, fecha prioridad en la Oficina de Patentes 14/12/00), que permite realizar una estimulación rítmica multisensorial (auditiva, visual, somestésica), y que los pacientes podrían utilizar en su vida diaria. Los resultados obtenidos hasta el momento en un grupo de 6 pacientes son espectaculares. A continuación resumo los datos de uno de esos pacientes que hemos obtenido analizando parámetros de la marcha (ida y vuelta con giro) y electromiografía, con y sin la utilización del dispositivo:

(SIN DISPOSITIVO)	(CON DISPOSITIVO)
Número de pasos: 29,75	22.8
Amplitud del paso: 29.31 cm.	37.6
Tiempo empleado (media ida y vuelta): 17,4 seg.	9.68
Tiempo de giro: 13.7 seg.	1.73

En futuros proyectos nos proponemos continuar con la línea de trabajo establecida con los enfermos de Parkinson para resolver varios de los interrogantes que han aparecido, mejorar el entrenamiento rítmico que hemos diseñado e introducir un bloque de experimentación animal con la finalidad de reproducir en rata alguno de los hallazgos obtenidos, y comenzar el estudio de los mecanismos implicados. La idea central se fundamenta en que el comportamiento electrofisiológico de las células (características del patrón de descarga de los potenciales de acción) que se pueden registrar en los ganglios basales varía de forma clara de los animales sanos a los que presentan un parkinson experimental, y que está influenciado por las entradas corticales. Por ello, creemos que sería posible mediante la estimulación rítmica externa, mejorar los déficits motores que aparecen en el parkinson experimental y correlacionarlo con la actividad celular en estructuras como los ganglios basales o la corteza premotora.



CAPÍTULO VII

BIBLIOGRAFÍA



A

- Ackermann H, Grone BF, Hoch G, Schonle PW (1993). Speech freezing in Parkinson's disease: a kinematic analysis of orofacial movement by means of electromagnetic articulography. *Folia Phoniatr (Basel)*. 45: 84-89.
- Achiron A, Ziv I, Goren M, Goldberg H, Zoldan Y, Sroka H, Melamed E (1993). Primary progressive freezing gait. *Mov Disord*. 8: 293-297.
- Agostino R, Berardelli A, Currá A, Manfredi M (1996). The performance of rapid arm movements in Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 69: 135-146.
- Agostino R, Berardelli A, Currá A, Accornero N, Manfredi M (1998). Clinical impairment of sequential finger movements in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 13: 418-421.
- Agostino R, Berardelli A, Formica A, Accornero N, Manfredi M (1992). Sequential arm movements in patients with Parkinson's disease, Huntington's disease and dystonia. *Brain*. 115: 1481-1495.
- Agostino R, Berardelli A, Formica A, Stocchi F, Accornero N, Manfredi M (1994). Analysis of repetitive and nonrepetitive sequential arm movements in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 9: 311-314.
- Agostino R, Sanes JN, Hallett M (1996). Motor skill learning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 139: 218-226.
- Aita JF (1982). Why patients with Parkinson's disease fall. *JAMA*. 247: 515-516.
- Alberts JL, Tresilian JR, Stelmach GE (1998). The coordination and timing of a bilateral prehension task. The influence of Parkinson's disease. *Brain*. 121: 725-742.
- Albin RL, Young AB, Penney JB (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*. 12: 366-375.
- Alexander GE, Crutcher MD (1990a). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*. 13: 266-271.
- Alexander GE, Crutcher MD (1990b). Preparation for movement: neural representations of intended direction in three motor areas of the monkey. *J Neurophysiol*. 64: 133-150.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR (1990c). Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, 'prefrontal' and 'limbic' functions. *Prog Brain Res*. 85: 119-146.

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurobiol.* 9: 357-381.

Allen GS, Burns RS, Tulipan NB, Parker RA (1989). Adrenal medullary transplantation to the caudate nucleus in Parkinson's disease: Initial clinical results in 18 patients. *Arch Neurol.* 46: 487-491.

Antonini A, Leenders KL, Vontobel P, Maguire P, Missimer J, Psylla M, Günter I (1997). Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain.* 120: 2187- 2195.

Artieda J, Pastor MA, Lacruz F, Obeso JA (1992). Temporal discrimination is abnormal in parkinson's disease. *Brain.* 115: 199-210.

Atchison PR, Thompson PD, Frackowiak RS, Marsden CD (1993). The syndrome of gait ignition failure: a report of six cases. *Mov Disord.* 8: 285-292.

Azulay JP, Van Dem Brand C, Mestre D, Blin O, Sangla I, Pouget J, Serratrice G (1996). Automatic motion analysis of gait in patients with parkinson disease: effects of levodopa and visual stimulations. *Rev neurol (paris).* 152: 128-134.

B

- Baas H, Stecker K, Fischer PA (1993). Value and appropriate use of rating scales and apparative measurements in quantification of disability in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement.* 5: 45-61.
- Backlund EO, Granberg PO, Hamberger B, Knutsson E, Martensson A, Sedvall G, Seiger A, Olson L (1985). Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism: first clinical trials. *J Neurosurg.* 62: 169-173
- Barbeau A (1971). Long-term side effects of levodopa. *Lancet.* 1: 395
- Behrman AL, Cauraugh JH, Light KE (2000). Practice as an intervention to improve speeded motor performance and motor learning in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences.* 174: 127-136.
- Behrman, AL.; Teitelbaum, P.; Cauraugh, JH. (1998). Verbal instructional sets to normalise the temporal and spatial gait variables in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 65: 580-582.
- Benecke R, Rothwell JC, Dick JP, Day BL, Marsden CD. (1987). Simple and complex movements off and on treatment in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 50: 296-303.
- Benecke R, Rothwell JC, Dick JPR, Day BL, Marsden CD (1986). Performance of simultaneous movements in patients with Parkinson's disease. *Brain.* 109: 739-757.
- Benecke R, Rothwell JC, Dick JPR, Day BL, Marsden CD (1987). Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease. *Brain.* 110: 361-379.
- Benito-León J, Bermejo F, Molina JA (1998). Criterios diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y su influencia sobre la prevalencia de esta enfermedad en estudios poblacionales. *Neurologia.* 13: 33-39.
- Berardelli A, Dick JP, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD (1986). Scaling of the size of the first agonist EMG burst during rapid wrist movements in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 49: 1273-1279.
- Berardelli A, Hallet M, Rothwell JC, Agostino R, Mamfredi M, Thompson PD, Marsden CD (1996). Single- joint rapid arm movements in normal subjects and in patients with motor disorders. *Brain.* 119: 661- 674.
- Bergman H, Feingold A, Nini A, Raz A, Slovin H, Abeles M, Vaadia E (1998). Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci.* 21: 32-38.
-

Bergman H, Wichmann T, DeLong MR (1990) Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*. 249: 1436-1438.

Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR (1994). The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol*. 72: 507-520.

Bhatia KP, Marsden CD (1994). The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*. 117: 859- 876.

Bing, GY, Notter MF, Hansen JT, Gash-DM (1988). Comparison of adrenal medullary, carotid body and PC12 cell grafts in 6-OHDA lesioned rats. *Brain Res Bull*. 20: 399-406.

Blanke DJ, Hagemen PA (1989). Comparison of gait of young men and elderly men. *Phys Ther*. 69: 144-148.

Blin O, Ferrandez AM, Pailhous J, Serratrice G (1990). A new method of quantitative analysis of parkinsonian gait: report of 6 patients. *Rev Neurol (Paris)*. 146: 48-50.

Blin O, Ferrandez AM, Pailhous J, Serratrice G (1991). Dopa- sensitive and dopa-resistant gait parameters in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 103: 51-54.

Blin O, Ferrandez AM, Serratrice G (1990). Quantitative analysis of gait in Parkinson patients: increased variability of stride length. *J Neurol Sci*. 98: 91-97.

Bloedel JR, Ebner TJ, Wise SP (1996). *The Acquisition of Motor Behavior in Vertebrates. A Bradford Book*. The MIT Press Cambridge, Massachusetts. London, England.

Boecker H, Ceballos-Baumann A, Bartenstein P, Weindl A, Siebner HR, Fassbender T, Munz F, Schwaiger M, Conrad B (1999). Sensory processing in Parkinson's and Huntington's disease. Investigations with 3D H₂¹⁵O-PET. *Brain*. 122: 1651-1665.

Boenig DD (1977). Evaluation of a clinical method of gait analysis. *Phys Ther*. 57: 795-798.

Boller F, Passafiume D, Keefe NC, Rogers K, Morrow L, Kim Y (1984). Visuospatial impairment in Parkinson's disease. Role of perceptual and motor factors. *Arch Neurol*. 41: 485- 490.

Bond JM, Morris M (2000). Goal-directed secondary motor task: their effects on gait in subjects with Parkinson disease. *Arch Phy Med Rehabil*. 81: 110-116.

Bowes SG, Clark PK, Leeman AL, O'neill CJ, Welle C, Nicholson PW, Deshmukh AA, Dobbs SM, Dobbs RJ (1990). Determinants of gait in the elderly parkinsonian on maintenance levodopa/carbidopa therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 30:13-24.

Brady JP (1969). Studies on the metronome effect on stuttering. *Behav Res Ther*. 7: 197- 204.

Brenière Y, Cuong Do M (1991). Control of gait initiation. *J Mot Behav*. 23: 235-240.

Brinkman C (1981). Lesions in supplementary motor area interfere with a monkey's performance of a bimanual coordination task. *Neurosci Lett*. 27: 267-270.

- Brooks DJ (1997). Neuroimaging of movement disorders. En Watts RL, Koller WC (eds.). *Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice*. Mc Graw-Hill. USA. 31-48.
- Brooks DJ (1999). Functional imaging studies in Parkinson's disease. En Lewitt, P, Oerfel, W. *Parkinson's Disease. The Treatment Options*. United Kingdom. 21-38.
- Brooks DJ (2000a). PET studies and motor complications in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 23 [Suppl.], S101-108.
- Brooks DJ (2000b). Imaging basal ganglia function. *J Anat.* 196: 543-554.
- Brooks DJ, Ibañez V, Sawle GV, Quinn N, Lees AJ, Mathias CJ, Bannister R, Marsden CD, Frackowiak RS (1990). Differing patterns of striatal ^{18}F dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol.* 28: 547-555.
- Brooks DJ, Samuel MD (2000). The effects of surgical treatment of Parkinson's disease on brain function: PET findings. *Neurology*.[suppl]55: S52-59.
- Brotchie JM, Iannsek R, Home MK (1991a) Motor function of the monkey globus pallidus. I. Neuronal discharge and parameters of movement. *Brain.* 114: 1667-1683.
- Brotchie JM, Crossman AR (1991). D- ^3H Aspartate and ^{14}C GABA uptake in the basal ganglia of rats following lesions in the subthalamic region suggest a role for excitatory amino acid but not GABA-mediated transmissions in subthalamic nucleus efferents. *Exp. Neurol.* 113: 171-181.
- Brotchie JM, Iannsek R, Home MK (1991b) Motor function of the monkey globus pallidus. II. Cognitive aspects of movement and phasic neuronal activity. *Brain.* 114: 1685-1702.
- Brown P, Corcos DM, Rothwell JC (1997). Does parkinsonian action tremor contribute to muscle weakness in Parkinson's disease? *Brain.* 120: 401-408.
- Brown RG, Jahanshahi M, Marsden CD (1993). The execution of bimanual movements in patients with Parkinson's, Huntington's and cerebellar disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 56:295-297.
- Burleigh A, Horak F (1996). Influence of instruction, prediction, and afferent sensory information on the postural organization of step initiation. *J Neurophysiol.* 75: 1619-1628.
- Burleigh-Jacobs A, Horak FB, Nutt JG, Obeso JA (1997). Step initiation in Parkinson's disease: influence of levodopa and external sensory triggers. *Mov Disord.* 12: 206-215.
- Busaki G, Smith A, Berger S, Fisher LJ, Gage FH (1990). Petit mal epilepsy and parkinsonian tremor: hypothesis of a common pacemaker. *Neuroscience.* 36: 1-14.
- Byblow WD, Carson RG., Goodman D (1994). Expressions of asymmetries and anchoring in bimanual coordination. *Hum Mov Sci.* 13: 3-28.
- Byblow WD, Chua R, Goodman D (1995). Asymmetries in coupling dynamics of perception and action. *J Mot Behav.* 27: 123-137.

C

- Caird FI (1991). *Rehabilitation in Parkinson's disease*. New York: Chapman and Hall.
- Canning CG (1997) Parkinson's disease: an investigation of exercise capacity, respiratory function, and gait. *Arch Phys Med Rehabil*. 78: 199-207.
- Carpenter MB (1981). Anatomy of the corpus striatum and brain stem integrating systems. En Brooks VB (ed.): *Handbok of Physiology*. Am. Physiol. Soc. Bethesda, MD. 947-995.
- Carpenter MB, Nakako K, Kim R (1976). Nigrothalamic projections in the monkey demonstrated by autoradiographic techniques. *J. Comp. Neurol*. 165: 401-416.
- Castiello U, Bennet KM (1997). The bilateral reach- to- grasp movement of Parkinson's disease subjects. *Brain*. 120: 593- 604.
- Catalan MJ, Honda M, Weeks RA, Cohen LG, Hallet M (1998). The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. *Brain*. 121: 253- 264.
- Cohen L (1970). Interacton between limbs during bimanual voluntary activity. *Brain*. 93: 259-272.
- Comella CL, Stebbins GT, Brown-Toms N, Goetz CG (1994). Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial. *Neurology*. 44: 376-378.
- Crossman AR (1990). A hypothesis on the pathophysiological mechanism that underlie levodopa or dopamine agonist-induced dyskinesia in Parkinson's disease: Implications for future strategies in treatment. *Mov Disord*. 5: 100-108.
- Crutcher MD, DeLong, MR (1984). Single cells studies of the primate putamen. II. Relations to direction of movement and pattern of muscular activity. *Exp Brain Res*. 53: 244-258.
- Cudeiro J, Fernández del Olmo M, Gispert JD, Desco M, Maldonado, Pozo MA (2001). Efectos de un programa de imposición de ritmos sonoros sobre pacientes de la enfermedad de parkinson: evaluacion mediante PET. IX Congreso de la Sociedad Española de Neurociencia (SENC). Santiago de Compostela, 8-11 de Septiembre de 2001.
- Cunnington R, Ianssek R, Bradshaw JH, Philips JG (1995). Movement-related potentials in Parkinson's disease. Presence and predictability of temporal and spatial cues. *Brain*. 118: 935-950.
- Cunnington R, Ianssek R, Johnson KA, Bradshaw JH (1997). Movement-related potentials in Parkinson's disease. Motor imagery and movement preparation. *Brain*. 120: 1339-1353.

Cunnington R, Iansek R, Thickbroom GW, Laing BA, Mastaglia FL, Bradshaw JL, Phillips JG (1996). Effects of magnetic stimulation over supplementary motor area on movement in Parkinson's disease. *Brain*. 119: 815-822.

Currá A, Berardelli A, Agostino R, Modugno N, Puorger CC, Accornero N, Manfredi M (1997). Performance of sequential arm movements with and without advance knowledge of motor pathways in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 12: 646-654.

Chan JL, Ross ED (1988). Left-handed mirror writing following right anterior cerebral artery infarction: evidence for nonmirror transformation of motor programs by right supplementary motor area. *Neurology*. 38:59-63.

Chevalier G, Deniau JM (1990). Desinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci*. 13: 277-280.

Cho ZH, Chan JK, Ericksson L, Singh M, Graham S, MacDonald NS, Yano Y (1975). Positron ranges obtained from biomedically important positron-emitting radionuclides. *J Nucl Med*. 16: 1174-1176.

D

- Deecke L (1985). Cerebral potentials related to voluntary actions: Parkinsonism and normal subjects. En Delwaide PJ, Agnoli A (eds). *Clinical Neurophysiology in Parkinsonism*. Amsterdam: Elsevier. 91-105.
- Deiber M-P, Passingham RE, Colebatch JG, Friston KJ, Nixon PD, Frackowiak RJS (1991). Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Exp Brain Res*. 84: 393-402.
- DeLong MR (1971). Activity of pallidal neurons during movement. *J Neurophysiol* 1971; 34: 414-427.
- DeLong MR (1972). Activity of basal ganglia neurons during movement. *Brain Res*. 40: 127-35.
- DeLong MR (1990). Primate model of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*. 13: 281-285.
- DeLong MR (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*. 13: 281-285.
- DeLong MR, Coyle JT (1979). Globus pallidus lesions in the monkey produced by kainic acid: histologic and behavioral effects. *Appl Neurophysiol*. 42: 95-97.
- DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP (1983) Relations between movement and single cell discharge in the substantia nigra of the behaving monkey. *J Neurosci*. 3: 1599-1606.
- DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP (1985). Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J Neurophysiol*. 53: 530-543.
- DeLong MR, Georgopoulos AP (1979). Motor functions of the basal ganglia as revealed by studies of single cell activity in the behaving primate. *Adv Neurol*. 24: 131-140.
- DeLong MR, Georgopoulos AP (1981). Motor functions of the basal ganglia. En Brooks VB (ed.): *Handbook of Physiology*. Am. Physiol. Soc. Bethesda, MD. 1017-1061.
- DeLong MR, Georgopoulos AP, Crutcher MD, Mitchell SJ, Richardson RT, Alexander GE (1984). Functional organization of the basal ganglia: contributions of single-cell recording studies. *Ciba Found Symp*. 107: 64-82.
- Delwaide PJ, Gonce M (1993). Pathophysiology of Parkinson's signs. En Jankovik J, Tolosa E (eds.): *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Baltimore: William & Wilkins.

- Delwaide PJ, Sabbatino M, Delwaide C (1986). Some pathophysiological aspects of the parkinsonian rigidity. *J Neural Transm.* 22: 129-139.
- Derenzo SE, Budinger TF (1977). Resolution limit for positron-imaging devices. *J Nucl Med.* May;18:491-492.
- Deuschl G, Bain P, Brin M (1998). Consensus Statement of the Movement Disorders Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord.* 13 [Suppl 3]: S2-23.
- Deuschl G, Krack P, Lauk M, Timmer J (1996). Clinical neurophysiology of tremor. *J Clin Neurophysiol.* 13: 110-121.
- DeVito JL, Anderson ME (1982). An autoradiography study of efferent connections of the globus pallidus in *Monkey mulatta*. *Exp Brain Res.* 46: 107-117.
- Dick JP, Benecje R, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD (1986). Simple and complex movements in a patient with infarction of the right supplementary motor area. *Mov Disord.* 1: 255-266.
- Dick JP, Rothwell JC, Day BL, Cantello R, Buruma O, Gioux M, Benecke R, Berardelli A, Thompson PD, Marsden CD (1989). The Bereitschaftspotential is abnormal in Parkinson's disease. *Brain.* 112: 233-244.
- Dietz V, Colombo G (1998). Influence of body load on the gait pattern in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 13: 255-261.
- Dietz V, Zijlstra W, Prokop T, Berger W (1995). Leg muscle activation during gait in Parkinson's disease: adaptation and interlimb coordination. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 97: 408-415.
- DiFiglia M, Aronin N (1982). Ultrastructural features of immunoreactive somatostatin neurons in the rat caudate nucleus. *J Neurosci.* 2: 1267-1274.
- Dobbs RJ, Lubel DD, Charlett A, Bowes SG, O'neill CJ, Weller C, Dobbs SM (1992). Hypothesis: age-associated changes in gait represent, in part, a tendency towards parkinsonism. *Age Ageing.* 21:221-225.
- Dunne JW, Hankey GJ, Edis RH (1987). Parkinsonism: upturned walking stick as an aid to locomotion. *Arch Phys Med Rehabil.* 68: 380-381.

E

Ebersbach G, Dimitrijevic MR, Poewe W (1995). Influence of concurrent tasks on gait: a dual-task approach. *Percept Mot Skills*. 81: 107-113.

Ebersbach G, Heijmenberg M, Kinderman L, Trottemberg T, Wissel J, Poewe W (1999) Interference of rhythmic constraint on gait in healthy subjects and patients with early Parkinson's disease: evidence for impaired locomotor pattern generation in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 14: 619- 625.

Eidelberg D, Edwards C (2000). Functional brain imaging of movement disorders. *Neurological Research*. 22: 305-312.

Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V, Sidtis JJ, Ginos JZ, Strother SC, Cedarbaum J, Greene P, Fahn S, Rottenberg DA (1990). The metabolic anatomy of Parkinson's disease: Complementary [18F] fluorodeoxyglucose and [18] fluorodopa positron emission tomographic studies. *Mov Disord*. 5: 203-213.

Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V, Spetsieris P, Takikawa S, Ishikawa T, Chaly T, Robeson W, Margouleff D, Przedborski S, et al. (1994). The metabolic topography of parkinsonism. *J. Cereb Blood Flow Metab*. 14: 783-801.

Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Chaly T, Robeson W, Dahl JR, Margouleff D. (1995). Assessment of disease severity in parkinsonism with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and PET. *J Nucl Med*. 36: 378-383.

Elble RJ (2000). Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology*. 54 [Suppl. 4]: 2-6.

Elble RJ, Thomas SS, Higgins C, Colliver J (1991). Stride-dependent changes in gait of older people. *J Neurol*. 238: 1-5.

England AC, Schawb RS (1954) Post-operative evaluation of 26 selected patients with Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc*. 4: 1219-1232.

Enzensberger W, Oberlander U, Stecker K (1997). Metronome therapy in patients with Parkinson disease. *Nervenarzt*. 68: 972-977.

Espejo EF, Montoro RJ, Armengol JA, López-Barneo J (1988). Cellular and functional recovery of parkinsonian rats after intrastriatal transplantation of carotid body cell aggregates. *Neuron*. 20: 197-206

F

Fahn S, Elton RL, Unifiqued Parkinson's Disease Rating Scale (1987). En Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M (eds): *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan. 153-163.

Feldenkrais M (1992). *Awareness Through Movement: Health Exercises for Personal Growth*. New York: Harper & Row.

Fellows SJ, Noth J, Schwarz M (1998). Precision grip and Parkinson's disease. *Brain*. 121: 1771-1784.

Fernández del Olmo M, Arias P, Cudeiro J (2001). Efectos de un programa de imposición de ritmos sonoros sobre pacientes de la enfermedad de parkinson: analisis cinematico. IX Congreso de la Sociedad Española de Neurociencia (SENC). Santiago de Compostela, 8-11 de Septiembre de 2001.

Ferrandez AM, Blin O (1991). A comparison between the effect of intentional modulations and the action of L-dopa on gait in Parkinson's disease. *Behav Brain Res*. 45: 177-183.

Fertl E, Doppelbauer A, Auff E (1993). Physical activity and sports in patients suffering from Parkinson's disease in comparison whit healthy seniors. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 5: 157- 161.

Findley LJ, Gresty MA, Halmagyi GM (1981). Tremor, the cogwheel phenomenon and clonus in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 44: 534-546.

Findley LJ, Kller WC (1995) Definitions and behavioural classifications. En Findley LJ, Koller WC (eds.): *Handbook of Tremor Disorders*. New York. Dekker. 1-5.

Fisher CM (1960). A simple test of coordination in the fingers. *Neurology*. 10: 745-746.

Flaherty AW, Graybiel AM (1991). Corticostriatal transformations in the primate somatosensory system. Projections from physiologically mapped body-part representations. *J Neurphysiol*. 66: 1249-1263.

Flowers KA (1975). Ballistic and corrective movements in an aiming task: intention tremor and parkinsonian movement disorders compared. *Neurology*. 25: 413-421.

Flowers KA (1976). Visual 'closed-loop' and 'open-loop' characteristics of voluntary movement in patients with parkinsonidm and intention tremor. *Brain*. 99: 269-310.

Folstein MF, Folstein SF, McHugh PR (1975). Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 12: 189-198.

Forsberg H, Johnles B, Steg G (1984). Is parkinsonian gait caused by a regression to an immature walking pattern? *Adv Neurol.* 40: 375-379.

Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC (1997). *Human Brain Fuction.* Academic Press. USA.

Fraisse P (1954). *Psychologie du temps.* P.U.F. Paris.

Fraisse P (1976). *Psicología del ritmo.* Morata. Madrid.

Fraisse P, Oléron G (1954) La structuration intensive des rythmes. *Année psychol.* 54: 35-52.

Fraisse P, Pichot P, Clairouin-Oléron G (1949). Les aptitudes rythmiques. Etude comparée des oligophrènes et des enfants normaux. *J Psychol norm path.* 42: 309-330.

Fraisse P, Voillaume C (1971). les repères du sujet dans la synchronisation et dans la pseudo-synchronisation. *Année psychol.* 71: 359-369.

Freeman JS, Cody FW, Schady W (1993). The influence of external timing cues upon the rhythm of voluntary movements in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 56: 1078-1084.

Freund HJ, Hummelsheim H (1985). Lesions of premotor cortex in man. *Brain.* 108: 697-733.

Fujimoto K, Kita H (1993). Response characteristics of subthalamic neurons to the stimulation of the sensimotor cortex in the rat. *Brain Res.* 609: 185-192.

G

- Gabell A, Nayak US (1984). The effect of age on variability in gait. *J Gerontol.* 39: 662-666.
- Galvez-Jimenez N, Lozano AM, Duff J et al (1996). Bilateral pallidotomy pronounced amelioration of incapacitating levodopa-induced dyskinesias but accompanying cognitive decline. *Mov Disord.* 11: 242.
- Gantchev N, Viallet F, Aurenty R, Massion J (1996). Impairment of posturo-kinetic co-ordination during initiation of forward oriented stepping movements in parkinsonian patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 101: 110-120.
- Gantchev N, Viallet F, Aurenty R, Massion J (2000). Forward versus backward oriented stepping movements in Parkinsonian patients. *Motor Control.* 4: 453-468.
- Gardner MB, Holden MK, Leikaukas JM, Richard RL (1998). Partial body weight support with treadmill locomotion to improve gait after incomplete spinal cord injury: a single-subject experimental design. *Phys Ther.* 78: 361-374.
- Garnett ES, Nahmias C, Firnau G (1984) Central dopaminergic pathways in hemiparkinsonism examined by positron emission tomography. *Can J Neurol Sci.* 11: 174-179
- Gauthier L, Dalziel S, Gauthier S (1987). The benefits of group occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 46:455-460.
- Geminiani G, Cesana BM, Tamma F, Contri P, Pacchetti C, Carella F, Piolti R, Martignoni E, Gionannini P, Girotti F et al. (1991). Interobserver reliability between neurologists in training of Parkinson's disease rating scales. A multicenter study. *Mov Disord.* 6: 330-335.
- Georgiou N, Bradshaw JL, Iansek R, Phillips JG, Mattingley JB, Bradshaw JA (1994). Reduction in external cues and movement sequencing in parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 57: 368- 370.
- Georgiou N, Iansek R, Bradshaw JL, Phillips JG, Mattingley JB, Bradshaw JA (1993). An evaluation of the role of internal cues in the pathogenesis of parkinsonian hypokinesia. *Brain.* 116: 1575-1587.
- Georgopoulos AP, DeLong MR, Crutcher MD (1983). Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey. *J. Neurosci.* 3: 1586-1598.
- Gerfen CR, Young WS 3rd. (1988). Distribution of striatonigral and striatopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: An in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracin study. *Brain res.* 460: 161-167.

Gerloff C, Corwlell B, Chen R, Hallet M, Cohen LG (1998). The role of the human motor cortex in the control of complex and simple finger movement sequences. *Brain*. 121: 1695-1709.

Gerloff C, Richard J, Hadley J, Schulman AE, Honda M, Hallett M (1998). Functional coupling and regional activation of human cortical motor areas during simple, internally paced and externally paced finger movements. *Brain*. 121: 1513- 1531.

Gibbon J, Church RM, Meck WH (1984). *Scalar timing in memory*. Ann NY Acad Sci. 423:52-77

Giladi N (2001). Freezing of gait. Clinical overview. *Adv Neurol*. 87:191-197.

Giladi N, McMahon D, Przedborski S, Flaster E, Guillory S, Kostic VM, Fahn S (1992). Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology*. 42: 333-339.

Giladi N, Shabtai H, Rozenberg E, Shabtai E (2001). Gait festination in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord*. 7:135-138.

Giladi N, Treves TA, Simon ES, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, Paleacu D, Korczyn AD (2001). Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm*.108:53-61.

Ginanneschi A, Degl'Innocenti, F, Maurello MT, Magnolfi S, Marini P, Amaducci L (1991). Evaluation of Parkinson's disease: a new approach to disability. *Neuroepidemiology*. 10: 282-387.

Girotti F, Carella F, Grassi MP, Soliveri P, Marano R, Caraceni T (1986). Motor and cognitive performances of Parkinsonian patients in the on and off phases of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 49: 657- 660.

Gispert JD, Reig S, Pascau J, Desco M (2001). SPM: teoría y práctica. *Revista Española Medicina Nuclear*. En prensa.

Glendinning DS, Enoka RM (1994). Motor unit behavior in Parkinson's disease. *Phys Ther*. 74: 61-70.

Glickstein M, Cohen JL, Dixon B, Gibson A, Hollins M, Labossiere E, Robinson F (1980). Corticopontine visual projections in macaque monkeys. *J Comp Neurol*. 190: 209-210.

Glickstein M, May JG 3rd, Mercier BE (1985). Corticopontine projection in the macaque: the distribution of labelled cortical cells after large injections of horseradish peroxidase in the pontine nuclei. *J. Comp Neurol*. 235: 343-359.

Glickstein M, Stein J (1991). Paradoxical movement in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 14: 480-482.

Goetz CG, Diederich NJ (1996). There is a renaissance of interest in pallidotomy for Parkinson's disease. *Nat Med*. 2: 510-514.

- Goetz CG, Olanow CW, Koller WC, Penn RD, Cahill D, Morantz R, Stebbins G, Tanner CM, Klawans HL, Shannon KM (1989). Multicenter study of autologous adrenal medullary transplantation to the corpus striatum in patients with advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 320: 337-341.
- Goetz CG, Stebbins GT, Chmura TA, Fahn S, Klawans HL, Marsden CD (1995). Teaching tape for the motor section of the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord.* 10: 263-266.
- Goldberg G (1985). Supplementary motor area: structure and function: review and hypotheses. *Brain Behavi Sci.* 8: 567-616.
- González, JL (2000). D.A.S.-D.A.M.C.: Nuevo sistema de detección de apoyos vía radio y su aplicación a la marcha, la carrera y el salto. Estudio práctico con sujetos de 12 a 18 años". Tesis doctoral. Cádiz.
- Grafton ST, Hazeltine E, Ivry R (1995). Functional mapping of sequence learning in normal human. *J. Cognit. Neurosci.* 7: 497-510.
- Grafton ST, Mazziotta JC, Presty S, Friston KJ, Frackowiak RS, Phelps ME (1992). Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J Neurosci* 12: 2542-2548.
- Grafton ST, Woods RP, Tyska M (1994). Functional imaging of procedural motor learning: relating cerebral blood flow with individual subject performance. *Hum Brain Map.* 1: 221-234.
- Grandas F, Luquin MR, Rodríguez M, Vaamonde J, Lera G, Obeso JA (1992). Fluctuaciones motoras en la enfermedad de Parkinson: Factores de riesgo. *Neurología.* 7: 89-93.
- Grasso R, Peppe A, Stratta F, Angelini D, Zago M, Stanzione P, Lacquaniti F (1999). Basal ganglia and gait control: apomorphine administration and internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 126: 139- 148.
- Gray P, Hildebrand K (2000). Fall risk factors in Parkinson's disease. *J Neurosci Nurs.* 32: 222-228.
- Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M (1994). The basal ganglia and adaptive motor control. *Science.* 265: 1826-1831.
- Gregoric M, Stefanovska A, Vodovnik L, Rebersek S, Gros N (1988) Rigidity in parkinsonism: characteristics and influences of passive exercise and electrical nerve stimulation. *Funct Neurol.* 3: 55-68.
- Guridi J, Gorospe A, Ramos E, Linazasoro G, Rodríguez MC, Obeso JA. (1999). Stereotactic targeting of the globus pallidus internus in Parkinson's disease: Imaging versus electrophysiological mapping. *Neurosurgery.* 45: 278-289.

H

- Hageman PA, Blenke DJ (1986). Comparison of gait of young women and elderly women. *Phys Ther.* 66: 1382-1387.
- Hallet M, Khoshbin A (1980). A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain.* 103: 301-314.
- Hallet M, Pascual-Leone A, Topka H (1996) Adaptation and skill learning: evidence for different neural substrates. En Bloedel JR, Ebner TJ, Wise SP (eds.): *The Acquisition of Motor Behavior in Vertebrates*. Massachusetts Institute of Technology. 289-303.
- Hanakawa T, Katsumi Y, Fukuyama H, Honda M, Hayashi T, Kimura J, Shibasaki H (1999). Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study. *Brain.* 122: 1271-1282.
- Harrel TW (1937). Factor influencing preference and memory for auditory rhythm. *J gen Psychol.* 17: 63-104.
- Harrington DL, Haaland KY (1991). Sequencing in Parkinson's disease. Abnormalities in programming and controlling movement. *Brain.* 114: 99-115.
- Hartmann A, Oertel W (1999). Analysis of the motor disorder in Parkinson's disease. En Lewitt P, Oerfel W (eds.): *Parkinson's Disease. The Treatment Options*. United Kingdom. 39-51.
- Hashizume K, Nagasaki H, Ito H, Furuna T, Sugiura M, Kinugasa T, Maruyama H (1994). Age-related difficulty in rhythmic movement. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 31: 360-365.
- Hassler R (1978). Striatal control of locomotion, intencional actions and of integrating and perceptive activity. *Journal of Neurological Sciences.* 36: 187-224.
- Hassler R, Reichert T (1954). Indikationen und Lokalisationmethode der gezielten Hirnoperationen. *Neurnarzt.* 25: 44-447.
- Hausdorff JM, Zemani L, Peng C, Goldberger AL (1999). Maturation of gait dynamics: stride-to-stride variability and its temporal organization in children. *J Appl Physiol.* 86: 1040-1047.
- Hausdorff JM, Cudkowicz ME, Firtion R, Wei JY, Goldberger AL (1998). Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Mov Disord.* 13: 428-437.
- Hausdorff JM, Nelson ME, Kaliton D, Layne JE, Berstein MJ, Nuernberger A, Singh MA (2001). Etiology and modification of gait instability in older adults: a randomized controlled trial of exercise. *J Appl Physiol.* 90: 2117-2129.
-

- Hausdorff JM, Peng CK, Ladin Z, Wei JY, Goldberger AL (1995). Is walking a random walk? Evidence for long-range correlations in stride interval of human gait. *J Appl Physiol.* 78: 349-358.
- Hedreen JC, DeLong MR (1991). Organization of striatopallidal, striatonigral, and nigrostriatal projections in the macaque. *J Comp Neurol.* 304: 569-595.
- Hely MA, Chey T, Wilson A, Williamson PM, O'Sullivan DJ, Rail D, Morris JG (1993). Reliability of the Columbia scale for assessing signs of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 8: 466-472.
- Henderson L, Kennard C, Crawford TJ, Day S, Everitt BS, Goodrich S, Jones F, Park DM (1991). Scales for rating motor impairment in Parkinson's disease: studies of reliability and convergent validity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 54: 18-24.
- Hikosaka O, Wurtz RH (1983a). Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. I. Relation of visual and auditory responses to saccades. *J Neurophysiol.* 49: 1230-1253.
- Hikosaka O, Wurtz RH (1983b). Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. II. Visual responses related to fixation of gaze. *J Neurophysiol.* 49: 1254-1267.
- Hikosaka O, Wurtz RH (1983c). Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. III. Memory-contingent visual and saccade responses. *J Neurophysiol.* 49: 1268-1284.
- Hikosaka O, Wurtz RH (1983d). Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. IV. Relation of substantia nigra to superior colliculus. *J Neurophysiol.* 49: 1285-1301.
- Hirokawa S (1989). Normal gait characteristics under temporal and distance constraints. *J Biomed Eng.* 11: 449-456.
- Ho AK, Bradshaw JL, Cunnington R, Phillips JG, Iansek R (1998). Sequence heterogeneity in Parkinsonian speech. *Brain Lang.* 64: 122-145.
- Hobson P, Holden A, Meara J (1999). Measuring the impact of Parkinson's disease with the Parkinson's Disease Quality of Life questionnaire. *Age Ageing.* 28: 341-346.
- Hoehn MM, Yahr MD (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology.* 17: 427-442.
- Hoffman EJ, Phelps ME, Weiss ES, Welch MJ, Coleman RE, Sobel BE, Ter-Pogossian MM (1977). Transaxial tomographic imaging of canine myocardium with ¹¹C-palmitic acid. *J Nucl Med.* 18: 57-61
- Holmes G (1917). The symptoms of acute cerebellar injuries due to gunshot injuries. *Brain.* 40: 461-535.
- Holmes G (1922). clinical symptoms of cerebellar disease and their interpretation. *Lancet.* 202: 1231-1237.

Hoover JE, Strick PL (1993). Multiple output channels in the basal ganglia. *Science*. 259: 819-821.

Horstink MW, Berger HJ, Van Spaendonck KP, Van Den Bercker JH, Cools AR (1990). Bimanual simultaneous motor performance and impaired ability to shift attention in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 53: 685-690.

Hu MT, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, Bell JD, Labbe C, Cunningham VJ, Koepp MJ, Hammers A, Morris RG, Turjanski N, Brooks DJ (2000). Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients: a combined (31)P-MRS and (18)FDG-PET study. *Brain*. 123: 340-352.

Hufschmidt A, Lucking CH (1995). Abnormalities of tracking behavior in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 10: 267-276.

Hughes JR, Bowes SG, Leeman AL, O'Neill CJ, Deshmukh AA, Nicholson PW, Dobbs SM, Dobbs RJ (1990). Parkinsonian abnormality of foot strike: a phenomenon of ageing and/or one responsive to levodopa therapy? *Br J Clin Pharmacol*. 29: 179-186.

Hurwitz A (1989). The benefit of a home exercise regimen for ambulatory Parkinson's disease patients. *J Neurosci Nurs*. 21: 180-184.

I

Imai H (1993). Festination and freezing. *Rinsho Shinkeigaku*. 33: 1307-1309.

Isenberg C, Conrad B (1994). Kinematic properties of slow arm movements in Parkinson's disease. *J Neurol*. 241: 323- 330.

Ivry RB, Keele SW, Diener HC (1988). Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Experimental Brain Research*. 73: 167-180.

J

Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ (1995). Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain*. 118: 913-933.

Jahanshahi M, Marsden CD (1998). *Parkinson's Disease, A Self-help for Patients and their Carers*. Souvier Press Ltd. London.

Jankovic J, Cardoso F, Grossman RG, Hamilton WJ (1995). Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and others types of tremor. *Neurosurgery*. 27: 680-686.

Jankovic J, Grossman R, Goodman C, Pirozzolo F, Schneider L, Zhu Z, Scardino P, Garber AJ, Jhingran SG, Martin S (1989). Clinical, biochemical, and neuropathologic findings following transplantation of adrenal medulla to the caudate nucleus for treatment of Parkinson's disease. *Neurology*. 39: 1277-1234.

Jenkins IH, Fernández W, Palyford ED, Lees AJ, Frackowiak RSJ, Passingham RE, Brooks DJ (1992). Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is motor with apomorphina. *Ann Neurol*. 32: 749-757.

Johnson KA, Cunnington R, Bradshaw JL, Phillips JG, Iansek R, Rogers MA (1998). Bimanual coordination in Parkinson's disease. *Brain*. 121:743-753.

Jueptner M, Rijntjes M, Weiller C, Faiss JH, Timmann D, Mueller SP, Diener HC (1995). Localization of a cerebellar timing process using PET. *Neurology*. 45: 1540-1545.

Jueptner M, Stephan KM, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RSJ, Passingham RE (1997). Anatomy of Motor Learning. I. Frontal Cortex and Attention to Action. *J. Neurophysiol*. 77: 1313-1324.

Jueptner M, Weiller C (1998). A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies. *Brain* 121: 1437- 1449.

K

- Kaasinen V, Nurmi E, Brucek A, Eskola O, Bergman J, Solin O, Rinne JO (2001). Increased frontal. *Brain*. 124: 1125-1130.
- Kakimura S, Nogaki H, Pramanik B, Morimatsu M (1998). Muscle weakness in Parkinson's disease: isokinetic study of the lower limbs.; *Eur Neurol*. 39: 218- 222.
- Kelso JA (1984). Phase transitions and critical behavior in human bimanual coordination. *Am J Physiol*. 246:R1000-1004.
- Kemp JM, Powell PS (1970). The corticostriate projection in the monkey. *Brain*. 93:525-546.
- Kemp JM, Powell TP (1971). The structure of the caudate nucleus of the cat: light and electron microscopy. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci*. 262: 383-401.
- Kita H, Chang HT, Kitai ST (1983). Pallidal input to subthalamus: Intracellular analysis. *Brain Res*. 264: 255-265.
- Klunze H (1975). Bilateral projections from precentral motor cortex to putamen and other parts of the basal ganglia. An autoradiographic study in *Macaca fascicularis*. *Brain Res*. 88: 195-209.
- Kneafsey R (1997). The therapeutic use of music in a care of the elderly setting: a literature review. *J Clin Nurs*. 6: 341-346.
- Knutsson E (1972). An analysis of Parkinsonian gait. *Brain*. 95: 475-486.
- Koetter R (1994). Postsynaptic integration of glutamatergic and dopaminergic signals in the striatum. *Prog. Neurobiol*. 44, 163-196.
- Kokmen E, Naessens JM, Offord KP (1987). A short test of mental status: description and preliminary results. *Mayo Clin Proc*. 62: 281-288.
- Kokmen E, Smith GE, Petersen RC, Tangalos E, Ivnik RC (1991) The Short's Test of Mental Status: correlations with standardized psychometric testing. *Arch Neurol*. 48: 725-728.
- Koller W, Kase S (1986). Muscle strength testing in Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 25: 130-133.
- Koller WC, Glatt S, Vetere-Overfield B, Hassanein R (1989). Falls and parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 12: 98-105.
- Koller WC, Pahwa R, Lyons KE, Albanese A (1999). Surgical treatment of Parkinson's disease. *Journal Neurol Sci*. 167: 1-10.

Konczak J, Ackermann H, Hertrich I, Spieker S, Dichgans J (1997). Control of repetitive lip and finger movements in Parkinson's disease: influence of external timing signals and simultaneous execution on motor performance. *Mov Disord.* 12: 665-676.

Koozekanani SH, Balmaseda MT, Fatehi MT, Lowney ED (1987). Ground reaction forces during ambulation in parkinsonism: pilot study. *Arch Phys Med Rehabil.* 68: 28-30.

Koseoglu F, Inan L, Ozel S, Deviren SD, Karabiyikoglu G, Yorgancioglu R, Atasoy T, Ozturk A (1997). The effects of a pulmonary rehabilitation program on pulmonary function tests and exercise tolerance in patients with Parkinson's disease. *Funct Neurol.* 12: 319-325.

Kristeva R, Deecke L (1980). Cerebral potentials preceding right and left unilateral and bilateral finger movements in sinistrals. *Progr Brain Res.* 54: 748-754.

Kritikos A, Leahy C, Bradshaw JL, Ianssek R, Phillips JG, Bradshaw JA (1995). Contingent and non-contingent auditory cueing in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 33: 1193-1203.

Kumar R, Lozano AM, Duff J et al. (1997). Comparison of the effects of microelectrode guided posteroventral medial pallidotomy and globus internus deep brain stimulation. *Neurology.* 48 [Suppl]: S430.

Kuroda K, Tatara K, Takatorige T, Shinsho F (1992). Effect of physical exercise on mortality in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 86: 55-59.

Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, Hutchison WD, Sime E, Halket E, Lang AE. (1998). Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord.* 13: 907-914.

L

- Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI (1992). Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 76: 53-61.
- Lakie M, Mutch WJ (1989). Finger tremor in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 52: 392-394.
- Lamberti P, Armenise S, Castaldo V, De Mari M, Iliceto G, Tronci P, Serlenga L (1997). Freezing gait in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 38: 297-301.
- Lapper SR, Bolam JP (1992). Input from the frontal cortex and the parafascicular nucleus to cholinergic interneurons in the dorsal striatum of the rat. *Neuroscience.* 51: 533-545.
- Larsson LE, Odenrick P, Sandlund B, Weitz P, Oberg PA (1980). The phases of the stride and their interaction in human gait. *Scand J Rehabil Med.* 12:107-112.
- Lazarus A, Stelmach GE (1992). Interlimb coordination in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 7:159-170.
- Lee TD, Blandin Y, Proteau L (1996). Effects of task instructions and oscillation frequency on bimanual coordination. *Psychol Res.* 59: 100-106.
- Leenders KL, Palmer AJ, Quinn N, Clark JC, Firnau G, Garnett ES, Nahmias C, Jones T, Marsden CD (1986) Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 49:853-860.
- Leiguarda RC, Pramstaller PP, Merello M, Starkstein S, Lees AJ, Marsden CD (1997). Apraxia in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy and neuroleptic-induced parkinsonism. *Brain.* 120: 75-90.
- Lemon R, Porter R (1993). *Corticoespinal Function and Voluntary Movement.* Oxford: Clarendon Press. 91-121.
- Lewis GN, Byblow WD, Walt SE (2000). Stride length regulation in Parkinson's disease: the use of extrinsic, visuel cues. *Brain.* 123: 2077-2090.
- LeWitt PA, Bharucha A, Chitric I, Takis C, Patil S, Schork MA, Pichurko B (1994). Perceived exertion and muscle efficiency in Parkinson's disease: L- DOPA effects. *Clin Neuropharmacol.* 17: 454-459.
- Liégeois-Chauvel C, Peretz I, Babai M, Laguitton V, Chauvel P (1998). Contribution of different cortical areas in the temporal lobes to music processing. *Brain.* 121: 1853-1867.

Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid AL. (1998) Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New Engl J Med.* 339: 1105-1111.

Lindvall O, Backlund EO, Farde L, Sedvall G, Freedman R, Hoffer B, Nobin A, Seiger A, Olson L (1987). Transplantation in Parkinson's disease: Two cases of adrenal medullary grafts to the putamen. *Ann Neurol.* 22: 457-468.

Lindvall O, Rehnström S, Brundin P, Gustavii B, Astedt B, Widner H, Lindholm T, Bjorklund A, Leenders KL, Rothwell JC, et al. (1989). Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease: a detailed account of methodology and a 6-month follow-up. *Arch Neurol.* 46: 651-631.

Litcher DG, Corbett AJ, Fitzgibbon GM, Davidson OR, Hope JK, Goddard GV, Sharples KJ, Pollock M (1988) Cognitive and motor dysfunction in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 45: 854-860.

Logigian E, Hefter H, Reiners K, Freund H (1991). Does Tremor Pace Repetitive Voluntary Motor Behavior in Parkinson's Disease? *Ann Neurol.* 30: 172-179.

Lord SE, Halligan PW, Wade DT (1998). Visual gait analysis: the development of a clinical assessment and scale. *Clin Rehabil.* 12: 107-119.

Luquin MR (1999). Transplantes neuronales en la enfermedad de Parkinson. En: Obeso JA, Olanow WC, Schapira AH, Tolosa E (eds). *Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson: origen y terapéutica.* ASTA medica. España. 189-204.

Luquin MR, Montoro R, Guillén J, Saldise L, Insausti R, Del Río J, López-Barneo (1999). Recovery of chronic parkinsonian monkeys by autotransplants of carotid body cell aggregates into the putamen. *Neuron.* 22: 743-743.

Lyons KE, Hubble JP, Troster AI, Pahwa R, Koller WC (1998). Gender differences in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 21: 118-121.

M

- Madrazo I, Drucker-Colin R, Diaz V, Martinez-Mata J, Torres C, Becerril JJ. (1987). Open microsurgical autograft of adrenal medulla to right caudado nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 316: 831-834.
- Majsak MJ, Kaminski T, Gentile AM, Flanagan JR (1998). The reaching movements of patients with Parkinson's disease under self- determined maximal speed and visually cued conditions. *Brain.* 121: 755-766.
- Mally J, Stone TW (1999). Therapeutic and "dose-dependent" effect of repetitive microelectroshock induced by transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience Research.* 000: 1-6.
- Mandel AR, Nimark JR, Balmer SJ, Grinell DM, O'Riain MD (1990). Electromyographic versus rhythmic positional biofeedback in computerized gait retraining with stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 71: 649-654.
- Manto M (1996). Pathophysiology of cerebellar dysmetria: the imbalance between the agonist and the antagonist electromyographic activities. *Eur Neurol.* 36: 333-337.
- Manyam BV. (1994). Rehabilitation of Parkinsonism, other movement disorders, and ataxia. En: Good DC., Couch, JR. (eds). *Handbook of Neurorehabilitation.* New York: Marcel dekker. 585-617.
- Maquet P, Lejeune H, Pouthas V, Bonnet M, Casini L, Macar F, Timsit-Berthier M, Vidal F, Ferrara A, Degueldre C, Quaglia L, Delfiore G, Luxen A, Woods R, Mazziotta JC, Comar D (1996). Brain activation induced by estimation of duration: a PET study. *Neuroimage.* 3: 119-126.
- Marchese R, Diverio M, Zucchi F, Lentino C, Abbruzzese G (2000). The role of sensory cues in the rehabilitation of parkinsonian patients: A comparison of two physical therapy protocols. *Mov Disord.* 5: 879-883.
- Marder E (2001). Moving rhythms. *Nature.* 410: 755
- Markus HS, Costa DC, Lees AJ (1994). HMPAO SPECT in Parkinson's disease before and after levodopa: correlation with dopaminergic responsiveness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 57: 180-185.
- Marsden CD (1987). What do the basal ganglia tell premotor cortical areas? Ciba Found. Symp. 132: 282-300.
- Marsden CD (1989). Slowness of movement in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 4 [suppl 1]: S26-37.
- Marsden CD, Obeso JA (1994). The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain.* 117: 877- 897.

Marsden CD, Parkers JP, Quinn N (1982). Fluctuations of disability in Parkinson's disease, en Marsden, C.D., Fahn, S. (eds). *Movement Disorders*. London. Butterwoth.

Martin JP (1967). The basal ganglia and posture. Pitman Medical. London.

Martin JG (1972). Rhythmic (hierarchical) versus serial structure in speech and other behavior. *Psychological Review*. 79: 487-509.

Martinez-Martin P, Garcia Urria D, Del Ser Quijano T, Balseiro Gomez J, Gomez Utrero E, Pineiro R, Andrés MT (1997). A new clinical tool for gait evaluation in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 20: 183-194.

Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Gracia LM, Gomez JB, Martinez-Sarries J, Bermejo F (1994). Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord*. 9: 76-83.

Matell MS, Meck WH (2000). Neuropsychological mechanics of interval timing behavior. *Bioessays*. 22: 94-103.

McIntosh GC, Thaut MH, Rice RR, Miller RA (1994). Stride frequency modulation in parkinsonian gait using rhythmic auditory stimulation. *Ann Neurol*. 36: 316.

McIntosh GC, Brown SH, Rice RR, Thaut MH (1997). Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 62: 22-26.

Merello M, Nouzeilles MI, Kuzis G, Cammarota A, Sabe L, Betti O, Starkstein S, Leiguarda R (1999). Unilateral radiofrequency lesion versus electrostimulation of posteroventral pallidum: a prospective randomized comparison. *Mov Disord*. 14. 50-56.

Mesure S, Azulay JP, Pouget J, Amblard B (1999). Strategies of segmental stabilization during gait in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*. 129:573-581.

Meyers R (1942). The modification of alternating tremors, rigidity and festinations by surgery of the basal ganglia. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 21:602-665.

Middlenton FA, Strick PL (1994). Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive fuction. *Science*. 266: 458-461.

Miletich Rs, Chan T, Gillespie M, Di Chiro G, Stein S (1988). Contralateral basal ganglia metabolism is abnormal in hemiparkinsonian. An FDG-PET study. *Neurology*. 38: S260.

Mink JW, Thach WT (1991a). Basal ganglia motor control. I. Nonexclusive relation of pallidal discharge to five movement models. *J Neurophysiol*. 65: 273-300.

Mink JW, Thach WT (1991b). Basal ganglia motor control. II. Late pallidal timing relative to movement onset and inconsistent pallidal coding of movement parameters. *J Neurophys*. 65: 301- 329.

Mink JW, Thach WT (1991c). Basal ganglia motor control. III. Pallidal ablation: normal reaction time, muscle cocontraction, and slow movement. *J. Neurophysiol*. 65: 330-351.

- Moeller JR, Eidelberg D (1997). Divergent expression of regional metabolic topographies in Parkinson's disease and normal ageing. *Brain*. 120: 2197-2206.
- Moeller JR, Nakamura T, Mentis MJ, Dhawan V, Spetsieres P, Antonini A, Missimer J, Leenders KL, Eidelberg D. (1999) Reproducibility of regional metabolic covariance patterns: Comparison of four populations. *J Nucl Med*. 40: 1264-1269.
- Morris M, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ (1998). Abnormalities in the stride length-cadence relation in parkinsonian gait. *Mov Disord*. 13: 61-69.
- Morris ME, Iansek R, Matyas TA (1996). Summers, JJ. Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain*. 119 :551-568.
- Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ (1994). Ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 57: 1532-1534.
- Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ (1994). The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 117 :1169-1181.
- Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ (1996) Temporal stability of gait in Parkinson's disease. *Phys Ther*. 76: 763-777.
- Morris ME, Iansek R, Summers JJ, Matyas TA (1995). Motor control considerations for the rehabilitation of gait in Parkinson's disease. En Glencross, D.J., Piek, J.P. (eds). *Motor Control and Sensory Motor Integration: Issues and Directions*. Amsterdam. Elsevier. 61-93.
- Morris PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GB, Brooks DJ (1998) Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with ¹⁸FDOPA PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 64: 314-319.
- Morris PK, Sawle GV, Brooks DJ (1995). Clinical and ¹⁸FDOPA PET findings in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 59: 597-600
- Muñoz D (1999). Substrato estructural del síndrome Parkinsoniano. En Obeso JA, Olanow WC, Schapira AH, Tolosa E (eds). *Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson: origen y terapéutica*. ASTA medica. España. 53-73.
- Muriel MP, Agid Y, Hirsch E (2001). Plasticity of afferent fibers to striatal neurons bearing D1 dopamine receptors in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 16: 435-441.
- Murray MP, Sepic SB, Gardner GM, Downs WJ (1978). Walking patterns of men with parkinsonism. *Am J Phys Med*. 57: 278-294.
- Mushiake H, Inase M, Tanji J (1991). Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J Neurophysiol*. 66: 705-718.

N

- Nagasaki H, Itho H, Hashizume K, Furuna T, Maruyama H, Kinugasa T (1996). Walking patterns and finger rhythm of older adults. *Percept Mot Skills*. 82: 435-447.
- Nagasaki H, Itho H, Maruyama H, Hashizume K (1988). Characteristic difficulty in rhythmic movement with aging and its relation to Parkinson's disease. *Exp Aging Res*. 14: 171-176.
- Nagasaki H, Itho H, Maruyama H, Hashizume K (1988). Characteristic difficulty in rhythmic movement with aging and its relation to Parkinson's disease. *Exp Aging Res*. 14: 171-176.
- Nagasaki H, Nakamura R (1982). Rhythm formation and its disturbances: a study based upon periodic response of a motor output system. *Journal of Human Ergology*. 11: 127-142.
- Nagasaki H, Nakamura R, Taniguchi R (1978). Disturbances of rhythm formation in patients with Parkinson's disease: part II. a forced oscillation model. *Percept Mot Skills*. 46: 79-87.
- Nagasawa T, Yuasa Y, Tsuga K, Tsuru H (1993). Reproducibility of tooth tapping rhythm young and elderly dentate subjects. *J Oral Rehabil*. 20: 441-447.
- Nahmias C, Garnett ES, Firmau G, Lang A (1985). Striatal dopamine distribution in Parkinsonian patients during life. *J Neurol Sci*. 69: 223-230.
- Nakamura R (1975). Disorders of repetitive and rapid alternating movements in cerebellar diseases and parkinsonism. *Adv Neurol Sci.(Tokyo)*. 19: 719-724.
- Nakamura R, Nagasaki H, Narabayashi H (1976) Arrhythmokinesia in parkinsonism. En Birkmayer, W., Hornykiewicz, O. (eds.). 258-268.
- Nakamura R, Nagasaki H, Narabayashi H (1978). Disturbances of rhythm formation in patients with Parkinson's disease: part I. Characteristics of tapping response to the periodic signals. *Percept Mot Skills*. 46: 63-75.
- Narabayashi H (1989). Stereotaxic Vim thalamotomy for treatment of tremors. *Eur Neurol*. 29: S29-S32.
- Narabayashi H, Maeda T, Yokochi F (1987). Long-term follow up study of nucleus ventralis intermedius and ventrolateralis thalamotomy using a microelectrode technique in parkinsonism. *Appl Neurophysiol*. 50: 330-337.
- Narabayashi H, Nakamura R (1985). Clinical neurophysiology of freezing in parkinsonism. En : Delwaide PJ, Agnoli A (eds). *Clinical neurophysiology in Parkinsonism*. New York: Elsevier. 49-57.
-

-
- Nashner L (1980). Balance adjustments of humans perturbed while walking. *Journal of Neurophysiology*. 44: 650-664.
- Nashner L (1982). Adaptations of human movement to altered environments. *TINS*. 3: 358-361.
- Nelles G, Jentzen W, Jueptner M, Muller S, Diener HC (2001). Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography. *Neuroimage*. 13: 1146-1154.
- Newman MA (1972). Time estimation in relation to gait tempo. *Percept Mot Skills*. 34: 359-366.
- Nicklas WJ, Vyas I, Heikkila RE (1985). Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenyl-pyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *Life Sci*. 36: 2503-2508.
- Nieuwboer A, De Weerdt W, Dom R, Lesaffre E (1998). A frequency and correlation analysis of motor deficits in Parkinson patients. *Disabil Rehabil*. 20: 142-150.
- Nutt JG, Marsden CD, Thomson PD (1993). Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology*. 43: 268-279.

O

- O'Boyle DJ, Freeman JS, Cody FW (1996). The accuracy and precision of timing of self-paced, repetitive movements in subjects with Parkinson's disease. *Brain*. 119:51-70.
- O'Suilleabhain PE, Matsumoto JY (1998). Time- frequency analysis of tremors. *Brain*. 121: 2127-2134.
- O'Sullivan JD, Said CM, Dillon LC, Hoffman M, Hughes AJ (1998). Gait analysis in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: influence of levodopa and comparison with other measures of motor function. *Mov Disord*. Nov. 13:900-906.
- Oberg T, Kassznia A, Öberg K (1993). Basic gait parameters: reference data for normal subjects, 10-79 years of age. *J Rehabil Res Dev*. 30: 210-223.
- Obeso JA, Alvarez CM, Marcins RJ et al. (1997). Lesions of the subthalamic nucleus (STN) in Parkinson's disease (PD). *Neurology* 48 [suppl.]: S136.
- Obeso JA, Olanow WC, Schapira AH, Tolosa E (eds.) (1999). *Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson: origen y terapéutica*. ASTA medica. España.
- Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N, Olanow CW (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. [Supple]. 10: S8-S19.
- Obeso JA, Rothwell JC, Ceballos-Bauman A, et al (1995): The mechanism of action of pallidotomy in Parkinson's disease (PD): Physiological and imaging studies. *Soc Neurosci Abstr*. 21.
- Olanow CW, Tatton WG (1999). Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci*. 22: 123-144.
- Olanow CW, Koller W, Goetz CG, Stebbins GT, Cahill DW, Gauger LL, Morantz R, Penn RD, Tanner CM, Klawans HL, et al. (1990). Autologous transplantation of adrenal medulla in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 47: 1286-1289.
- Owen AM, Doyon, J, Dagher A, Sadikot A, Evans AC (1998). Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET Implications for higher cortical functions. *Brain*. 121: 949-965.
- Ozgirgin N, Bolukbasic N, Beyazova M, Orkum S (1993). Kinematic gait analysis in hemiplegic patients. *Scand J Rehabil Med*. 25: 51-55.

P

- Pacchetti C, Aglieri R, Marcini F, Martignoni E, Nappi G (1998). Active music therapy and Parkinson's disease: methods. *Funct Neurol.* 13:57-67.
- Palmer SS, Mortimer JA, Webster DD, Bistevins R, Dickinson GL (1986). Exercise therapy for Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 67: 741-745.
- Pare D, Curro Dossi R, Steriade M (1990) Neuronal basis of the parkinsonian resting tremor: a hypothesis and its implications for treatment. *Neuroscience.* 35: 2117-226.
- Parent A, Hazrati LN (1993). Anatomical aspects of information processing in primate basal ganglia. *Trends Neurosci.* 16: 111-116.
- Parent A, Smith Y, Filion M, Dumas J (1989). Distinct afferents to internal and external pallidal segments in the squirrel monkey. *Neurosci Lett.* 96: 140-144.
- Parent A, Sato F, Wu Y, Gauthier J, Léves M, Parent M (2000). Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. *Trends Neurosci.* [Supple]. 10: S20-S27.
- Passingham RE, Chen YC, Thaler D (1989). Supplementary motor cortex and self-initiated movement. En Ito M (ed.): *Neural programming.* Base: Karger. 13-24.
- Pastor MA, Artieda J, Jahanshahi M, Obeso JA (1992a). Time estimation and reproduction is abnormal in parkinson's disease. *Brain.* 115: 211-225.
- Pastor MA, Jahanshahi M, Artieda J, Obeso JA (1992b). Performance of repetitive wrist movements in Parkinson's disease. *Brain.* 115: 875-891.
- Patla AE (1991). Understanding the control of human locomotion: a prologue. En Patla AE (ed). *Adaptability of human gait: implications for the control of locomotion.* Amsterdam: North-Holland. 3-17.
- Paulson GW, Schafer K, Hallum B (1986). Avoiding mental changes and falls in older Parkinson's patients. *Geriatrics.* 41: 59-62.
- Paulson HL, Stern MB (1997). Clinical manifestations of Parkinson's disease. En Watts RL, Koller WC (eds.) *Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice.* McGraw-Hill. USA. 183-199.
- Pedersen SW, Eriksson T, Oberg B (1991). Effects of withdrawal of antiparkinson medication on gait and clinical score in the Parkinson patient. *Acta Neurol Scand.* 84: 7-13.

Pedersen SW, Oberg B, Insulander A, Vretman M (1990). Group training in parkinsonism: quantitative measurements of treatment. *Scand J Rehabil Med.* 22: 207-211.

Pedersen SW, Oberg B, Larsson LE, Lindval B (1997). Gait analysis, isokinetic muscle strength measurement in patients with Parkinson's disease. *Scand J Rehabil Med.* 29: 67-74.

Perlmutter JS, Raichle ME (1985). Regional blood flow in hemiparkinsonism. *Neurology.* 35: 1127-1134.

Penney JB, Young AB (1981). GABA as the pallidothalamic neurotransmitter: Implications for basal ganglia function. *Brain Res.* 207: 195-199.

Penney JB, Young AB (1983). Speculation on the functional anatomy of basal ganglia disorders. *Annu. Rev. Neurosci.* 6: 73-94.

Penny GR, Afsharpour S, Kitai ST (1986). The glutamate decarboxylase-, leucine enkephalin-, methionine enkephalin-, and substance P-immunoreactive neurons in the neostriatum of the rat and cat: Evidence for partial population overlap. *Neuroscience.* 17: 10-1045.

Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R (1995). The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res.* 4: 241-248.

Phelps ME (2000). Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci.* 16: 9226-9233.

Phelps ME, Hoffman E, Coleman RE, Welch MJ, Raichle ME, Weiss ES, Sobel BE, Ter-Pogossian MM (1976). Tomographic images of blood pool and perfusion in brain and heart *J. Nucl. Med.* 17: 603-612.

Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. (1979) Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol.* 6: 371-388.

Phelps PE, Houser CR, Vaughn JE (1985). Immunocytochemical localization of choline acetyltransferase within the rat neostriatum: A correlated light and electron microscopic study of cholinergic neurons and synapses. *J Com Neurol.* 238: 286-307.

Pinter MM, Hetscher RJ, Nasel CO, Riedl E, Schnaberth G (1992). Quantification of motor deficit in Parkinson's disease with a motor performance test series. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect.* 4: 131-141.

Platel H, Price C, Baron J, Wise R, Lambert J (1997). The structural components of music perception. A functional anatomical study. *Brain.* 120: 229-243.

- Platz T, Brown RG, Marsden CD (1998). Training improves the speed of aimed movements in Parkinson's disease. *Brain*. 121: 505-14.
- Playford ED, Jenkins IH, Passingham RE, Nutt J, Frackowiak RSJ, Brooks DJ (1992). Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol*. 32: 151-161.
- Pohl M, Mrass GJ, Oertel WH (1999). Rehabilitation in Parkinson's disease. En Lewitt, P., Oerfel, W. *Parkinson's Disease. The Treatment Options*. United Kingdom. 215-227.
- Pollack P, Benabid AL, Limousin P, Benazzouz A (1997). Chronic intracerebral stimulation in Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 74: 213-220.
- Poewe W, Granata R (1997). Pharmacological treatment of Parkinson's disease. En Watts, RL.; Koller, WC. (eds). *Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice*. Mc Graw-Hill. USA. 201-219.
- Praamstra P, Stegeman DF, Cools AR, Horstink MW (1998). Reliance on external cues for movement initiation in Parkinson's disease Evidence from movement-related potentials. *Brain* 121: 167- 177. .

Q

Quintyn M, Cross E (1986). Factors affecting the ability to initiate movement in Parkinson's disease. *Phys Occ Ther Geriatrics*. 6: 51-60.

R

- Rabey JM, Bass H, Bonuccelli U, Brooks D, Klotz P, Korczyn AD, Kraus P, Martinez-Martin P, Morrish P, Van Sauten W, Van Hilten B (1997). Evaluation of the Short Parkinson's Evaluation Scale: a new friendly scale for the evaluation of Parkinson's disease in clinical drug trials. *Clin Neuropharmacol.* 20: 322-337.
- Rafal RD, Winhoff AW, Friedman J, Bernstein E (1987). Programming and execution of sequential movements in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 50:1267- 1273.
- Raichle ME (1994) Images of the mind: studies with modern imaging techniques. *Annu Rev Psychol.* 45. 333-356.
- Rakshi JS, Uema T, Ito K, Bailey DL, Morrish PK, Ashburner J, Dagher A, Jenkins IH, Friston KJ, Brooks DJ (1999). Frontal, midbrain and striatal dopaminergic function in early and advanced Parkinson's disease. A 3D[18F]dopa-PET study. *Brain.* 122: 1637-1650.
- Rao SM, Mayer AR, Harrington DL (2001). The evolution of brain activation during temporal processing. *Nat Neurosci.* 4: 317-323
- Rascol O, Sabatini U, Chollet F, Celsis P, Montastruc JL, Marc-Vergnes JP, Rascol A (1992). Supplementary and primary sensory motor area activity in Parkinson's disease. *A. Neurol.* 49:144-148.
- Rascol O, Sabatini U, Chollet F, Fabre N, Senard JM, Montastruc JL, Celsis P, Marc-Vergnes JP, Rascol A. (1994). Normal activation of the supplementary motor area in patients with Parkinson's disease undergoing long-term treatment with levodopa. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 57: 567-571.
- Rascol O, Sabatini U, Fabre N, Brefel C, Loubinoux I, Celsis P, Senard JM, Montastruc JL, Chollet F. (1997). The ipsilateral cerebellar hemisphere is overactive during hand movements in akinetic parkinsonian patients. *Brain.* 120: 103-110.
- Ribak CE, Vaughn JE, Roberts E (1979). The GABA neurons and their axon terminals in rat corpus striatum as demonstrated by GAD immunocytochemistry. *J Comp Neurol.* 187: 261-283.
- Rickards C, Cody FW (1997). Proprioceptive control of Wrist movements in Parkinson's disease Reduced muscle vibration- induced errors. *Brain.* 120: 977-990.
- Richards CL, Malouin F, Bedard PJ, Cioni M (1992). Changes induced by L-dopa and sensory cues on the gait of parkinsonian patients. En Woollacott M, Horak F (eds). *Posture and gait: control mechanisms.* Eugene, OR: University of Oregon Books. 126-129.
- Richards M, Marder K, Cote L, Mayeux R (1994). Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination. *Mov Disord.* 9: 89-91.
- Richter JA, Marti JM (1993). *PET Tomografía Molecular. Fundamentos y aplicaciones.* Ed Eseeuve. Madrid.

-
- Rimoldi HJ (1951). Personal tempo. *J abnorm soc Psychol.* 46: 283-303.
- Rinvik E, Grofova I, Ottersen OP (1976). Demonstration of nigrotectal and nigroreticular projections in the cat by axonal transport of proteins. *Brain Res.* 112: 388-394.
- Rinvik E, Ottersen OP (1993). Terminals of subthalamnigral fibres are enriched with glutamate-like immunoreactivity: An electron microscopic, immunogold analysis in the cat. *J Chem Neuroanat.* 6: 19-30.
- Roberts JW, Heilbrun MP (1997). Staged bilateral ventroposterior pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurology.* 48: 358.
- Robertson RG, Farmery SM, Sambrook MA, Crossman AR (1989). Dyskinesia in the primate following injection of an excitory amino acid antagonist into the medial segment of the globus pallidus. *Brain Res.* 476: 317-322.
- Robinson JL, Smidt GL (1981). Quantitative gait evaluation in the clinic. *Phys Ther.* 61: 351-353.
- Rodriguez MC, Guridi OJ, Alvarez L, Mewes K, Macias R, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA. (1998). The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. *Mov disorder.* 13 [Suppl.1]: S111-118.
- Rogers MW (1991). Motor control problems in Parkinson's disease. En Lister Mj (ed). *Second step: Contemporary management of motor control problems. Proceeding of the Second Step.* Alezandria, VI: Foundation for Physical Therapy. 195-206.
- Rogers MW (1996). Disorders of posture, balance, and gait in Parkinson's disease. *Clin Geriatr Med.* 12: 825-845.
- Rosin R, Topka H, Dichgans J (1997). Gait initiation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 12: 682-690.
- Rothwell J (1994). *Control of Human Voluntary Movement.* Segunda edición. Chapman & Hall. London.
- Rouzaire-Dubois B, Scamati E (1987). Pharmacological study of the cortical-induced excitation of subthalamic nucleus neurons in the rat: Evidence for amino acids as putative neurotransmitters. *Neuroscience.* 21: 429-440.
- Rouziare-Dubois B, Hammond C, Hamon B, Feger J (1980). Pharmacological blockade of the globus pallidus-induced inhibitory response of subthalamic cells in the rat. *Brain Res.* 200: 321-329.
- Rowland LP (2000) (ed). *Merritt's Neurology.* Lippincott Williams & Wilkins. New York.
- Rubino FA (1993). Gait disorders in the elderly. Distinguishing between normal and dysfunctional gaits. *Postgrad Med.* 93:185-190.
- Rye DB, Lee HJ, Saper CB, Wainer BH (1987). Medullary and spinal efferents if the pedunculopontine tegmental nucleus and adjacent mesopontine tegmentum in the rat. *J Comp Neurol.* 269: 315-341.
-

S

- Sabate M, Gonzalez I, Ruperez F, Rodriguez M (1996). Obstructive and restrictive pulmonary dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 138:114-119.
- Sadikt AF, Parent A, Francois C (1992). Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: A PHA-L study of subcortical projections. *J. Com. Neurol.* 315: 137-159.
- Safranek MG, Koshland GF, Raymond G (1982). Effect of auditory rhythm on muscle activity. *Phys Ther.* 62: 161-166.
- Saltin B, Landin S (1975) Work capacity, muscle strength and SDH activity in both legs of hemiparetic patients and patients with Parkinson's disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 35:531-538.
- Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, Uema T, Boecker H, Passingham RE, Brooks DJ (1997). Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements a PET study. *Brain.* 120: 963-976.
- Sandyk R (1997). The accelerated aging hypothesis of Parkinson's disease is not supported by the pattern of circadian melatonin secretion. *Int J Neurosci.* 90: 271-275.
- Sasaki O, Taguchi K, Kikukawa M, Ogiba T (1993). Stepping analysis in patients with spinocerebellar degeneration and Parkinson's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 113: 466-70.
- Sasco AJ, Paffenbarger RS, Gendre I, Wing AL (1992). The role of physical exercise in the occurrence of Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 49: 360-365.
- Sauvage LR, Myklebust BM, Crow-Pan J, Novak S, Millington P, Hoffman MD, Hartz AJ, Rudman D (1992). A clinical trial of strengthening and aerobic exercise to improve gait and balance in elderly male nursing home residents. *Am J Phys Med Rehabil.* 71: 333-342.
- Schapira AHV (1999). Etiología de la enfermedad de Parkinson. En Obeso JA, Olanow WC, Schapira AH, Tolosa E (eds.). *Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson: origen y terapéutica.* ASTA medica. España.
- Schapira AHV, Cooper JM, Dexter D, Jenner P, Clark JB, Marsden C. (1989). Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet.* 1: 1269.
- Schapira AHV Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden C (1990). Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 54: 823-827.
- Schauer M, Steingruber W, Mauritz KH (1996). Effect of music on gait symmetry of stroke patients on a treadmill. *Biomed Tech (Berl).* 41: 291-296.

Schwab RS, Chafetz ME, Walker S (1954). Control of two simultaneous voluntary motor acts in normals and in parkinsonism. *Archives of Neurology and Psychiatry, Chicago*. 72: 591-598.

Schenkman M (1992). Physical therapy intervention for the ambulatory patient. En Turnbull GI (ed): *Physical Therapy Management of Parkinson's Disease*. New York: Churchill Livingstone. 137-192.

Schenkman M, Cutson TM, Kuchibhatla M, Chandler J, Pieper C. (1997). Reliability of impairment and physical performance measures for persons with Parkinson's disease. *Phys Ther*. 77:19-27.

Schenkman M, Cutson TM, Kutchibhatla M, Chandler J, Pieper CF, Ray L, Laub KC (1998). Exercise to improve spinal flexibility and function for people with Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 46:1207-1216.

Scholz E, Bacher M, Diener HC, Dichgans J (1988). Twenty- four- hour tremor recordings in the evaluation of the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol*. 235: 475-484.

Scholz E, Diener HC, Noth J, Friedemann H, Dichgans J, Bacher M. (1987). Medium and long latency EMG responses in leg muscles: Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 50:66-70.

Selby G (1987). Stereotaxic surgery. En Koller WC (ed.): *Handbook of Parkinson's disease*. New York: Marcel Dekker. 421-435.

Selemon LD, Goldman-Rakic PS (1985). Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J Neurosci*. 5: 776-794.

Sheridan MR, Flowers KA, Hurrell J (1987). Programming and execution of movement in Parkinson's disease. *Brain*. 110: 1247-1271.

Shimamoto H, Morimitsu H, Sugita S, Nakahara K, Shigemori M (1999). Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Rinsho Shinkeigaku*. 39: 1264-1267.

Shimizu N, Yoshida M, Nagatsuka Y (1987). Disturbance of two simultaneous motor acts in patients with parkinsonism and cerebellar ataxia. *Adv Neurol*. 45:367-370.

Shimoyama I, Hinokuma K, ninchoji T, Uemura K (1983). Microcomputer analysis of finger tapping as measure of cerebellar dysfunction. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 23: 437-440.

Shimoyama I, Ninchoji T, Uemura K (1990). The finger-tapping test. A quantitative analysis. *Arch Neurol*. 47: 681-684.

Silva AJ, Paylor R, Wehener JM, Tonegawa (1992). Impaired spatial learning in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science*. 257: 206-211.

Silverman FH (1971). A rationale for the use of the hearing- aid metronome in a program of therapy for stuttering. *Percept Mot Skills*. 32: 34.

- Singer TP, Castagnoli N Jr, Ramsay RR, Trevor AJ (1987). Biochemical events in the development of parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *J Neurochem.* 49:1-8.
- Smith E, Jonides J (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283: 1657-1661
- Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ (1976). Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology, Minneapolis.* 26: 423-429.
- Spiegel EA, Wycis HT (1954). Anatomy in paralysis agitans. *Arch Neurol Psychiatry.* 71: 598-614.
- Stebbins GT, Goetz CG (1998). Factor structure of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale: Motor Examination section. *Mov Disord.* 13:633-636.
- Stelmach GE, Teasdale N, Phillips J, Worringham CJ (1989). Force production characteristics in Parkinson's disease. *Exp Brain Res.* 76:165-172.
- Stelmach GE, Worringham CJ (1988). The preparation and production of isometric force in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 26. 93-103.
- Stelmach GE, Worringham CJ, Strand EA (1986). Movement preparation in Parkinson's disease. The use of advance information. *Brain.* 109:1179-1194.
- Stern GM, Franklyn SE, Imms FJ, Prestidge SP (1983). Quantitative assessments of gait and mobility in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 19: 201-214.
- Stern Y (1986). Patients with Parkinson's disease can employ a predictive strategy. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry.* 49: 107-108.
- Stoof JC, Winogrodzka A, Muiswinkel FL, Wolters EC, Voorn P, Groenewegen HJ, Booij J, Drukarch B (1999) Leads for the development of neuroprotective treatment in Parkinson's disease and brain imaging methods for estimating treatment efficacy. *European Journal of Pharmacology.* 375: 75-86
- Sunvisson H, Lökk J, Ericson K, Winblad B, Ekman SL (1997). Changes in motor performance in persons with Parkinson's disease after exercise in a mountain area. *J Neurosci Nurs.* 29:255-260.
- Surmeier DJ, Reiner A, Levine MS, Ariano MA (1993). Are neostriatal dopamine receptors colocalized? *Trends Neurosci.* 16: 299-305.
- Svennilson E, Torvik A, Lowe R, Leksell L (1960). Treatment of parkinsonism by stereotactic thalamotomies in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatr Neurol Scand.* 35: 358-377.
- Szelag E, Von Steinbüchel N, Reiser M, Gilles de Langen E, Poppel E (1996). Temporal constraints in processing of nonverbal rhythmic patterns. *Acta Neurobiol Exp (Warsz).* 56: 215-225.

T

Talland GA, Schwab RS (1964). Performance with multiple sets in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2: 45-53.

Tanner CM, Langston JW (1990). Do environmental toxins cause Parkinson's disease? A critical review. *Neurology*. 40(10 Suppl 3): S17-S30.

Thaler DE, Passingham RE (1989). The supplementary motor cortex and internally directed movement. En Crossman AR, Sambrook M (eds.) *Neural Mechanism in Disorder of Movement*. Londres: Libby. 175-181.

Thaut MH, McIntosh GC, Prassas SG, Rice RR (1992). Effect of rhythmic auditory cuing on temporal stride parameters and EMG patterns in normal gait. *J Neuro Rehabil*. 6: 185-190.

Thaut MH, McIntosh GC, Prassas SG, Rice RR (1993). Effect of rhythmic auditory cuing on temporal stride parameters and EMG in hemiplegic gait of stroke patients. *J Neuro Rehabil*. 7: 9-16.

Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR (1997). Rhythmic facilitation of gait training in hemiparetic stroke rehabilitation. *J Neurol Sci*. 151: 207-212.

Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR, Miller RA, Rathbun J, Brault JM (1996). Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients. *Mov Disord*. 11: 193-200.

Thaut MH, Miltner R, Lange HW, Hurt CP, Hoember V (1999). Velocity modulation and rhythmic synchronization of gait in Huntington's disease. *Mov Disord*. 14: 808-819.

Thobois S, Dominey PF, Decety J, Pollak P, Gregoire MC, Le Bars D, Broussolle E (2000). Motor imagery in normal subjects and in asymmetrical Parkinson's disease. A PET study. *Neurology*. 55. 996-1002.

Touitou Y, Bogdan A, Haus E, Touitou C (1997). Modifications of circadian and circannual rhythms with aging. *Exp Gerontol*. 32: 603-614.

Traub MM, Rothwell JC, Marsden CD (1980). Anticipatory postural reflexes in Parkinson's disease and other akinetic-rigid syndromes and in cerebellar ataxia. *Brain*. 103:393-412.

Treisman M, Faulkner A, Naish PL (1992). On the relation between time perception and the timing of motor action: evidence for a temporal oscillator controlling the timing of movement. *J Exp Psychol*. 45: 235-263.

Treisman M (1984). Temporal rhythms and cerebral rhythms. *Ann N Y Acad Sci*. 423: 542-565.

Tresilian JR, Stelmach GE, Adler CH (1997). Stability of reach- to- grasp movement patterns in Parkinson's disease. *Brain*. 120: 2093- 2111.

U

Ueno E (1989). Clinical and physiological study of apraxia of gait and frozen gait. *Rinsho Shinkeigaku*. 29: 275-283.

Ueno E, Yanagisawa N, Takami M (1993) Gait disorders in parkinsonism. A study with floor reaction forces and EMG. *Adv Neurol*. 60: 414-418.

Uhl F, Lindinger G, Kornhuber A (1993). Frontomesial activation during spatial bilateral coordination: tentative conclusions of SMA function. En Haschke W, Roibak AI, Speckmann EJ (eds.): *Slow potential changes in the brain*. Boston: Birkhauser. 269-272.

Urquhart DM, Morris ME, Ianssek R (1999). Gait consistency over a 7-day interval in people with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 80: 696-701.

V

Van Dijk JG, Hann J, Zwinderman K, Kremer B, Van Hilten BJ, Roos RA (1993). Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease: relationships with age, medication, duration, and severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 56: 1090-1095.

Van Dillen LR, Roach KE (1988). Interrater reliability of a clinical scale of rigidity. *Phys Ther*. 68: 1679-1681.

Van Hilten JJ, Middelkoop HA, Kerkhof GA, Roos RA (1991). A new approach in the assessment of motor activity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 54: 976-979.

Van Hilten JJ, Van der Zwan AD, Zwinderman AH, Roos RA (1994). Rating impairment and disability in Parkinson's disease: evaluation of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Mov Disord*. 9: 84-88.

Vernon GM, Jenkins M (1995). Health maintenance behaviors in advanced Parkinson's disease. *J Neurosci Nurs*. 27:229-235.

Verschueren SM, Swinnen SP, Dom R, De Weerd W (1997). Interlimb coordination in patients with Parkinson's disease: motor learning deficits and the importance of augmented information feedback. *Exp Brain Res*. 113: 497-508.

Vidailhet M, Stocchi F, Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Brooks DJ, Marsden CD (1993). The Bereitschaftspotential preceding simple foot movement and initiation of gait in Parkinson's disease. *Neurology*. 43: 1784-1788.

Viergge P, Dethlefsen J (1992). Physical therapy and speech therapy in Parkinson's syndrome--a status assessment. *Forschr Neurol Psychiatr*. 60: 369-374.

Viergge P, Stolze H, Klein C, Heberlein I (1997). Gait quantitation in Parkinson's disease locomotor disability and correlation to clinical rating scales. *J Neural Transm*. 104: 237-248.

Vitek JL (1997). Stereotaxic surgery and deep brain stimulation for Parkinson's disease and movement disorders. en : Watts RL, Koller WC (eds): *Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice*. Mc Graw-Hill. USA. 237-255.

Vitek JL, Wichmann T, DeLong MR (1994). Current concepts of basal ganglia neurophysiology with respect to tremorgenesis. En Findley LJ, Koller W (eds.): *Handbook of Tremor Disorders*. New York: Marcel Dekker. 37-50.

Von Krosigk M, Smith Y, Bolam JP, Smith AD (1992). Synaptic organization of GABAergic inputs from the striatum and the globus pallidus onto neurons in the substantia nigra and retrorubral field which project to the medullary reticular formation. *Neuroscience*. 50. 531-549.

W

- Wagner JH (1993). The new molecular medicine. *J Nucl Med.* 34:165-166.
- Wall JC (1991). The kinematics of idiopathic gait disorder. A comparison with healthy young and elderly females. *Scand J Rehabil Med.* 23: 159-164.
- Ward CD (1991). En: Swash M, Oxbury J (eds). *Clyncial neurology.* Edinburg: Churchill Livingstone. 1395-1474.
- Watts RL, Koller WC (eds.) (1997). *Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice.* Mc Graw-Hill. USA.
- Wechsler IS (1927). *Text book of clinical neurology.* Philadelphia: WB saunders. 516-520.
- Weiner WJ, Lang AE (1989). *Movement Disorders. A Comprehensive Survey.* Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co. 688-700.
- Weiss P, Stelmach GE, Hefter H (1997). Programing of a movement sequence in Parkinson's disease. *Brain.* 120: 91-102.
- Weller C (1992). Gait on a shoestring: falls and foot separation in parkinsonism. *Age Ageing.* 21: 242-244.
- Weller C (1993). Defining small differences in efficacy between anti-parkinsonian agents using gait analysis: a comparison of two controlled release formulations of levodopa/decarboxylase inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 35: 379-385.
- Wichmann T, Bergman H, DeLong M R (1994) The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthamic inactivation in the MPTP model of Parkinsonism. *J Neurophysiol.* 72: 521-530.
- Wichmann T, DeLong MR (1997). Physiology of the Basal Ganglia y Pathophysiology of Movement Disorders of Basal Ganglia and Motor Systems. En Watts RL, Koller WC (eds.): *Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice.* McGraw-Hill. USA. 87-99.
- Wiesendanger M (1993). The riddle of supplementary motor area function. En Mano, M, Hamada, I. DeLong, MR (eds). Role of the cerebellum and basal ganglia in voluntary movement. Amsterdam. Elsevier. 253-266.
- Wilson CJ, Groves PM (1980). Fine structure and synaptic connections of the common spiny neuron of the rat neostriatum: A study employing intracellular injertion of horseradish peroxidasa. *J Comp Neurol.* 194: 599-614.

Wing AM, Kristofferson AB (1973a). The timing of interresponse intervals. *Perception and Psychophysics*. 13: 455-460.

Wing AM, Kristofferson AB (1973b). Response delays and the timing of discrete motor responses. *Perception and Psychophysics*. 14: 5-12.

Wolfson LI, Leenders KL, Brown LL, Jones T (1985). Alterations of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in Parkinson's disease. *Neurology*. 35: 1399-1405.

Wolfson LI, Whipple R, Amerman P, Kaplan J, Kleinberg A. (1985). Gait and balance in the elderly. Two functional capacities that link sensory and motor ability to falls. *Clin Geriatr Med*. 1: 649-659.

Wooten G, Collins R (1981). Metabolic effects of unilateral lesions of the substantia nigra. *J Neurosci*. 1:285-291.

Y

Yahr M, Duvoisin RC, Schear MJ, Barret RE, Hoehn MM (1969). Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol.* 21: 343-354.

Yekutiel MP (1993). Patient's fall records as an aid in designing and assessing therapy in Parkinsonism. *Disabil Rehabil.* 15: 189-193.

Yekutiel MP, Pinhasov A, Shahar G, Sroka H (1991). A clinical trial of the re-education of movement in patients with Parkinson's disease. *Clin Rehabil.* 5: 207-214.

Z

Zarranz JJ (1998). *Neurología*. 2ª ed. Madrid : Harcourt Brace

Zarrugh MY, Radcliffe CW (1978). Predicting metabolic cost of level walking. *European Journal of Applied Physiology*. 38. 215:223

Zarrugh MY, Todd FN, Ralston HJ (1974). Optimization of energy expenditure during level walking. *European Journal of Applied Physiology*. 33: 293-306.

Zatsiorky VM, Werner SL, Kaimin MA (1994). Basic kinematics of walking. Step length and step frequency. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. vol 34. n°2: 109-134.

Zijlstra W, Rutgers AW, Van Weedem TW (1998). Voluntary and involuntary adaptation of gait in Parkinson's disease. *Gait Posture*. 7: 53-63.

Ziv I, Avraham M, Michaelov Y, Djaldetti R, Dressler R, Zoldan J, Melamed E (1998). Enhanced fatigue during motor performance in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 51: 1583-1586.

UNIVERSIDADE DA CORUÑA
Servicio de Bibliotecas



1700744349